

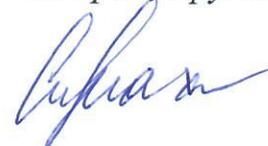
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук

(ИОХ РАН)

на правах рукописи



МАКСИМЕНКО АННА СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА
ОРТО-ДИАРИЛИЗОКСАЗОЛОВ -
АНАЛОГОВ ПРИРОДНОГО ЦИТОСТАТИКА КОМБРЕТАСТАТИНА**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
зав. лаб. медицинской химии
№17 ИОХ РАН, д.х.н.
Семенов В.В.

Москва 2022

Автор диссертационной работы выражает благодарность научному руководителю д.х.н., зав. лаб.№17 ИОХ РАН Семенову Виктору Владимировичу за возможность выполнять работу, интересную тему, ценные советы и конструктивную критику. Коллективу лаборатории Медицинской Химии №17 - к.х.н., н.с. Кислomu Виктору Петровичу за всестороннюю помощь и участие по ходу выполнения диссертационного исследования. Чернышевой Наталье Борисовне за идеи и советы, Самету Александру Викторовичу за научные замечания по созданию данного материала Коблову Ивану Александровичу за совместно проведенные исследования и всем сотрудникам за замечательную обстановку в коллективе.

Признательность сотрудникам ИОХ РАН Демчуку Дмитрию Валентиновичу за синтетические идеи, Даевой Елене Дмитриевне, Стреленко Юрию Андреевичу, Клотыркиной Наталье Георгиевне, Чижову Александру Олеговичу и Миняеву Михаилу Евгеньевичу за физико-химические исследования синтезированных соединений, а также к.б.н., с.н.с. Семеновой Марине Николаевне (ИБР РАН) за ценные знания и проведение биологических испытаний.

Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой с.н.с., к.х.н. Веселе Ирине Васильевне и Моисеевой Наталии Валентиновне за помощь и советы по ходу обучения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Литературный обзор	9
1.1. Некоторые виды биологической активности орто-диарилизоксазолов	11
1.1.1 Противовоспалительная и анальгезирующая активность	11
1.1.2 Ингибирование белка теплового шока-90 (Hsp-90)	14
1.1.3 Антитубулиновая активность	15
1.2. Методы получения орто-диарилизоксазолов	20
1.2.1. [CNO + CC] Взаимодействие бензнитрилоксидов с этиленами или ацетиленами	20
1.2.2 [NO + CCC] Взаимодействие гидроксилamina с 1,3-дикарбонильными соединениями и их аналогами	29
1.2.3 Получение диарилизоксазолов методами рециклизации	36
1.2.4 [5+0] Методы внутримолекулярной циклизации	41
1.2.5 Редкие методы получения	43
1.2.6 Введение арильных групп в изоксазольный цикл	45
1.2.7 Методы функционализации и модификации заместителей в диарилизоксазолах	49
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов	53
2.1 Получение арилнитрометанов	55
2.1.1 Окисление оксимов	55
2.1.2 Нуклеофильное замещение	60
2.2 Получение нитростильбенов	64
2.3 Получение 3,4-диарил-изоксазолин-N-оксидов	73
2.4 Рециклизации изоксазолин-N-оксидов	77

2.4.1. Рециклизация 3,4-диарил-5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидов.....	77
2.4.2. Получение 3,4-диарил-5-незамещенных-изоксазолов и 3,4-диарил-изоксазол-5-карбоновых кислот	80
2.4.3. Региоселективный способ получения эфиров изоксазол-5-карбоновых кислот	84
2.5 Синтез 3-незамещенных изоксазолов	87
2.6 Биологические испытания и исследования связи структура-активность.	89
2.6.1. Исследование цитотоксичности на 60 линиях опухолевых клеток человека в Национальном институте рака США (NCI)	89
2.6.2. Изучение антимитотической активности <i>in vivo</i> на зародышах морского ежа	91
2.6.3. Исследования связи структура-активность <i>in silico</i>	97
2.6.4. Доклинические испытания в Национальном медицинском исследовательском центре радиологии им. П.А. Герцена.	98
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.	101
ВЫВОДЫ	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	160

ВВЕДЕНИЕ

Разработка методов направленного синтеза гетероциклических соединений с заданной биологической активностью является актуальной научной проблемой как в медицинской, так и в органической химии. Несмотря на современные достижения в терапии рака, интерес к т.н. «малым молекулам» не ослабевает, поскольку именно такие препараты для пациентов во многих случаях доступнее, по сравнению, например, со сложными природными молекулами, моноклональными антителами или радионуклидной терапией. Серьезные побочные эффекты большинства выпускаемых противораковых лекарств, а также возникновение форм рака с множественной лекарственной устойчивостью обуславливают необходимость создания новых препаратов. Современные требования к разрабатываемым препаратам включают в себя знание о мишени и механизме действия вещества, метаболизме, физико-химических параметрах, растворимости, доступности в производстве и многих других факторов.

Применяемые сегодня в терапии рака препараты на основе природных молекул, такие как Винбластин, Таксол и др. представляют собой алкалоиды сложного строения, механизм действия которых связан с нарушением динамики микротрубочек в клетке. Полный их синтез экономически нецелесообразен, а полусинтетические аналоги дороги в производстве. Многочисленные исследования посвящены структурно простому классу комбретастинов - высокоактивных антимицетотиков, выделяемых из коры африканской ивы *Combretum Caffrum* [1,2], которые до сих пор находятся на разных стадиях клинических испытаний.

Важным подходом при модификации комбретастина СА4 является замена двойной связи на гетероцикл, благодаря чему решается основная проблема – закрепление арильных колец в цис-ориентации, необходимой для проявления высокой активности. В качестве гетероцикла представлял интерес изоксазол, широко представленный в выпускаемых лекарственных препаратах.

Цель работы. Поиск новых классов противораковых соединений в ряду орто-замещенных диарилзоксазолов, действующих на белок тубулин. Разработка

нового эффективного способа синтеза полиметоксизамещенных 3,4-диарилизоксазолов, промежуточных арилнитрометанов и нитростильбенов из доступного природного сырья. Изучение особенности протекания реакций и установление строения ранее не описанных соединений. Анализ противоопухолевых свойств и исследование связи структура – активность на модели зародышей морского ежа и раковых клетках человека, выявление перспективных молекул для клинических исследований.

Научная новизна и практическая значимость. Несмотря на широкое практическое применение и хорошо изученную химию изоксазолов, в литературе не описано удобных региоселективных способов синтеза 3,4-диарилизоксазолов, незамещенных в 5м положении, которые, как предполагалось, могли проявить высокую антитубулиновую активность.

Разработан эффективный способ синтеза целевых противораковых структур класса 3,4-диарилизоксазола на основе арилнитрометанов и альдегидов, синтезированных из экстрактов и эфирных масел семян доступных отечественных сортов петрушки и укропа. Одновременно по родственной схеме был разработан удобный подход к синтезу 3,4-диарилизоксазол-5-карбоксамидов – потенциальных ингибиторов белка теплового шока-90, важной мишени в терапии рака. По результатам тестирования на зародышах морских ежей и 60 линиях раковых клеток человека (NCI-60) были выявлены несколько новых стабильных ингибиторов полимеризации тубулина, превышающих по активности комбретастиин А-4. В НМИЦ радиологии им. П.А. Герцена продолжены исследования четырех лучших изомеров ряда 4-метоксифенил – 3,4,5-триметоксифенил замещенных изоксазолов, из которых по комплексу свойств молекула **18d** выбрана на доклинические испытания. Разработана ее препаративная водорастворимая форма на основе плуроника F-127 - триблок-сополимера состоящего из гидрофобных полипропиленоксидных и гидрофильных полиэтиленоксидных звеньев. По предварительным данным, **18d** при однократной дозе 10мг/кг на четвертые сутки после введения ингибирует рост саркомы мышией S37 на 50%.

В настоящее время эта препаративная форма исследуется на мышах с привитыми опухолями рака простаты РС-3 и рака легкого А-549.

Разработаны эффективные препаративные способы синтеза исходных синтетических интермедиатов - арилнитрометанов и α -нитростильбенов как с акцепторными, так и с донорными, в частности, полиалкокксибензольными фрагментами. Ряд ранее недоступных полиметокси-замещенных арилнитрометанов, был получен по реакции Мейера, в которой были впервые использованы соответствующие бензилхлориды. Такие бензилхлориды могут быть синтезированы в больших количествах на основе легкодоступных отечественных экстрактов растений. Выходы α -нитростильбенов в ряде случаев увеличены в 2-3 раза по сравнению с классическими методиками. Практическая значимость полученных результатов обусловлена также широким применением как арилнитрометанов, так и α -нитростильбенов в синтезе различных классов органических соединений и медицинских препаратов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 9 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 9 тезисов докладов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены в 5 устных докладах на VII Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Москва, 2021); на Первой всероссийской школе для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021 (Новосибирск, 2021); на Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность» (Красновидово, 2020); на V Междисциплинарной конференции «Молекулярные Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, 2019); на VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019)

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 189 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов,

экспериментальной части, выводов, списка литературы. Библиографический список состоит из 263 наименований.

Личный вклад соискателя. состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов, сопоставлении и интерпретации результатов проведенных биологических испытаний *in vitro* и *in vivo*. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

ГЛАВА 1. Литературный обзор.

«Методы получения 3,4- и 4,5- диарилзоксазолов и некоторые виды их биологической активности»

Изоксазол представляет собой пятичленное гетероароматическое кольцо (схема 1, нумерация атомов в кольце приведена фиолетовым), которое впервые было обнаружено Кляйзенем в 1888 году[3]. Изоксазолное кольцо занимает 33-е место среди 351 циклических систем, обнаруженных в продаваемых лекарственных препаратах [4], входит в топ-25 азотсодержащих гетероциклов в препаратах, одобренных FDA[5], представляет интерес как строительный блок в органическом синтезе и синтезе биологически активных структур и аналогов природных соединений [6–8],. По химии и биологии изоксазола было опубликовано много обзоров как рассматривающих общую химию изоксазолов[9–12], так и отдельных представителей или отдельные методы синтеза.

В настоящем обзоре рассматриваются методы сборки изоксазолного цикла с орто-диарильными заместителями, с различными группами в положениях 3 для 4,5-диарилзоксазолов или в положении 5 для 3,4-диарилзоксазолов. В качестве заместителей (R на схеме 1) будут рассмотрены -H-; -CH₃; -CH₂-R'; -C(O)R'; -OR', -NR'R''; -SR'; -Hal. Методы синтеза 3,5-диарилзоксазолов рассматриваются лишь в тех случаях, когда они образуются одновременно с орто-диарилзоксазолами, в связи с тем, что для них применяются иные методы синтеза и они проявляют совсем другие виды биологической активности по сравнению с орто-диарилзоксазолами. Отдельный раздел литобзора посвящен биологической активности орто-диарилзоксазолов. В связи с тем, что имеются данные по более чем 15-ти видам активности, а объем обзора не позволяет рассмотреть их все, поэтому рассмотрены только антитубулиновая, противовоспалительная активности и способность ингибировать белок теплового шока Hsp-90. [13–18]

В первую очередь представляют интерес региоселективные методы построения орто-диарилзоксазолов. В частности, одним из основных методов сборки изоксазолного цикла является 1,3-диполярное присоединение CNO синтона к CC синтону, с образованием, главным образом, 3,5-диарилзамещенных

изоксазолов (Схема 1, а), синтезу которых посвящен ряд обзоров [12,19,20]. Получение 3,4- и 4,5-диарилзамещенных диарилизоксазолов (далее – *орто*-диарилизоксазолы) является более сложной и узкой задачей в рамках создания изоксазольного цикла, поскольку при использовании несимметрично-замещенных СС синтонов (диарил- ацетиленов или этиленов) могут быть получены два региоизомера (Схема 1, b).

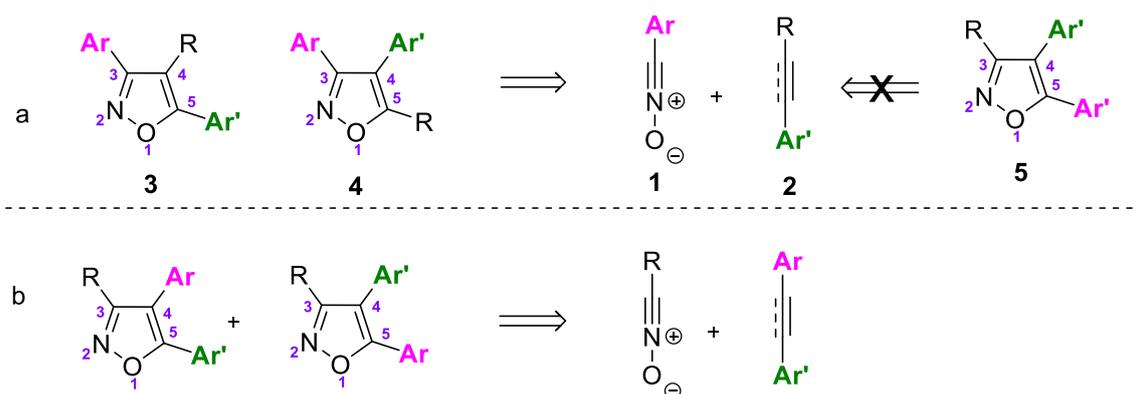


Схема 1.

Аналогичные проблемы региоселективности могут возникать по другим методам сборки диарилизоксазольного цикла.

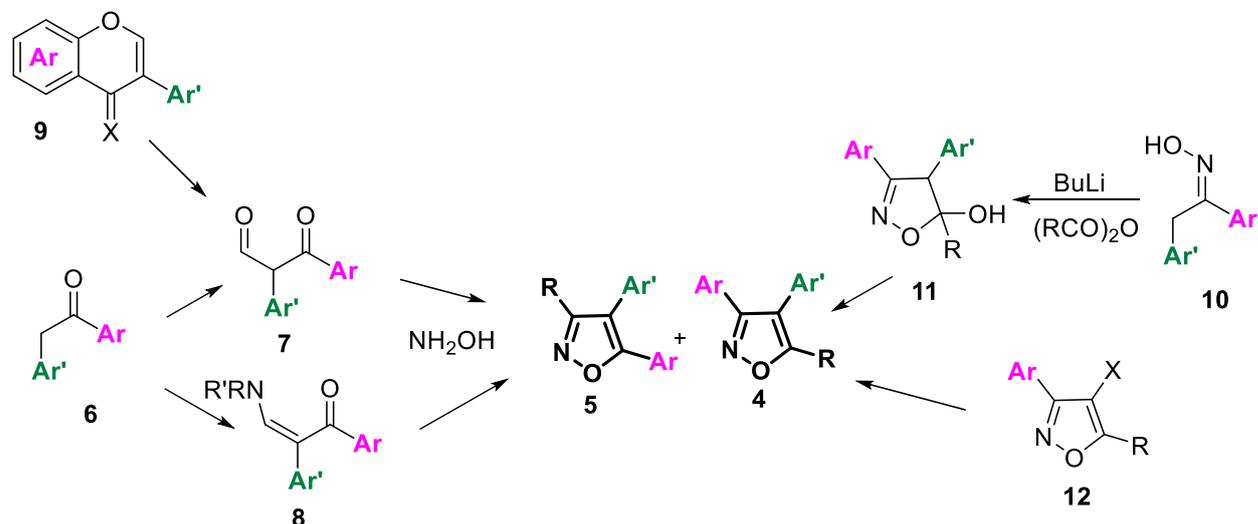


Схема 2

Совокупность литературных данных разделена традиционным образом на несколько разделов. В разделах 1 и 2 рассмотрены методы получения на основе нитрилоксидов и гидроксилamina. В разделах 3 и 4 - методы рециклизации и элиминирования из других гетероциклических систем, а в разделах 6 и 7 - способы

введения арильных групп в изоксазольный цикл или функциональных заместителей в готовый скелет орто-диарилизоксазола.

1.1. Некоторые виды биологической активности орто-диарилизоксазолов

В качестве противовоспалительного средства длительное время применяются Вальдекоксиб и Парекоксиб, представляющие собой 3,4-диарил-5-метилизоксазолы. В случае диарилизоксазолов, несущих 2,4-дигидроксиарильный заместитель имеется высокая ингибирующая активность белка теплового шока-90 (Hsp-90), также известны высокоактивные замещенные диарилизоксазолы с анти tubулиновой активностью. Структура арильных заместителей является ключевым моментом при связывании с различными белковыми мишенями и позволят осуществлять переключение между различными видами активности, в частности противовоспалительной и противораковой (и др). В настоящем обзоре будут рассмотрены некоторые ключевые работы по указанным видам активности.

1.1.1 Противовоспалительная и анальгезирующая активность.

Во всем мире применяется огромное количество нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Мировой рынок НПВС оценивался в ~15,6 млрд \$ в 2019 году.[21] На фармацевтическом рынке в классе НПВС имеются три препарата, содержащих в своей структуре изоксазольный гетероцикл: Мофезолак (Disorain), Вальдекоксиб (Vextra[®]) и Парекоксиб (Династат[®]); Мофезолак не применяется в РФ, является неселективным ингибитором циклооксигеназ (ЦОГ), преобладает ингибирование ЦОГ-1, последние два препарата являются селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

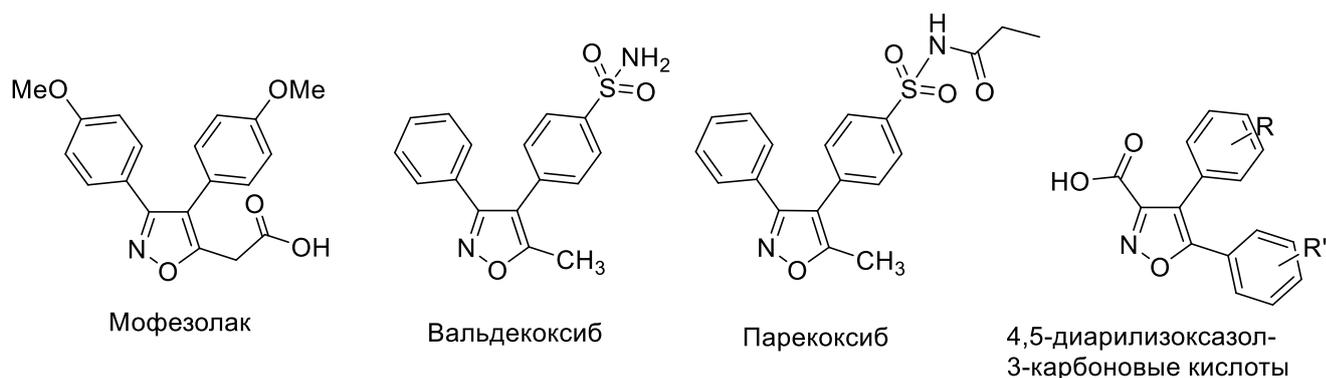


Рисунок 1. Выпускаемые НПВС с изоксазольным фрагментом в структуре и общая структура 4,5-диарилизоксазол-5-карбоновых кислот.

Процессы возникновения воспаления, боли и жара как правило связаны с биосинтезом соответствующих медиаторов в каскаде арахидоновой кислоты. Одно из основных направлений ее распада происходит под действием циклооксигеназы (ЦОГ). Для ЦОГ известно две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, они обладают значительной степенью гомологичности, однако ЦОГ-1 функционирует практически постоянно, а ЦОГ-2 включается лишь во время воспалительного процесса. Под действием ЦОГ образуется простагландин PGH_2 , который далее ферментативно превращается в тромбоксаны, простациклины и простагландины (Рисунок 2). Тромбоксан A_2 (TXA_2) является фактором агрегации тромбоцитов, ответственных за сворачивание крови. Противоположным действием обладает простациклин PGI_2 , который является ингибитором агрегации тромбоцитов. Соотношение тромбоксанов и простациклинов определяет условия тромбообразования на поверхности эндотелия сосудов. Таким образом, ингибиторы циклооксигеназ могут влиять на сворачиваемость крови, например неселективный ингибитор ЦОГ - аспирин разжижает кровь. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 приводят к ее сгущению из-за нарушения баланса тромбоксанов и простациклинов в месте воспаления.

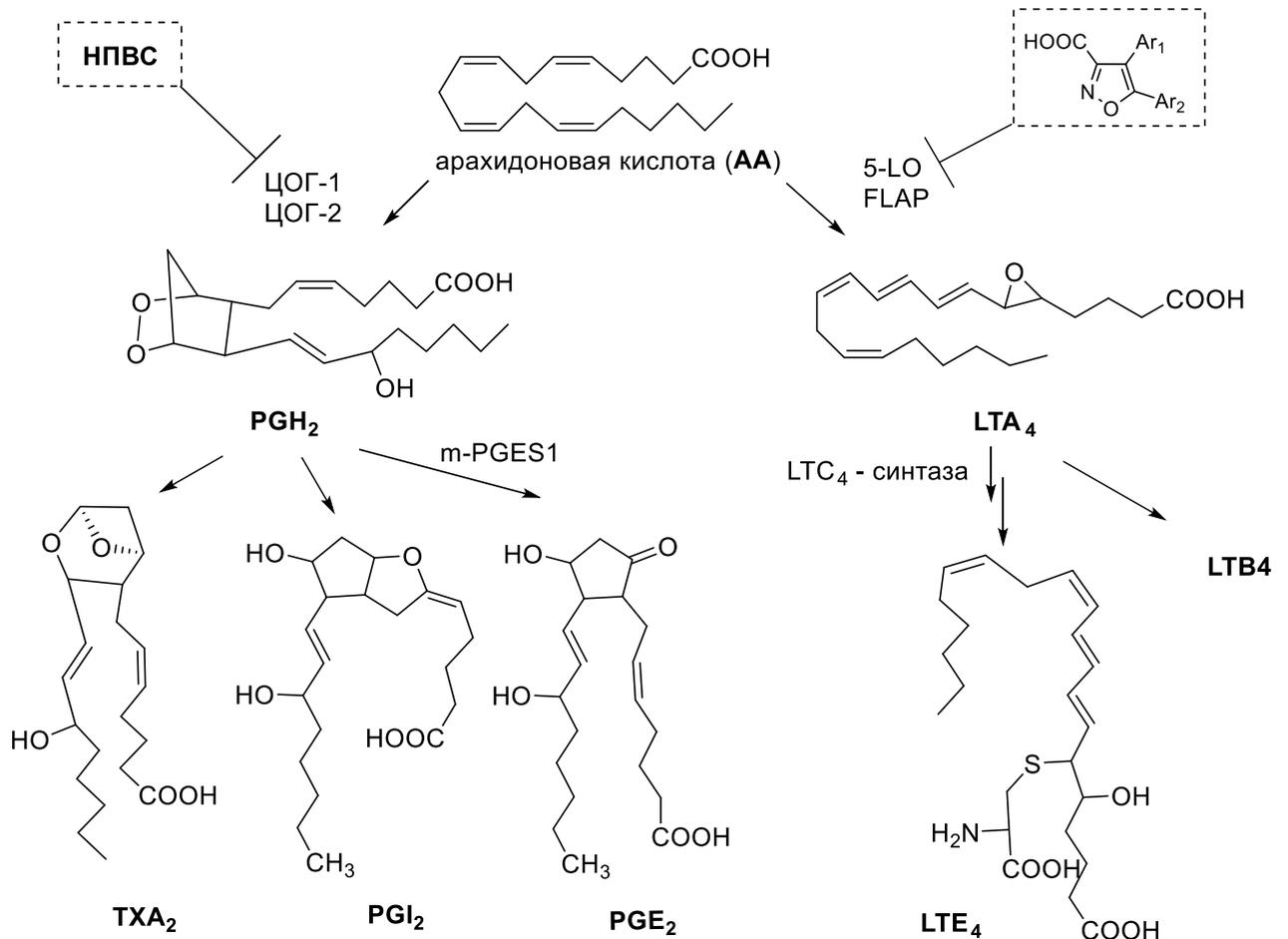


Рисунок 2. Каскад арахидоновой кислоты.

Простагландины не являются медиаторами воспаления, однако они повышают чувствительность ноцептивных рецепторов к медиаторам боли (гистамин, брадикинин). За счет ингибирования ЦОГ снижается выработка простагландинов, что ведет к уменьшению болевых ощущений. Простагландины также выполняют защитную роль в слизистой оболочке желудка, поэтому при ингибировании обеих изоформ ЦОГ наблюдается язвобразующий эффект – (раздражение слизистых оболочек, в т.ч. ЖКТ). При селективном ингибировании ЦОГ-2, не затрагивая изоформу ЦОГ-1 данный побочный эффект заметно снижен, что является большим преимуществом для оральной лекарственной формы.

Другой путь каскада арахидоновой кислоты приводит к лейкотриенам под действием 5-липооксигеназы (5-LO). Процессы начинаются с образования лейкотриена A_4 (LTA_4) и приводят к как минимум шести различным типам лейкотриенов. Лейкотриены являются медиаторами воспаления и образуются в

лейкоцитах, тромбоцитах и макрофагах, они вызывают сокращение мышечной ткани бронхов в концентрациях в 1000 раз меньше, чем гистамин и способствуют сокращению коронарных сосудов.

Недавно было обнаружено, что 4,5-диарилизоксзол-3-карбоновые кислоты [22], одновременно ингибируют как 5-LO, так и m-PGES1 (микросомальная простагландин E2-синтаза-1). Помимо этого установлено, что они также ингибируют и фермент, индуцирующий 5-липооксигеназу (FLAP), что может приводить к снижению синтеза вышеупомянутых лейкотриенов, тем самым опять же снижая основной побочный ulcerогенный эффект неселективных анти-ЦОГ препаратов. Ингибиторы ЦОГ-1,2 являются наиболее распространенными НПВС, однако они обладают рядом побочных эффектов, и в этой связи представляет интерес нахождение новых классов противовоспалительных агентов, которые действуют на альтернативные мишени.

Таким образом в ряду 3,4-диарилизоксзолов имеются как представители противовоспалительных соединений, действующих на ЦОГ-2 и ЦОГ-1, так и на другие мишени воспаления. На сегодняшний день различные диарилзамещенные изоксазолы являются предметом большого количества фармацевтических патентов по противовоспалительной и анальгезирующей активности[23].

1.1.2 Ингибирование белка теплового шока-90 (Hsp-90)

Для производных орто-диарилизоксазолов с 2,4-дигидрокси-арильным заместителем установлено связывание с белком теплового шока -90 (Hsp-90). Белки теплового шока (Hsp) – это группа белков-шаперонов, выполняющих функции сворачивания, сборки и транспортировки белков, а также участвующих в регуляции пролиферации и апоптоза клеток. Среди Hsp Hsp-90 является относительно уникальным для канцерогенеза, поскольку его клиентские белки включают многие ключевые онкогенные белки, такие как Her2, АКТ, CDK4, VEGF, MET и ALK, что делает Hsp-90 одной из наиболее привлекательных противоопухолевых мишеней [24]. Считается, что ингибиторы Hsp90 могут

одновременно воздействовать на несколько аномальных сигнальных путей в опухолевых клетках, а также преодолевать проблему резистентности.

Наличие связывания лиганда может быть надежно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа сокристаллов белка и лиганда, так связывание с HSP-90 наблюдается даже для малозамещенного 3-(2,4-дигидроксифенил)5-метил-4-фенилизоксазола структуры YJW (рисунок 3) [25]. В случае диарилизоксазолов, несущих в 5м положении ацетиламинный заместитель связывание значительно усиливается. Так в рентгено-структурной базе данных белков (PDB)[26] приведены рентгены для 10 изоксазольных лигандов связанных с Hsp-90 (8CF, 8CO, 8CR, 8CU, 8DU, FJ2, FJ5, FJ6, FJ9, JX1). Также было установлено что в случае 4,5-диарилизоксазолов несущих в 3м положении карбоксамидную группу также наблюдается связывание с Hsp-90. Соединение NVP-AUY922 связывается с Hsp-90 у *Cryptococcus neoformans* [27] и *Candida albicans*[28], а также с Hsp-90 человека[16].

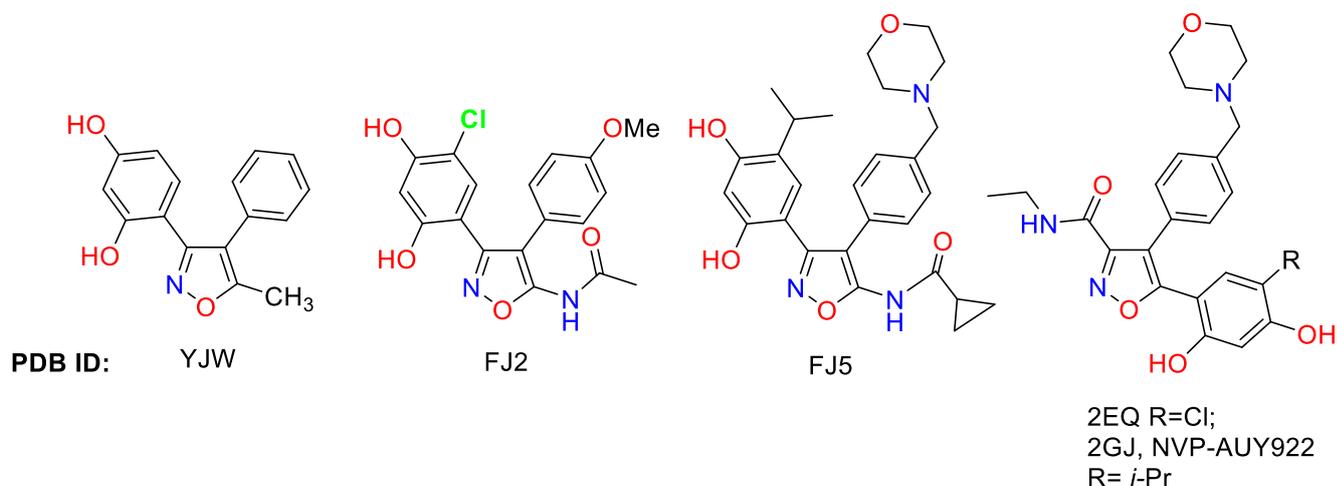


Рисунок 3. Структуры с изоксазольным фрагментом из базы данных PDB.

1.1.3 Антитубулиновая активность

Тубулин – это белок, представленный α и β – субъединицами, как правило существующих в клетке либо в виде димера $\alpha\beta$, либо в виде полимеров различной молекулярной массы, образованных из $\alpha\beta$ димера. В процессе полимеризации тубулина образуются т.н. микротрубочки – полые структуры, которые выполняют

множество функций в клетке, в частности, в процессе деления образуют митотическое веретено, которое осуществляет разделение хромосом. Микротрубочки также являются основой внутриклеточного скелета и транспорта, а в некоторых клетках выполняют двигательные функции (реснички). Микротрубочки – это динамичная структура, и в клетке под действием различных сигнальных молекул происходит их сборка (полимеризация) и разборка (деполимеризация) (рисунок 4). один из таких регуляторов является белок статмин, который не входит в состав микротрубочек. Он связывает $\alpha\beta$ -димеры тубулина, тем самым уменьшая количество доступных для полимеризации субъединиц. Также, он промотирует фазу деполимеризации [29]. Для рентгено-структурных исследований тубулина, как правило, используют статмин-связанные комплексы $\alpha\beta$ -димеров тубулина (рисунок 6).

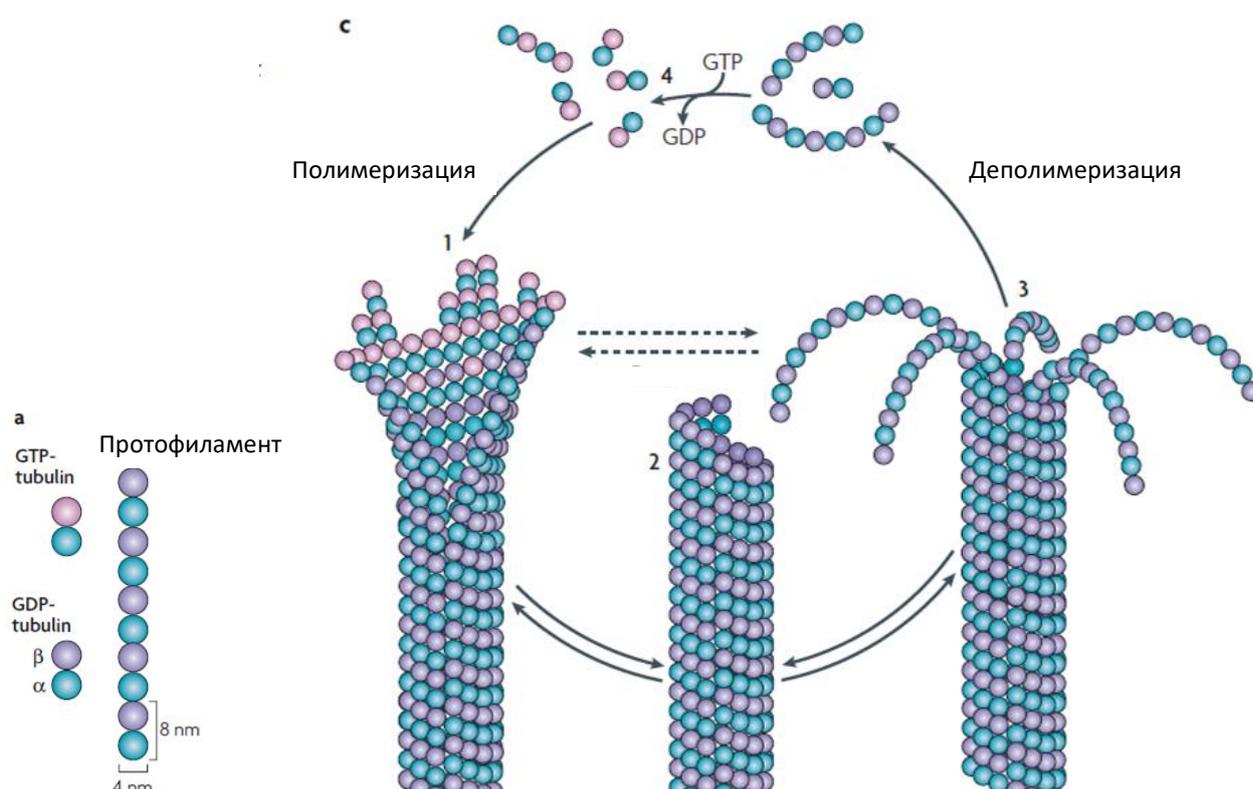


Рисунок 4. Схема образования микротрубочек из тубулина.

Вещества, которые дестабилизируют микротрубочки, так и вещества которые стабилизируют микротрубочки, нарушают естественную динамику и, как следствие, процесс клеточного деления, что приводит в конечном итоге к апоптозу

(клеточной смерти). Известно, что раковые клетки делятся значительно чаще, чем не-раковые, поэтому вещества, влияющие на тубулин, повреждают их в большей степени, что обуславливает привлекательность антитубулиновых препаратов в терапии рака.

В клинике в качестве терапии первой линии применяется несколько антитубулиновых препаратов, например, Винбластин, Паклитаксел, Этопозид. С целью улучшения их свойств и повышения селективности по отношению к раковым клеткам представляет интерес осуществление направленной химической модификации структур этих соединений. Для этого, перспективным направлением является рентгеноструктурное определение способа связывания органических лигандов с субъединицами белка и геометрии белкового сайта, с последующим компьютерным моделированием лиганд-белкового взаимодействия для других различных модифицированных структур. В рентгеноструктурной базе данных белков «Protein Data Bank» (PDB) приведено порядка 300 различных структур, включающих тубулин и определено порядка 150 лигандов для него. Из данных PDB можно видеть, что лиганды координируются на различных участках тубулиновых субъединиц (сайтах). Паклитаксел связывается на поверхности бета субъединиц тубулина[30], винбластин на поверхности между альфа и бета[31], а колхицин внутри бета - субъединицы, со стороны границы между двумя субъединицами[32].

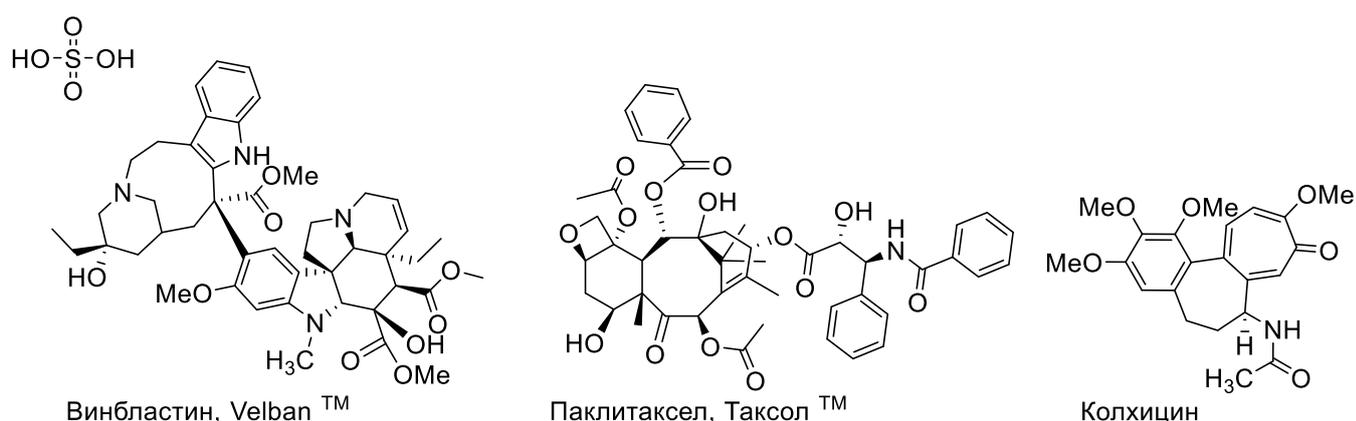


Рисунок 5. Структуры препаратов, связывающихся с тубулином.

Необходимо отметить, что структуры Винбластина и Паклитаксела достаточно сложны, обладают большим количеством асимметрических центров,

что осложняет как их полный синтез, так и химическую модификацию. В тоже время было установлено, что комбретастин А-4 (СА4) (рисунок 6, 7) связывается по колхициновому сайту с очень похожим на колхицин способом координации и подавляет деление клеток в наномольных концентрациях[33]. Однако при изомеризации по двойной связи из цис- в более термодинамически стабильный транс-изомер под действием света или в живом организме происходит практически полная потеря активности. Было произведено молекулярное моделирование связывания цис- и транс-изомера[33] комбретастина А4, в результате которого установлено значительно более слабое связывание для транс-комбретастина, что подтверждается данными биологических испытаний.

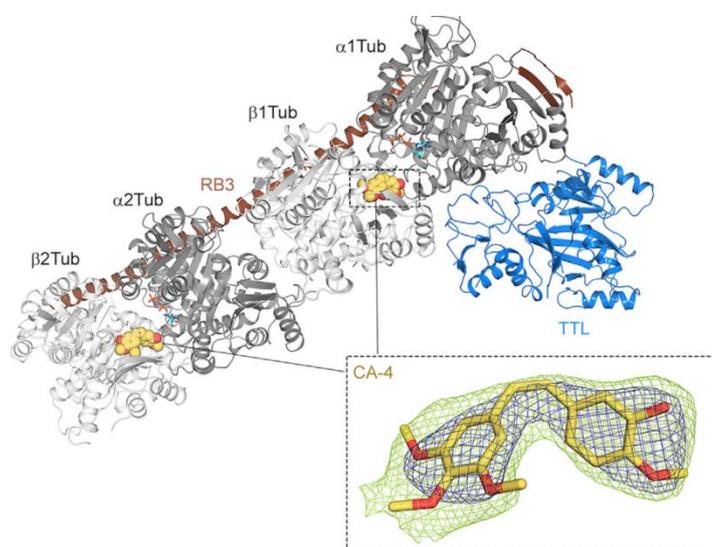


Рисунок 6. Общий вид структуры тубулина (светло-серые – β -субъединицы, темно-серые – α -субъединицы, желтым – объем, занимающий молекулами комбретастина, коричневым – статмин и синим - тубулин-тирозин лигаза) в комплексе с цис-комбретастином А4, скопировано из работы [33].

В связи с тем, что изомеризация в комбретастинах легко протекает в различных, в том числе физиологических условиях, замена двойной связи на гетероциклическое кольцо позволяет получить неизомеризуемую цис-форму, оптимальную для связывания с тубулином. В качестве гетероциклического линкера исследованы пиразолы, триазолы, пирролы, тиофены, изоксазолы и др. Считается, что для аналогов комбретастина фармакофорным фрагментом является 3,4,5-триметоксифенил в паре с 4-метокси-3-гидроксифенильным кольцом, однако в

гетероциклических аналогах комбретастина в ряде случаев активность соединений без гидроксигруппы оказывалась сопоставимой. [34] В качестве общей закономерности для гетероциклов было зафиксировано, что введение дополнительных заместителей в гетероцикл приводило к потере антитубулиновой активности. В классе изоксазолов 3,5-диарилзамещенные изоксазолы не проявляли антитубулиновой активности, однако среди 4,5-диарилзамещенных были найдены [35,36] антитубулиновые соединения. Среди них был аналог комбретастина 3-незамещенный изоксазол, KRIBB3[17] (рисунок 7) проявляло неожиданно высокую антитубулиновую активность, хотя не обладало аналогичными комбретастину заместителями в арильных кольцах. В рамках работы лаборатории №17 ИОХ РАН были также исследованы 3(5)-амино-орто-диарилизоксазолы, среди которых были обнаружены антитубулиновые соединения[37], однако при введении дополнительных заместителей по атому азота аминогруппы активность пропадала.

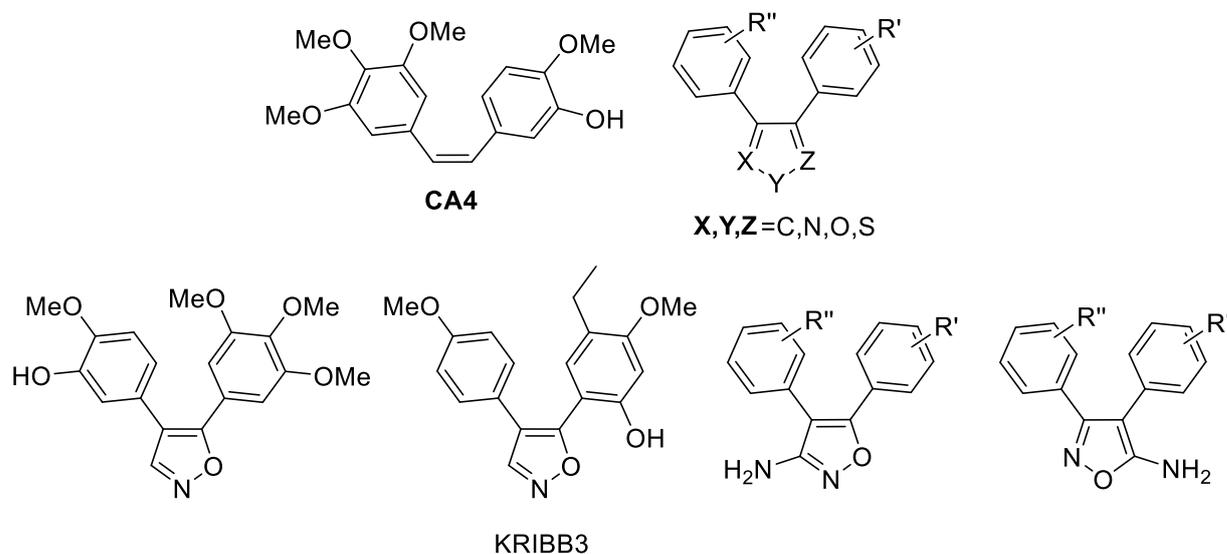


Рисунок 7. Структура комбретастина А4, возможных его гетероциклических аналогов, соединения KRIBB3 и орто-диарил-3(5)-аминоизоксазолов.

Поскольку синтез 3(5)-незамещенных орто-диарилизоксазолов затруднителен – их противоопухолевые свойства исследованы недостаточно. Основываясь на небольшом количестве литературных данных по антитубулиновой активности изоксазолов можно предположить, что не только расположение

заместителей в арильных кольцах, но и сам гетероцикл играет важную роль в проявлении антитубулиновой активности.

1.2. Методы получения орто-диарилизоксазолов.

1.2.1. [CNO + CC] Взаимодействие бензнитрилоксидов с этиленами или ацетиленами.

Наибольшее количество описанных синтезов изоксазолов включает в себя двустадийную последовательность: 1,3-диполярное циклоприсоединение и элиминирование с образованием ароматической системы. Так, на первой стадии в качестве 1,3-диполя выступает нитрилоксид **1**, генерируемый *in situ* из соответствующего хлороксима, который присоединяется по кратной связи к диполярофилу с образованием двух региоизомерных 4,5-дигидроизоксазолов **16** и **17** (Схема 3). Соотношение изомеров зависит от заместителя R[38], и реакция протекает селективно в случае стирола **2a** и N-стирил пирролидина **2f**, с образованием 3,5-дифенил- и 3,4-дифенил-5-пирролид-1-ил-4,5-дигидроизоксазола **16a** и **17f**, соответственно. Однако, при наличии арильных заместителей в стирилах **2b-2e** образуются, как правило, трудноразделимые смеси **16** и **17**.

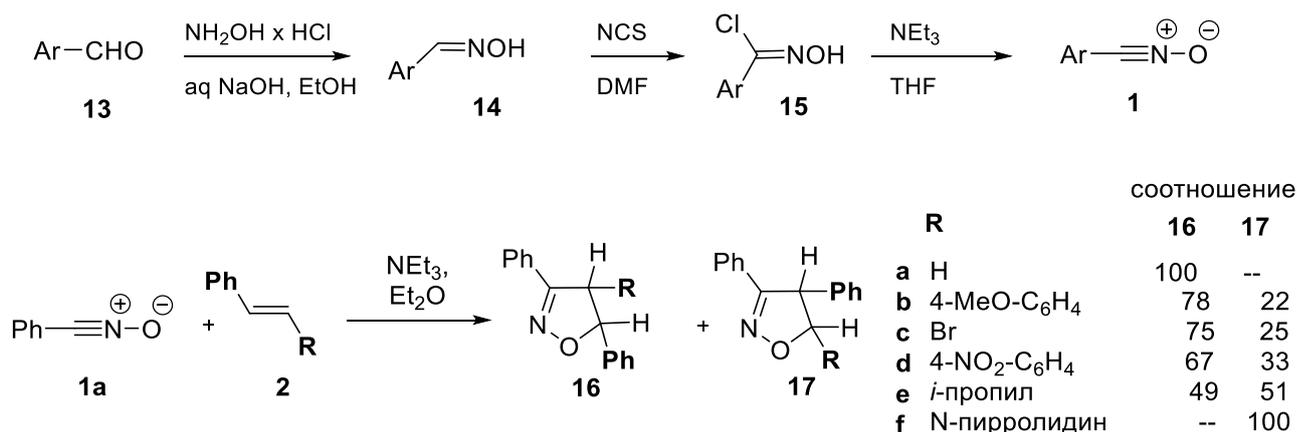


Схема 3

Региоселективно полученные 5-диалкиламино-4,5-дигидроизоксазолы **17** элиминируют аминный фрагмент под действием различных реагентов[38–42], приводя к соответствующим изоксазолам **4** (Схема 4). Енамины **2** могут быть

получены *in situ*[40], из арилацетальдегидов и диалкиламинов, которые затем реагируют с нитрилоксидами.

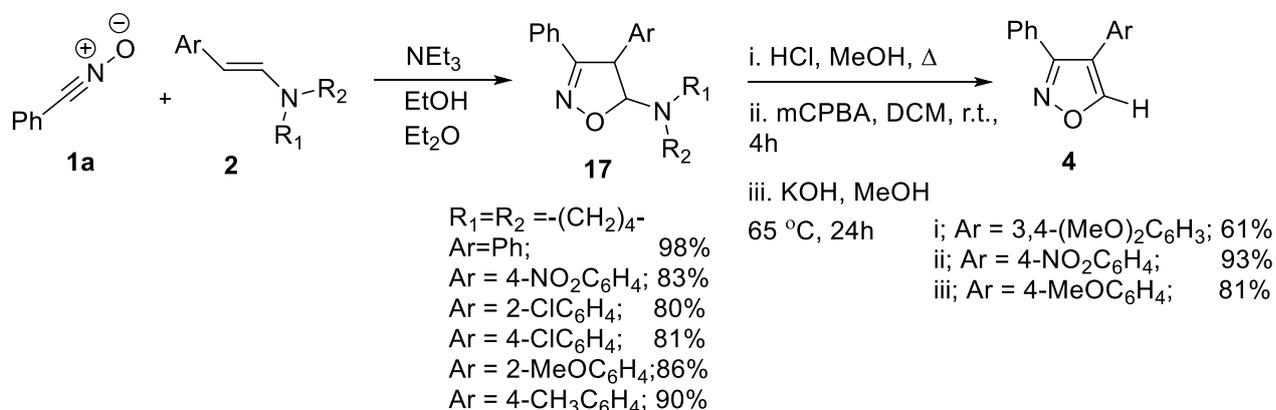


Схема 4

Взаимодействие циан-замещенных енаминов **18** происходит также региоселективно, изоксазолы **19** образуются за счет элиминирования HCN при кипячении с обратным холодильником в течение двух дней[43]. (Схема 5)

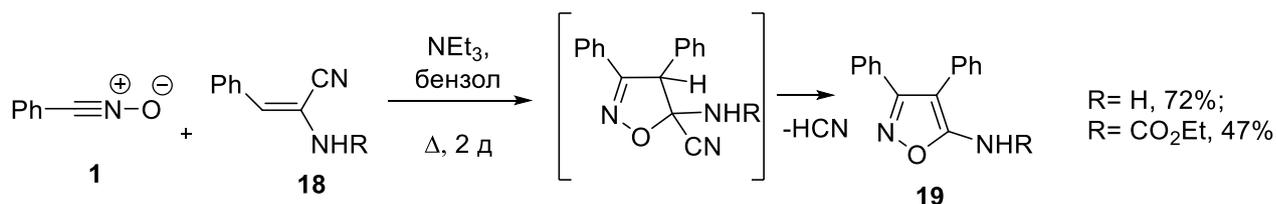


Схема 5.

Аминоацетилены являются относительно редкими синтетическими интермедиатами, их реакция с нитрилоксидами региоселективно приводит к изоксазол-5-аминам **21** в одну стадию. [44,45] (Схема 6):

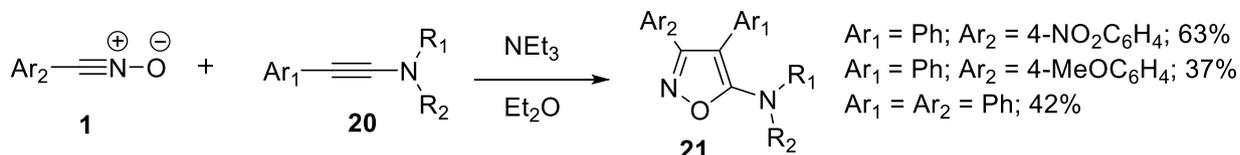


Схема 6

Присоединение нитрилоксидов как к алкилтиоэтиленам, так и к их S-оксидам протекает с образованием смесей региоизомеров: 5-алкилсульфенил-3,4-диарил-4,5-дигидроизоксазол **22** и 4-алкилсульфенил-3,5-диарил-4,5-дигидроизоксазол **23** (схема 7), которые требуют дополнительного разделения хроматографическими

методами[46–48]. После очистки изоксазолинов **22** изоксазолы **4** могут быть получены элиминированием сульфенильного фрагмента при действии кислотных катализаторов.

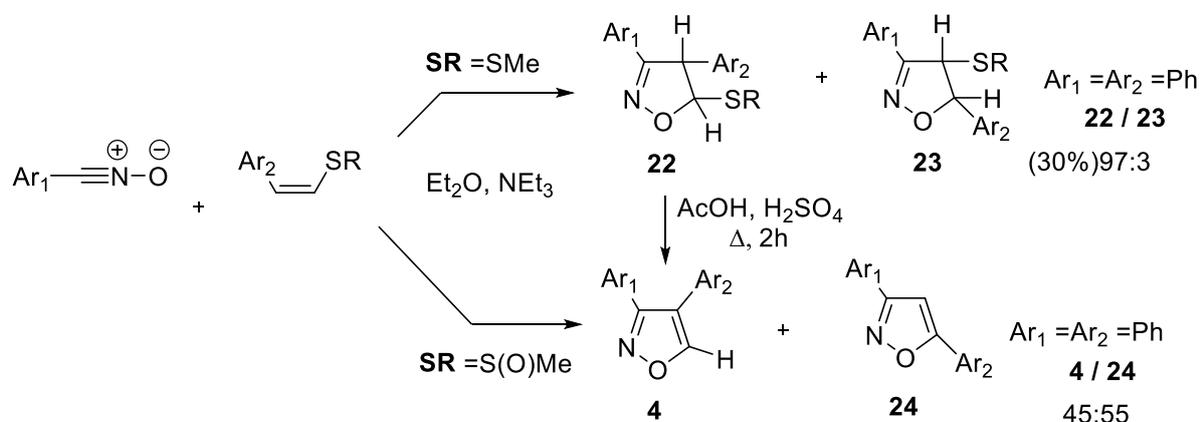


Схема 7

Ряд производных бензоизотиазол-2,2-диоксида (схема 8) могут служить диполярофилами, выделение SO_2 и формирование ароматической изоксазольной системы является движущей силой второй стадии реакции получения изоксазолов **28**. [49]

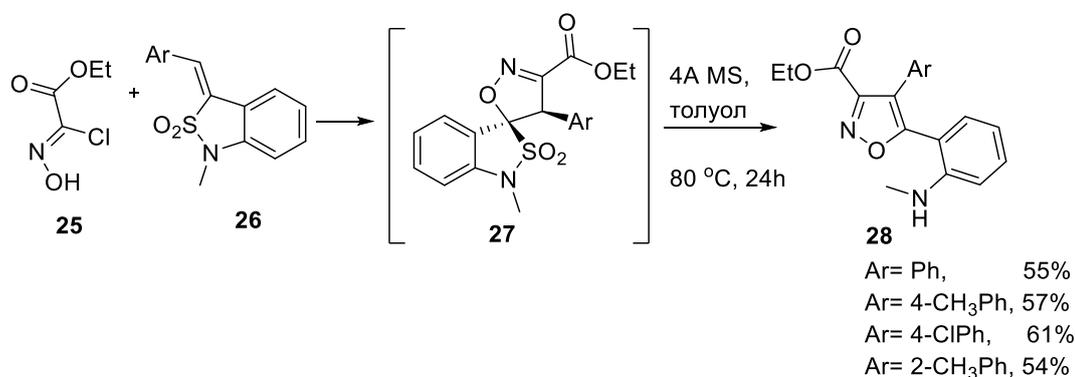


Схема 8

В отличие от енаминов и алкилтиоэтиленов, проведение реакции хлороксимов с бромэтиленами является неоднозначным способом получения изоксазолов (схема 9). При проведении реакции продуктами реакции являются 3,5-диарилизоксазолы **31**, 4-бромзамещенные изоксазолины **32** и целевые 3,4-диарилизоксазолы **33**, которые были выделены с выходом 7%. [50]

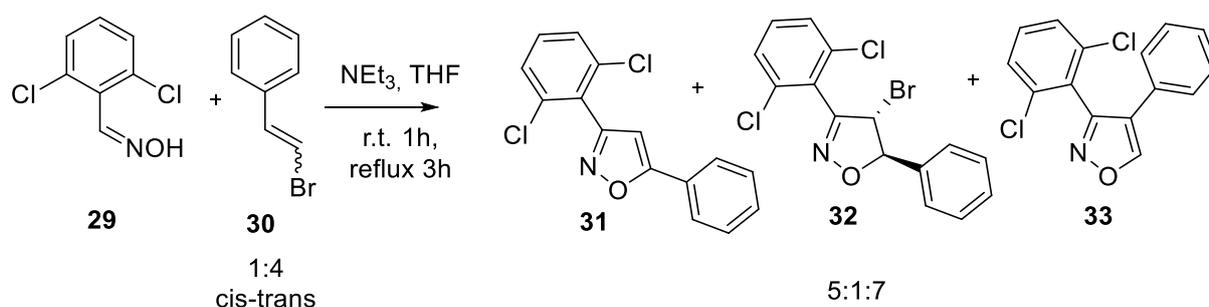


Схема 9

В случае использования в качестве диполярофила нитростиролов **34** не наблюдается региоселективности, образующиеся в соотношении ~ 2:1 нитро-замещенные 4,5-дигидроизоксазолы **35** и **36** [38] разделяли вакуумной перегонкой или фракционной кристаллизацией. (Схема 10)

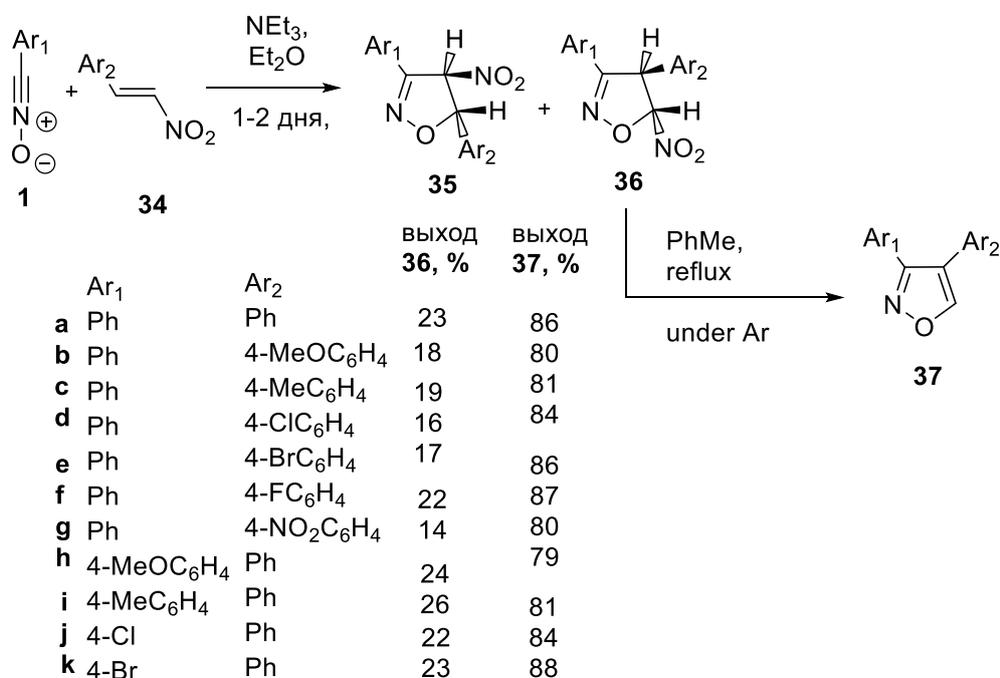


Схема 10

Элиминирование азотистой кислоты из 5-нитро-изоксазолинов **36** при термолитзе в атмосфере аргона с хорошими выходами приводит к различным 3,4-диарилизоксазолам **37**, использование таких растворителей как ДМФА, диэтилформамид (ДЭФА) и бензол приводило к значительно меньшим выходам продукта (порядка 40-60%). Применимость данного метода лимитируется низкими выходами и сложностью выделения исходных 4,5-дигидроизоксазолов **36**. [51,52]

о-Диарил-изоксазолы могут быть получены из 2-азидостиролов и бензонитрил-оксидов в две стадии [53]. На второй стадии образование изоксазола

происходит либо за счет отщепления HN_3 , либо за счет элиминирования молекулы N_2 с последующей перегруппировкой нитрена до ацетиламиноизоксазола **40**. (Схема 11). В случае незамещенного азидостирола действие триэтиламина приводит к 5-незамещенному изоксазолу **4** с выходом 82%[54].

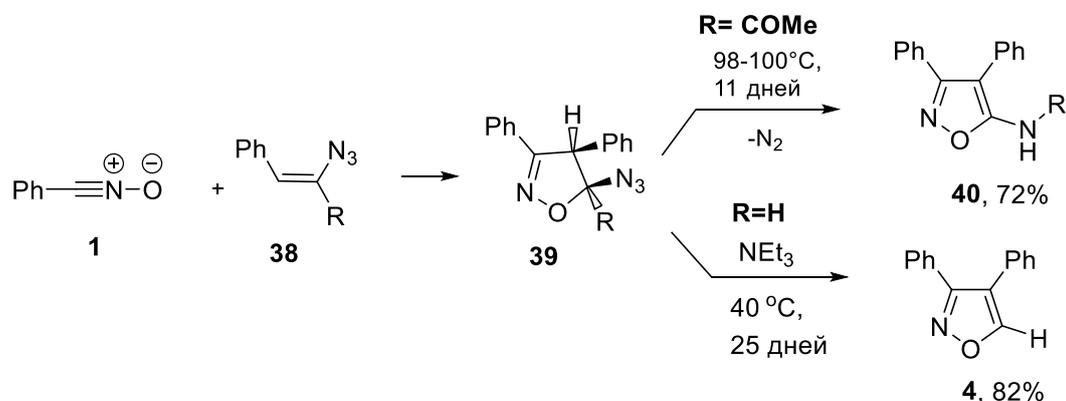


Схема 11

Енолизируемые 1,2-дизамещенные этаноны **42** - распространённые диполярофилы, их применение подходит как для получения 3-метил, так и 5-метилзамещенных изоксазолов **43** и является региоселективным.

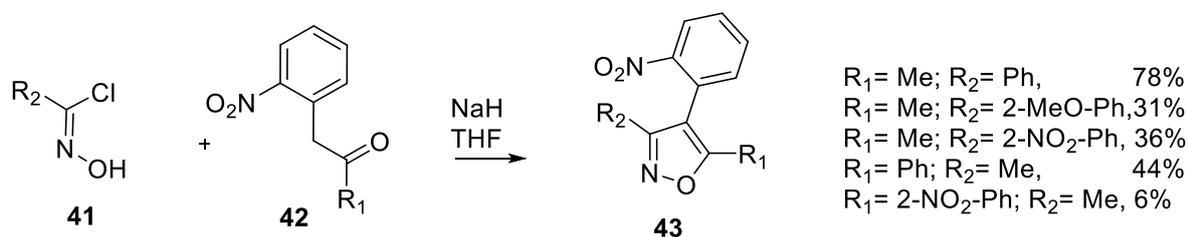


Схема 12

Однако при наличии электроно-акцепторной группы в арильном заместителе при карбонильном атоме углерода (R_1) в соединениях **42** – данная реакция протекает с малым выходом[55](6%). Тем не менее полученные изоксазолы **43** были использованы авторами для построения других гетероциклических систем, таких как 4-аминохинолины, 1H-индолы и хинолин-4(1H)-оны путем восстановления изоксазольного ядра.

Получение диполярофила возможно действием сильного основания на бензилцианид **44** *in situ* [56]. При нейтрализации литиевого производного изоксазолин-5-имина **46** хлоридом аммония были получены 5-аминоизоксазолы **48**.

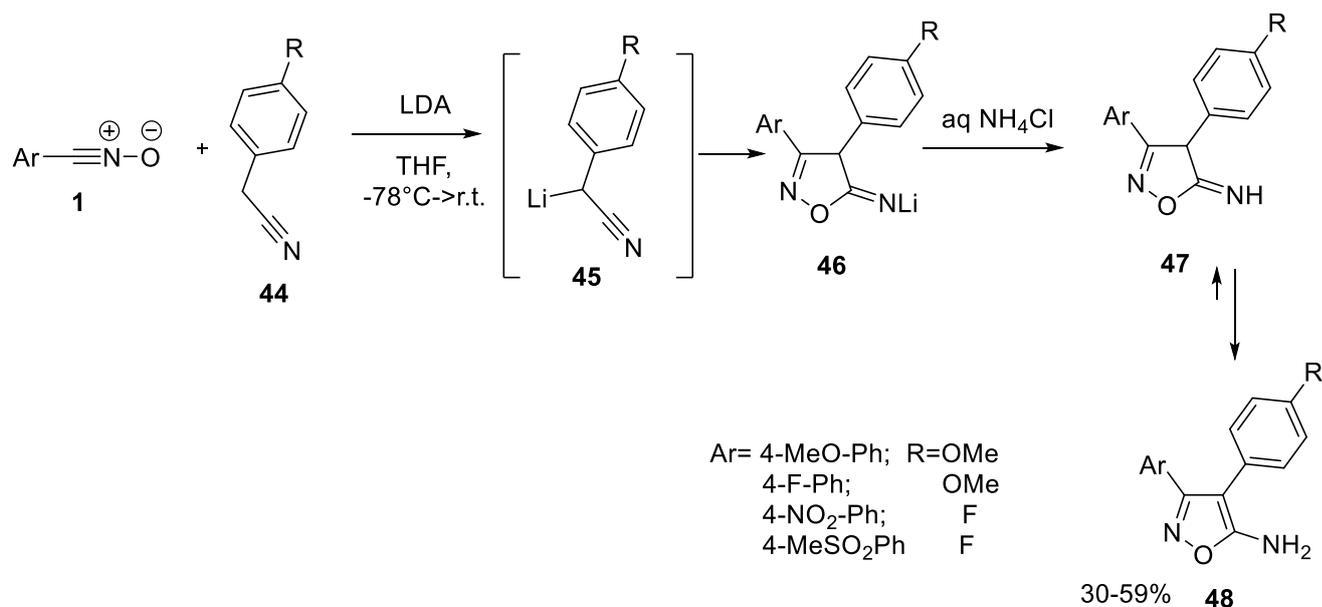


Схема 13.

Присоединение нитрилоксидов к бензофуранам приводит к образованию изомеров, 3а,8а-дигидробензофууро[3,2-d]изоксазолов **50** и 3а, 8а-дигидробензофууро[2,3-d]изоксазолов **51** (схема 14). В смеси так же присутствуют диарилфуроксаны **53** и 1,2,4-оксадиазолы **52**. После хроматографического выделения 3а,8а-дигидробензофууро[3,2-d]изоксазолины **50** переводили в диарилизоксазолы **54** кипячением в метаноле с серной кислотой [57].

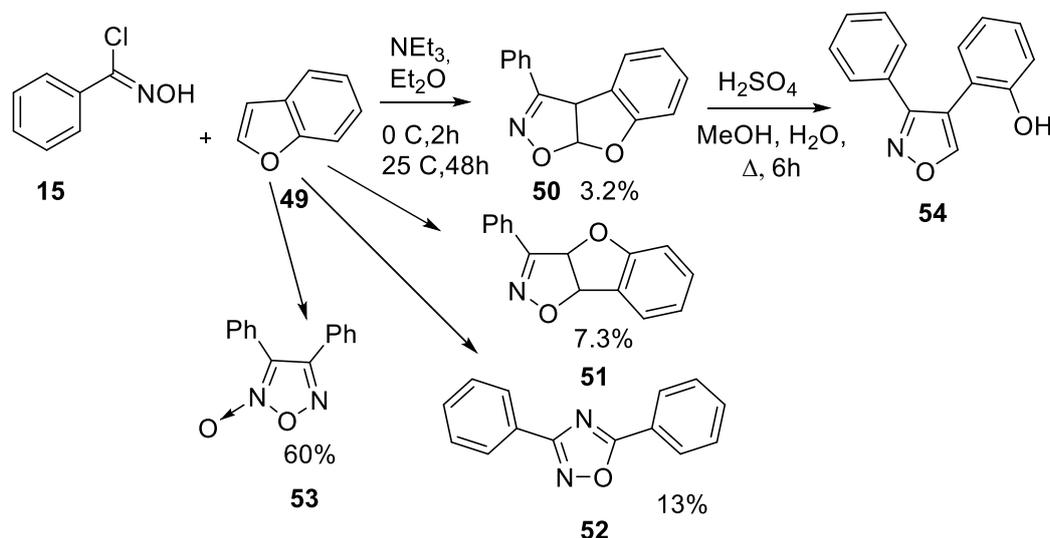


Схема 14.

Присоединение нитрилоксидов к диарил ацетиленам приводит к 4,5-диаридизоксазолам в одну стадию, однако ценность этого метода ограничена образованием региоизомеров и трудноразделимых смесей в случае

несимметричных диарилацетиленов. По этой причине в литературе в основном описаны примеры получения дифенил-замещенных изоксазолов[58,59].

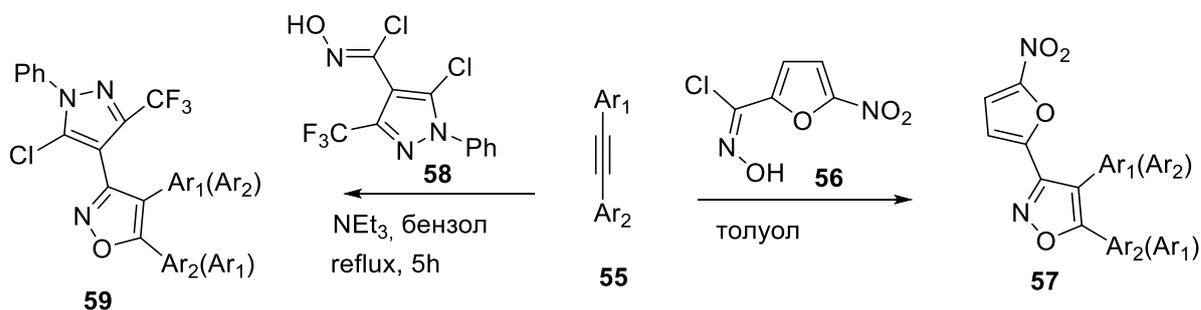


Схема 15

Присоединение нитрилоксидов к терминальным ацетиленам как в отсутствие, так и в присутствии медных катализаторов, приводит к смесям 3,5-диарил- и 3,4-диарил-изоксазолов **59** и **4** соответственно, с преобладанием 3,5-диарил изоксазолов[60]. В случае использования медных катализаторов соотношение **59** и **4** составляет 3:1.

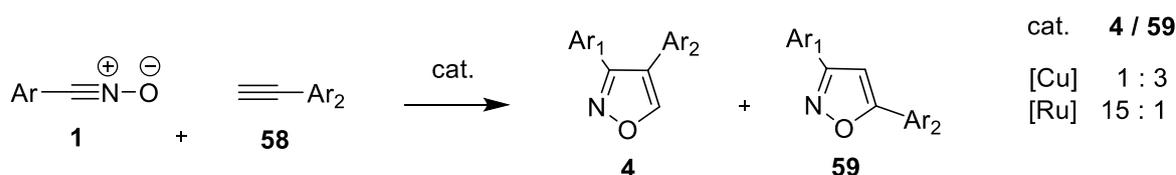


Схема 16

Аналогичные результаты при взаимодействии арилзамещенных терминальных алкинов с хлороксимами описаны в нескольких патентах[61,62]. В патенте[61] взаимодействие осуществляется под действием окислителя, в патенте[62] под действием основания. Необходимо отметить, что в упомянутых патентах авторы приводят идентичные ^1H -ЯМР спектры для 3,4-диарил изоксазолов **4** и 3,5-диарил изоксазолов **59**, что указывает, скорее всего, на то, что получен данным методом лишь один изомер.

При использовании рутениевых катализаторов удастся получать 3,4-диарил-изоксазолы **4** (схема 17), но с небольшими примесями 3,5-диарил-изоксазолов **59** [63,64]. Данный метод является перспективным для дальнейшей разработки, однако его использование требует получения аналогов хлоро-(1,5-

циклооктадиен)пентаметил циклопентадиенового-комплекса рутения (II) методами металлоорганической химии.

Авторы предложили вероятный механизм катализа присоединения для случая комплексов Ru(II), представленный на схеме 17.

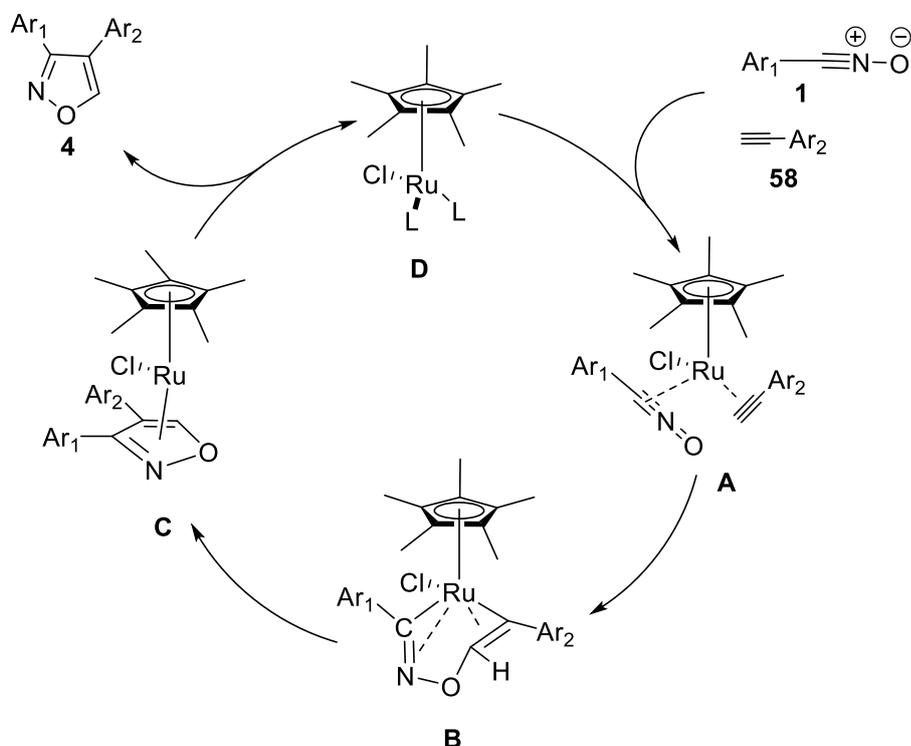


Схема 17

Применение рутениевых катализаторов позволяет получить 3,4-диарил изоксазол-5-карбоновые кислоты из соответствующих ацетиленов[65].

При использовании иодфенил-замещенных ацетиленов **60**, катализируемое медью присоединение приводит в основном к 3,5-дизамещенному продукту **61**, который далее циклизуется с использованием методов прямого арилирования в присутствии палладиевых катализаторов. Таким образом было получено большое количество конденсированных изоксазольных систем, например изоксазолпиранов **62** [66]. (Схема 18).

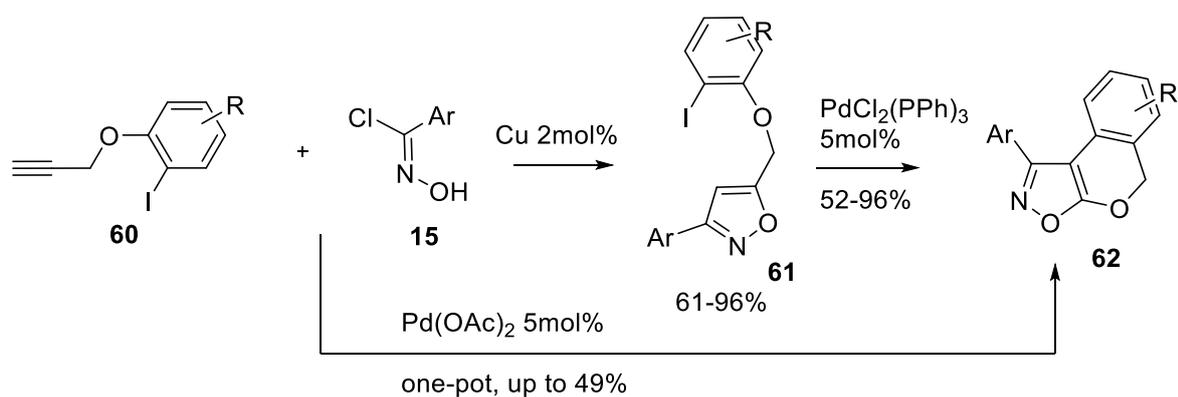


Схема 18

В случае эфиров арилуксусных кислот проведением депротонирования действием двух эквивалентов сильного основания могут быть получены соответствующие литиевые соли изоксазол-5-онов **64** (Схема 19). 5-Хлорзамещенные изоксазолы **66** [67] допускают дальнейшую функционализацию, например различными аминами и алкиламинами по 5-му положению гетероцикла. Данный метод был широко использован, поскольку замещенные изоксазол-5-амины представляют большой интерес как для синтетической, так и для медицинской химии. [68–70]

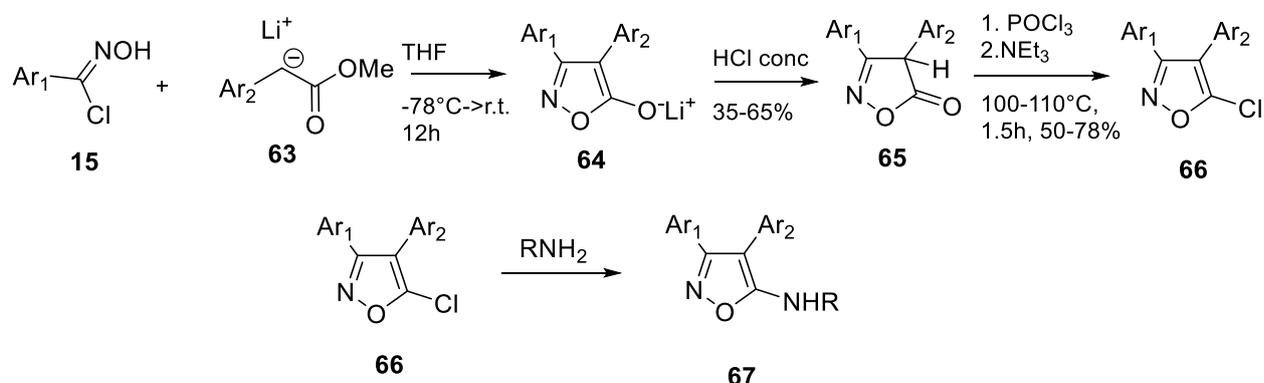


Схема 19.

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов является наиболее хорошо изученным методом синтеза изоксазолов. Данный метод позволяет получать как 3,4-диарил, так и 4,5-диарил изоксазолы, с различными функциональными группами в свободном положении. Большое количество 1,3-диполярофилов было изучено в рамках присоединения к нитрилоксидам, что обеспечило достаточную функциональную вариабельность конечного продукта. В тоже время большинство описанных методов приводит к смесям региоизомеров,

разделение которых может быть не простой хроматографической задачей. Использование ацетиленов в качестве 1,3-диполярофилов приводит как к 3,4-диарил-, так и к 4,5-диарилзамещенным изоксазолам в зависимости от катализатора (Ru и Cu соответственно).

1.2.2 [NO + CCC] Взаимодействие гидроксилamina с 1,3-дикарбонильными соединениями и их аналогами

Действие гидроксилamina на 1,3-дикарбонильные соединения является вторым по важности способом получения изоксазолов в целом и орто-диарилизоксазолов в частности.[9] В случае несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений, возможно образование как 3,4-диарил- так и 4,5-диарилизоксазолов или их смесей.

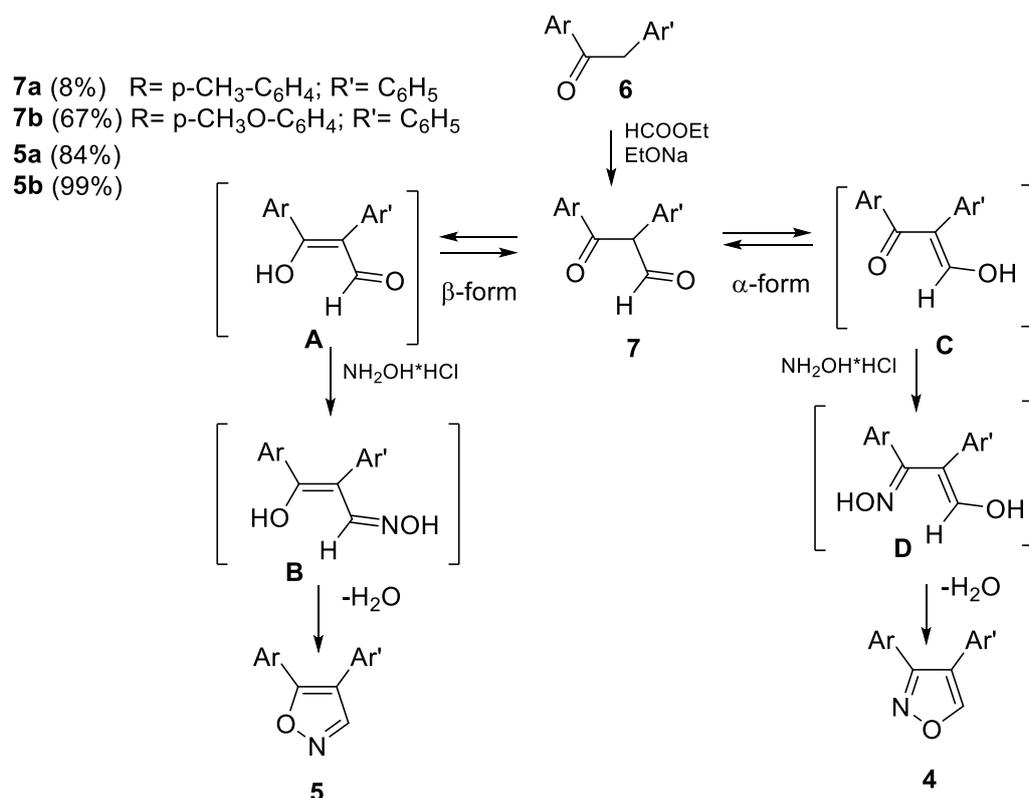


Схема 20

В одной из первых работ 1959 года [71], в которой авторы получают 4,5-диарил 3-незамещенные изоксазолы **5** с достаточно высокими выходами (84-99%), не сообщается об образовании 5-незамещенных аналогов **4** (Схема 20). Действием этилформиата на 1,2-диарилэтаноны были получены 1,3-дикарбонильные соединения **7**, которые обрабатывали гидрохлоридом гидроксилamina в этаноле с

получением целевых изоксазолов, при этом авторы утверждают, что не происходит образование изоксазолов **4**, доказывая это последующими реакциями раскрытия цикла.

Однако, при использовании не кетоальдегида, а сложного эфира соответствующей кето-кислоты могут быть получены 5-гидрокси-замещенные 3,4-диарилизоксазолы **71**[72] (Схема 21). Данный способ удобен для дальнейшей функционализации по 5-му положению изоксазола[67]

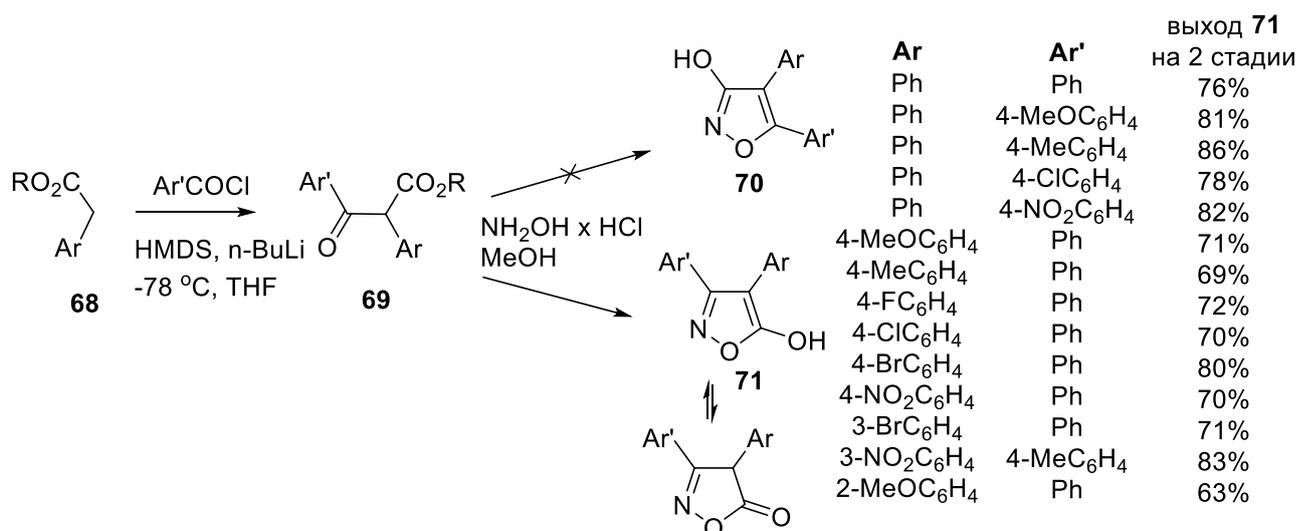


Схема 21

В качестве предшественников 1,3-дикарбонильных соединений можно использовать легкодоступные халконы **72** (Схема 22). Форстнер и коллеги получали эпоксид **73** действием 30% перекиси водорода, который, в условиях кипячения с эфиром трехфтористого бора ($\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$) в эфире претерпевает 1,2-сдвиг, с образованием кетоальдегида, последующее действие гидросиламина приводит к изоксазолу **74** с выходом 67% на обе стадии. [73]

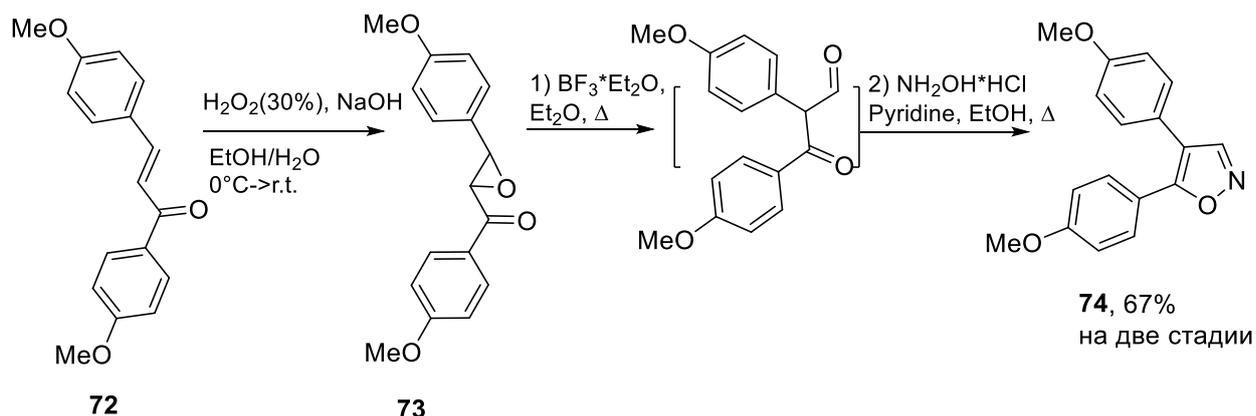


Схема 22

Взаимодействие ацеталей **76** с гидроксиламином также приводит к изоксазолам **5**. [74]. Синтез ацеталей **76** осуществляли действием йодозодиацетата на легкодоступные халконы **75**. Использование йодозодиацетата позволило отказаться от получения эпоксидов. Выделение ацеталей **76** не требовалось.

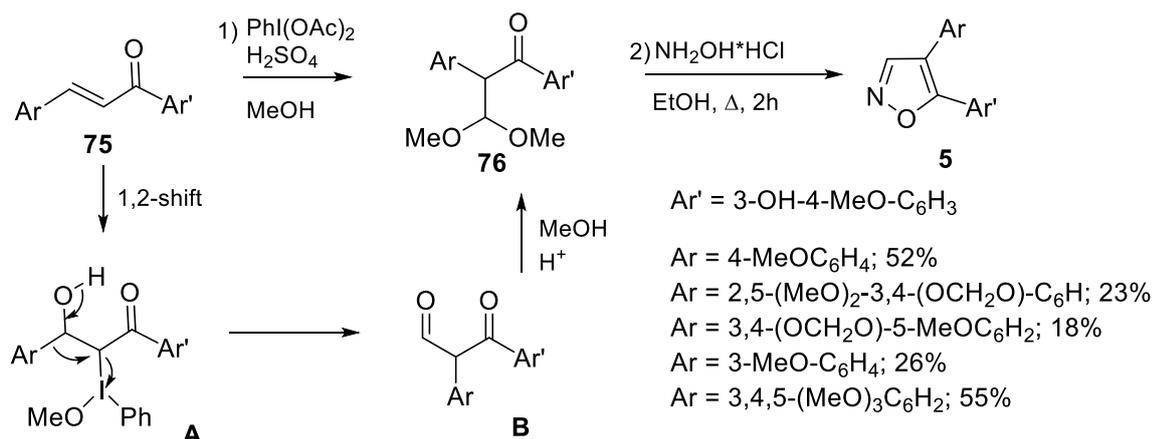


Схема 23

Преимуществом данного подхода является препаративная простота, а также возможность получения несимметричных изоксазолов. Оба рассмотренных способа получения 3-незамещенных орто-диарилизоксазолов являются достаточно удобными, поскольку на сегодняшний день существует большое разнообразие реагентов - аналогов перекиси водорода, которые удобны в использовании и безопасны для работы в органическом синтезе (напр. гидроперит, перборат натрия, различные надкислоты и др.)

Также вместо $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ может быть использован гидроксид(тозилокси)йодбензол, что приводит к соответствующим дитозилатам **77**,

которые далее реакцией с гидрохлоридом гидроксиламина переводили в целевые изоксазолы **5**. Предполагаемый авторами механизм реакции, приведенный на схеме 24, включает нуклеофильное замещение OTs-группы, 1,2-сдвиг с образованием интермедиата **B**, который далее обычным образом циклизуется до орто-диарилизоксазола **5**[75,76].

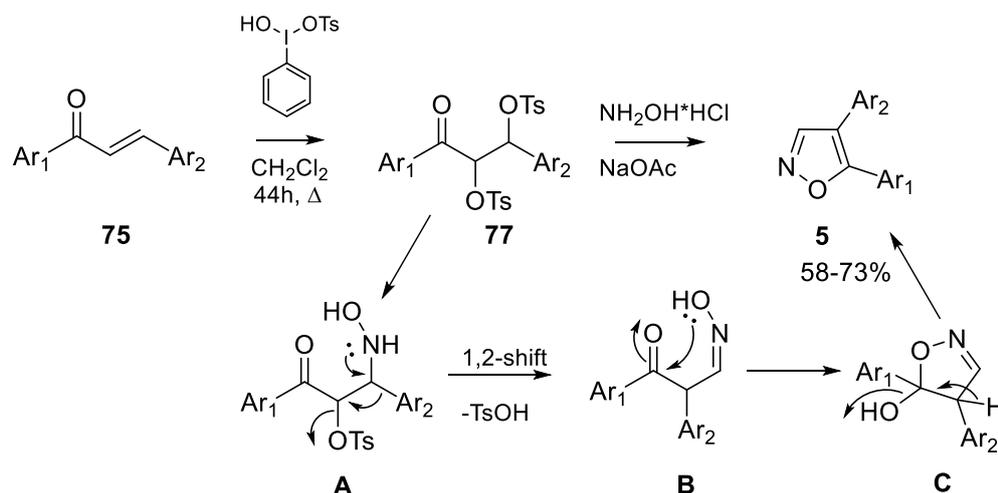
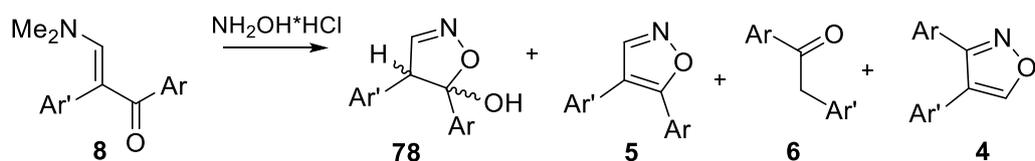


Схема 24

В синтезе широко применяются енамины, которые являются аналогами карбонильной группы и в ряде случаев могут быть получены реакцией карбонильных соединений с аминами[77]. В ряде других синтезов введение енаминного фрагмента осуществляется без промежуточного образования карбонильного или 1,3-дикарбонильного соединения. В работах Сан-Мартина и сотр. изоксазолы **5** получали *one pot* из енаминкетонов **8** в стандартных условиях (i) с гидрохлоридом гидроксиламина. Также были использовали кислые условия циклизации (ii), однако в них были получены смеси изоксазолинов **78** и 1,2-диарилэтанонов **6** с примерным соотношением 2:1[78]. Дегидратирование изоксазолинов **78** в изоксазолы **5** возможно осуществит за 2 часа при 115°C при проведении реакции в закрытой толстостенной трубке с высокими выходами (78-98%) [79,80]



i: EtOH, Δ
 ii: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, K_2CO_3 , MeOH-H₂O

Ar and Ar' = 2-BrC₆H₄; 2-IC₆H₄; 2-Br-4,5-(MeO)₂C₆H₂; 2-I-4,5-(MeO)₂C₆H₂.

Схема 25

Образование 5-незамещенных изоксазолов **4** не было зафиксировано в работах [79,80], однако в единственном примере работы Раджитха и коллег описано получение 5-незамещенных изоксазолов **4** данным способом [81] (Схема 25). Анализ приведенных ими ПМР спектров не подтверждает корректное доказательство строения полученных структур, химические сдвиги скорее соответствуют именно 3-незамещенному изоксазолу **5**.

Механизм образования изоксазолов **5** был исследован в работе [82] (Схема 26). На первом этапе происходит реакция обмена амина на гидросиламин, последующая нуклеофильная атака атома кислорода по карбонильной группе приводит к интермедиату **B**, который после депротонирования и отщепления воды приводит к образованию целевого гетероцикла **5**. Дальнейшая реакция полученных изоксазолов **5** с сильными основаниями, приводящая к кетонитрилам свидетельствует о том, что реакцией **8** с гидросиламином были получены именно 4,5-диарил, а не 3,4-диарил-изоксазолы.

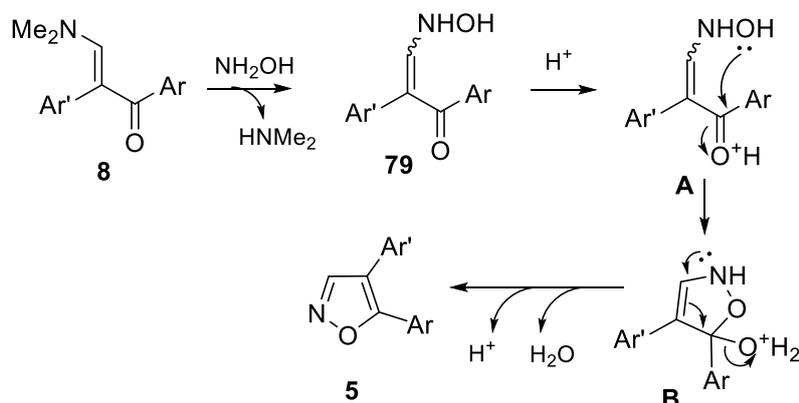


Схема 26

Этой синтетической последовательностью пользовались многие научные группы для получения ортодиарилизоксазолов, поскольку они представляют интерес в качестве биологически активных соединений.

Получение исходных енаминонов может быть осуществлено действием диметилацетала N, N-диметилформамида на кетоны[77]. При наличии в кетоне нескольких енолизируемых центров, могут образовываться смеси, что накладывает некоторые ограничения на ряд субстратов для получения енаминонов **8**.

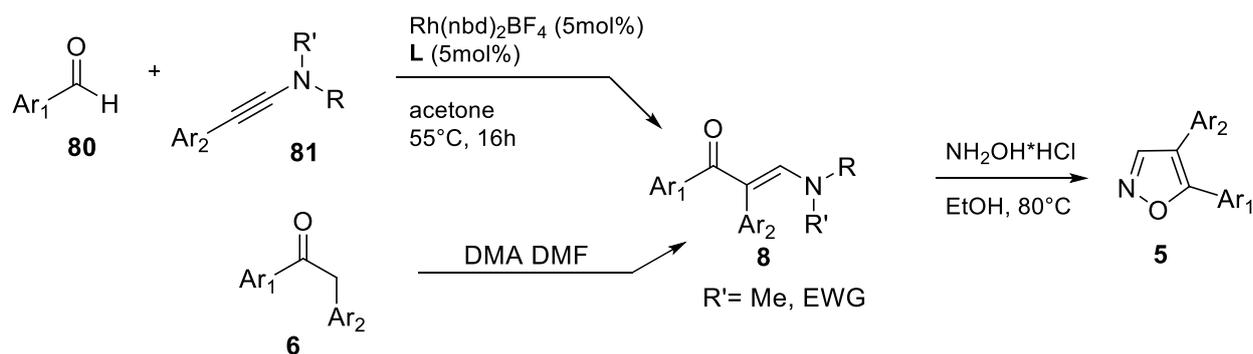


Схема 27

В работе Виллиса вводили в реакцию инамиды **81** с альдегидами[83]. Условия данной реакции позволяют брать широкий спектр исходных реагентов для получения енаминонов **8**, однако инамиды являются сложными синтетическими интермедиатами.

В качестве альтернативы кетонному фрагменту в енаминонах были использованы получаемые *in situ* N-арильные основания Шиффа **86**, которые получали присоединением изонитрилов **83** к диарилацетиленам **82** в толуоле при 100°C катализируемым титановым комплексом. Дальнейшая циклизация действием гидроксилamina приводила к 5-незамещенным симметричным дифенилизоксазолам **4a**[84].(Схема 28).

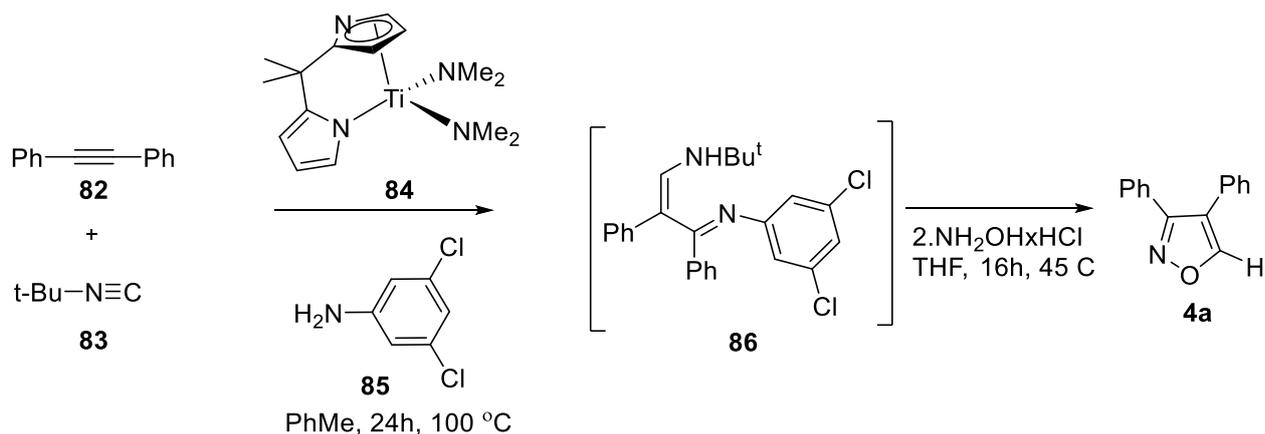


Схема 28

Применение 2,3-диарил-3-кетонитрилов **88**, которые являются доступными синтетическим интермедиатами, позволяет получать 5-аминозамещенные орто-диарилизоксазолы или смеси 3-амино- и 5-амино-изоксазолов. Выходы конечных продуктов варьируются от низких до удовлетворительных[37] (Схема 29).

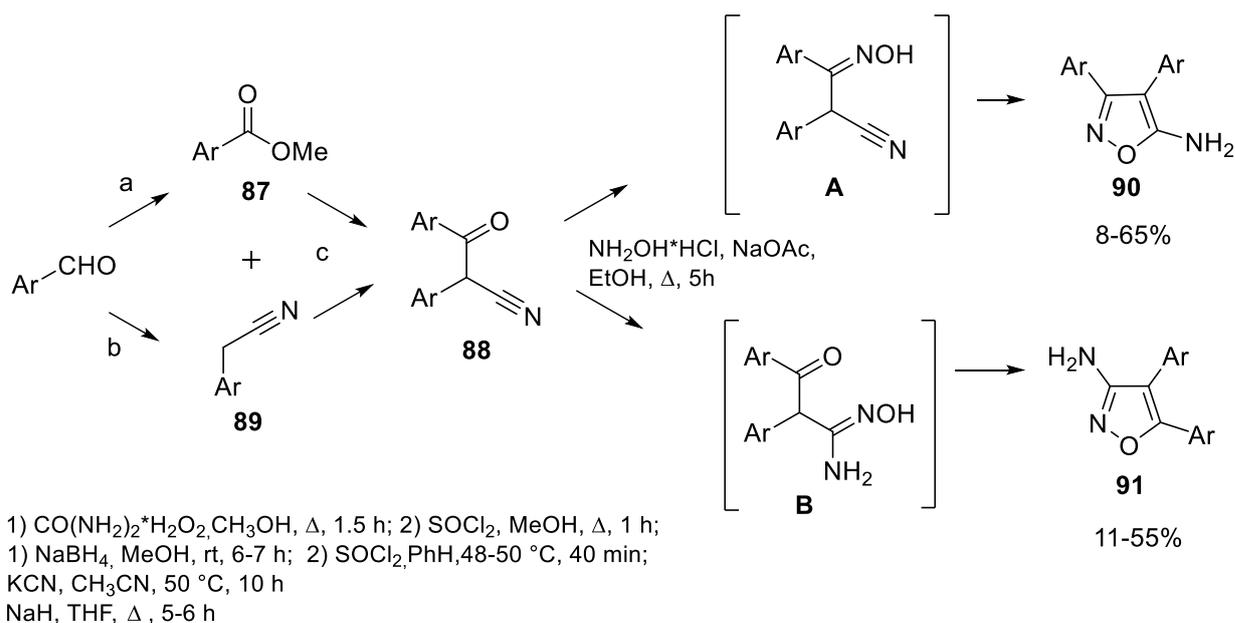


Схема 29

Данная последовательность так же была использована в работах Нишиваки [85], где реакция с гидроксиламином проводилась в пиридине в течение ночи, затем реакционная смесь нагревалась на 15 минут на паровой бане перед разделкой. Таким образом были получены 3,4-дифенил- и 3-(*para*-хлорфенил)-4-фенил изоксазол-5-амины с выходами 70 и 68% соответственно.

Конденсация дикарбонильных соединений и гидроксиламина является препаративно ценным способом получения 4,5-диарил-изоксазолов, которым было

получено большое количество представителей данного класса. Получение 3,4-диарил-изоксазолов данным методом обычно осложняется образованием смесей 3,4-диарил и 4,5-диарил-изоксазолов, поэтому в данном случае предпочтительно использовать другие методы получения.

1.2.3 Получение диарилизоксазолов методами рециклизации

В ряде работ различные замещенные бензопираны, бензофураны, 3Н-пиррол-3-оны были использованы в качестве скрытой формы 1,3-дикарбонильных соединений. В случае рециклизации хроменов или других кислородсодержащих гетероциклических систем как правило образуются изоксазолы с орто-гидроксифенильным заместителем. Синтезы подобных систем другими методами обычно связаны с дополнительными стадиями введения и снятия защитных групп[34,86], а также сопряжены с другими трудностями, обусловленными высокой водорастворимостью и/или полярностью соединений с гидроксифенильными заместителями. Этот подход интересен для получения аналогов комбретастинов, которые так же содержат в арильных кольцах полиалкокси и гидроксигруппы и являются высокоактивными противораковыми агентами[74].

Так, в работах Сзабо[87–89] и Хиля[90], синтезы 3-метил- и 3-незамещенных-4,5-диарилизоксазолов были осуществлены из природного сырья -изофлавонов действием гидросиламина[91] (схема 30). Также были получены изоксазолы с пара-хлорфенильным и тиазол-2-ильным заместителями в 4м положении [92,93]. Атака неподеленной пары атома азота в молекуле гидросиламина может осуществляться двумя способами – как сопряженное присоединение – путь к интермедиатам **A** и **B**, так и по карбонильной группе – путь к интермедиатам **C** и **D**. Направление данной атаки зависит от основности среды[94] реакционной массы, обуславливаемая либо самим растворителем, либо присутствием основания. При образовании интермедиата **B** образуются изоксазолы **92**, при образовании интермедиата **D** более вероятно образование изоксазолов **93**.

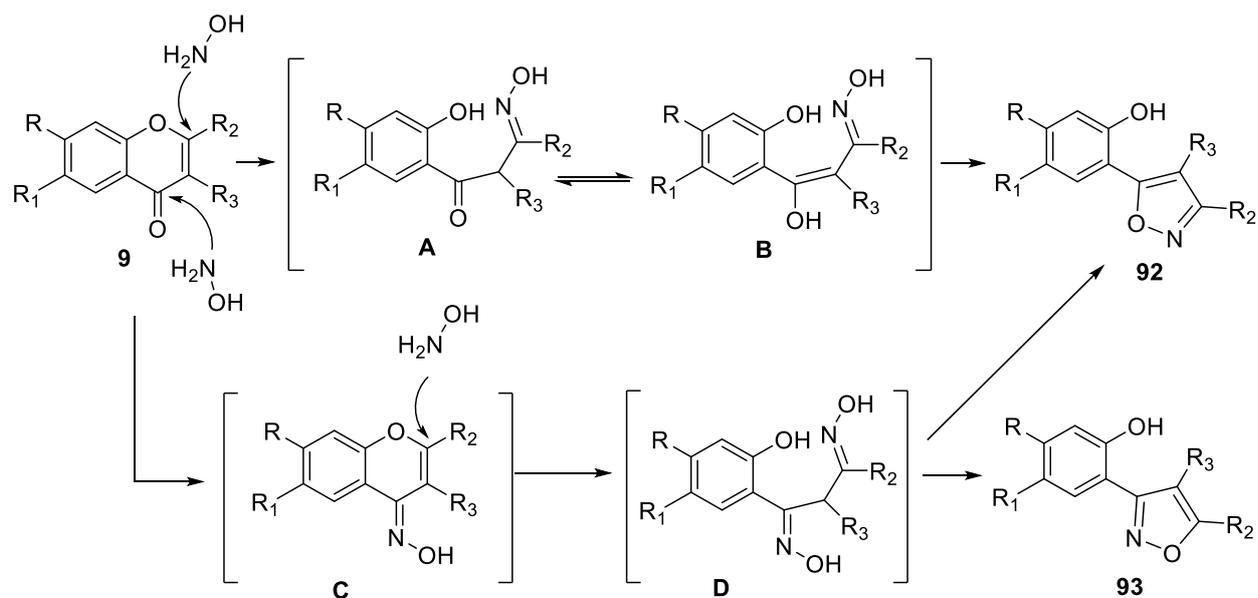


Схема 30

В случае незамещенных во втором положении хромонов **9**, при действии гидроксиламина в этаноле при нагревании в присутствии диизопропилэтиламина образуется исключительно изоксазол **92**. При использовании более слабых оснований, таких, как триэтиламин, ацетат калия или пиридин, образуются смеси двух изоксазолов **92** и **93**. Установление структур изомерных изоксазолов было выполнено с помощью 2D-ЯМР спектроскопии (HSQC и HMBC)[94]

Метод рециклизации хромонов имеет определенные преимущества, в числе которых: доступность исходных реагентов, наличие в продукте различных заместителей, таких как метильные, метоксильные, гидроксильные, диоксалановые, диоксепановые и другие группы в различных положениях [90] (Схема 31). Данный метод также позволяет получать 3-незамещенные, 3-метил и 3-трифторметил-замещенные изоксазолы. [95–97]

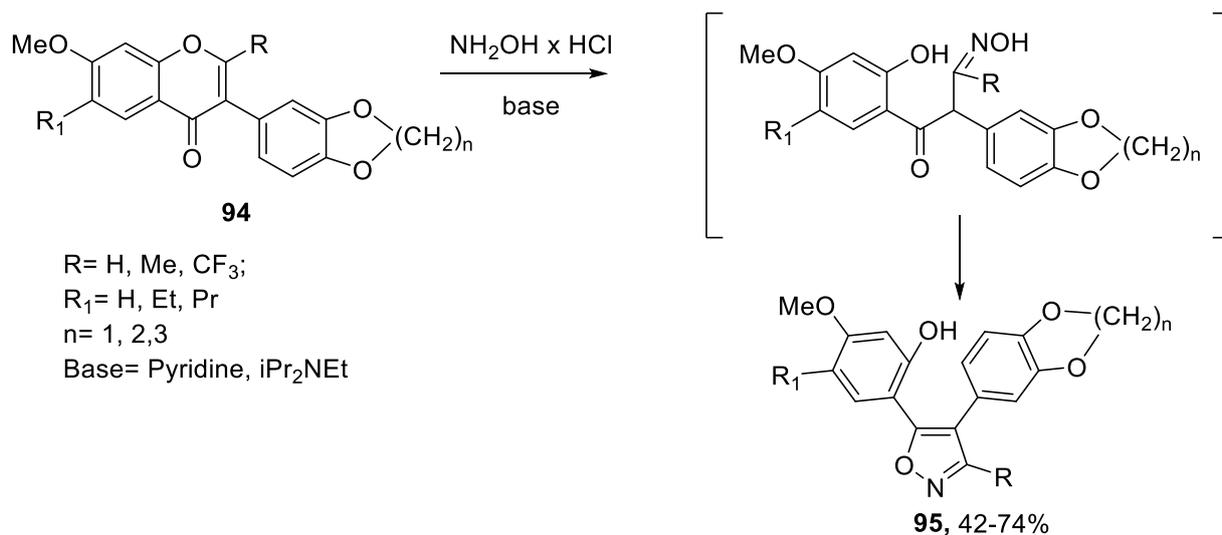


Схема 31

Преимущества метода рециклизации хроменов заключаются в доступности исходных ацетилсалицилатов, из которых синтезируются изофлавоны, а также в разнообразии различных природных полиметоксифлавоноидов. Рециклизация приводит к аналогам комбретастина А2, содержащим орто-гидрокси группу.

Авторами было также изучено раскрытие тиохроменонов **96**[98], однако стандартные условия реакции приводили в основном к соединениям **97** и **98**, в то время как в сильно щелочной среде pH=14 основным продуктом реакции является изотиазол **102**, образование которого, вероятно связано с протеканием окислительно-восстановительных процессов в реакционной массе. В данной реакции также образуются в минорных количествах изоксазолы **99** и **100**, конкретных выходов авторы не приводят.

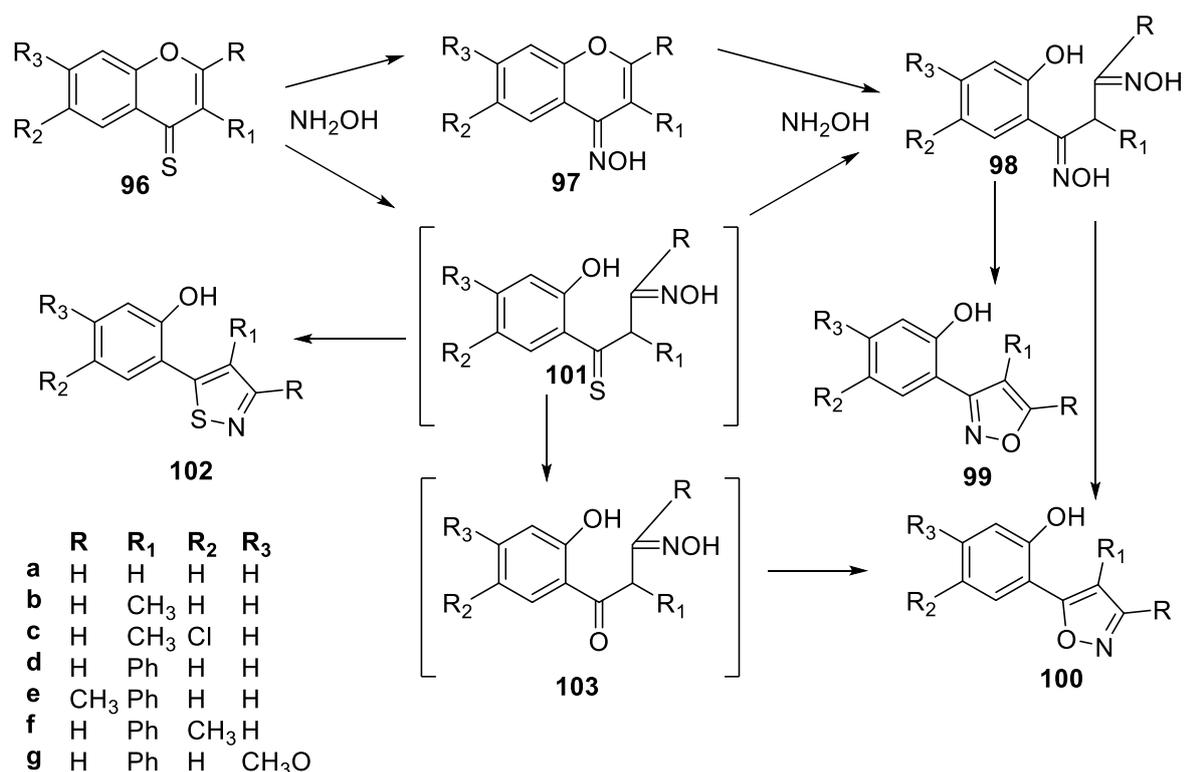


Схема 32

Еще одним способом сборки изоксазольного цикла является рециклизация бензофурил-3-кетонов действием гидроксилamina гидрохлорида в присутствии карбоната натрия (Схема 33). В реакции были получены только изоксазолы **104**. Выход продуктов сильно варьировался при смене заместителей R и R₁: в случае алкильного заместителя в 3м положении (R) и арильного в пятом (R₁) выходы изоксазолов **104** были значительно лучше, чем при обратном расположении заместителей [91].

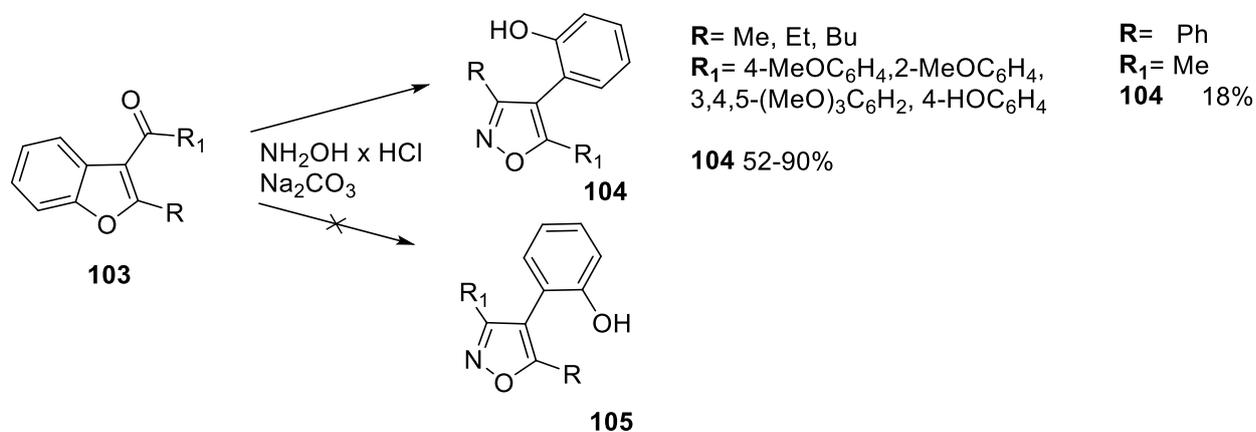


Схема 33

Взаимодействие N-оксидов 3Н-пиррол-3-онов, которые также можно рассматривать как скрытую форму 1,3-дикарбонильных соединений, с семикарбазидом протекает с раскрытием пиррольного цикла, с последующим замыканием изоксазольного цикла, что приводит к семикарбазонам 3,4-диарил-5-бензоил-изоксазолов **108**[99].

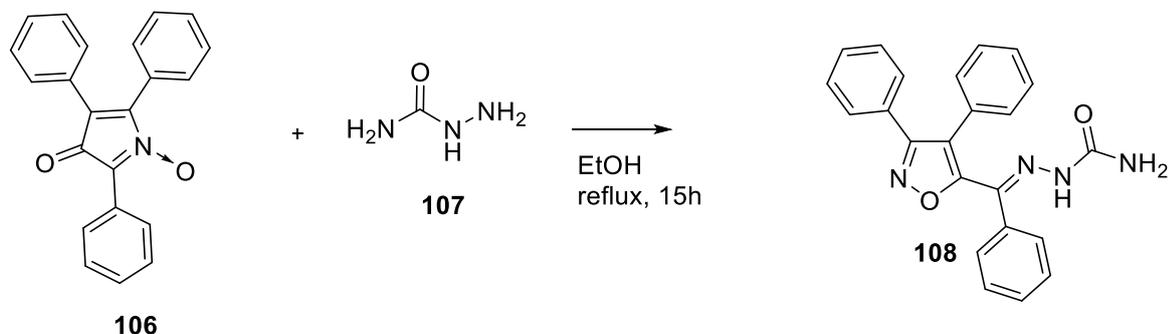


Схема 34.

Единственным примером рециклизации, в котором субстрат не может быть охарактеризован как скрытая форма 1,3-дикарбонильного соединения, является оксим циклопропанона **110**. При обработке аминами, например, морфолином, образуется 4,5-диарилизоксазол **112** в смеси с замещенным бензилцианидом **111** (Схема 35). Продукты **111** и **112** образуются с низкими выходами, поэтому в данном случае не удастся говорить о препаративности метода[100].

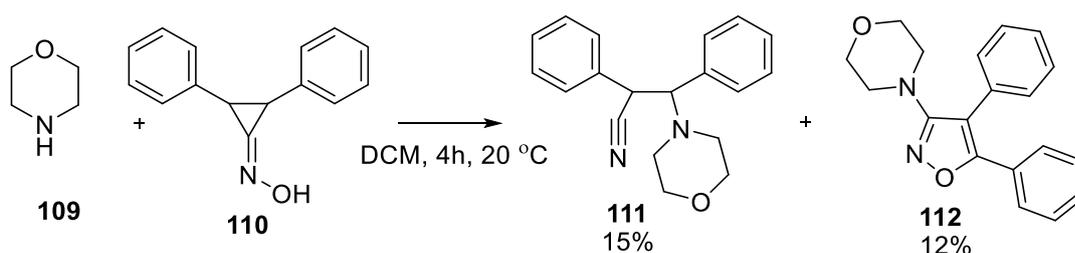


Схема 35.

Раскрытие различных замещенных бензопиранов является удобным и препаративным способом получения диарилзамещенных изоксазолов с различными полиалкокси- и гидроксизаместителями в арильных кольцах, что является большим преимуществом при синтезе аналогов природных соединений и потенциальных биологически активных веществ. Полиалкокси- и гидроксизаместители

заместители зачастую ответственны за связывание с белками-мишенями, а так же за улучшение растворимости конечных соединений.

1.2.4 [5+0] Методы внутримолекулярной циклизации

В ряде работ на ключевой стадии образования изоксазольного цикла имеет место замыкание 1,5-связи, однако исходные оксимы не были получены из 1,3-дикарбонильных соединений и гидросиламина.

В работе Бюхи [101] был предложен способ получения изоксазолов с терпеноидной структурой заместителей действием раствора йода и йодида калия в водном ТГФ с бикарбонатом натрия на оксимы замещенных енонов. Использование этой методики на диарильных производных **113** позволило получать целевые соединения с высокими выходами, и в дальнейшем было запатентовано [60,102] (Схема 36). Применение этого подхода затем было распространено на производные с более сложной структурой арильных заместителей при синтезе биологически активных соединений [103,104]. В качестве агента, инициирующего циклизацию также были опробованы N-хлор- и N-бром-сукцинимиды (Схема 36), в последнем случае изоксазолы удавалось выделять с удовлетворительными выходами [105], в то время как при использовании N-хлорсукцинимида время реакции сильно увеличивалось, продукты получались с очень низкими выходами.

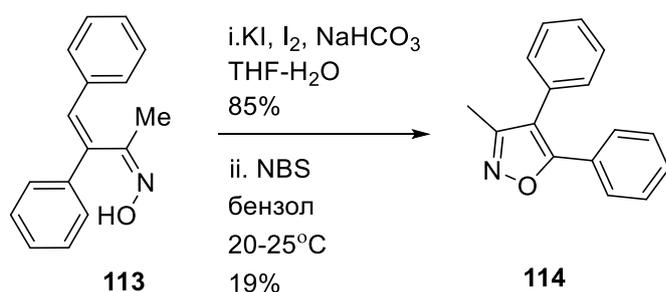


Схема 36

Однако, при использовании другого оксима – **115** (Схема 37), реакцией с NBS удается выделить 4-бром-4,5-дигидроизоксазол **116**, который под действием нитрата серебра претерпевает 1,2-сдвиг, что приводит к изоксазолу **114** с хорошим

выходом[105]. Методика с AgNO_3 является менее препаративно удобной и уступает по эффективности методу Бюхи.

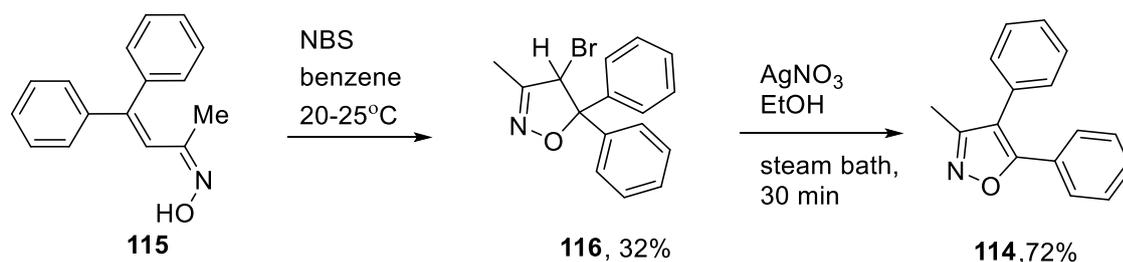


Схема 37

Внутримолекулярная циклизация цианнитростильбена **117** была осуществлена в работе французских авторов[106] (Схема 38). А в работе Белла и коллег [107] данная реакция промотировалась электрическим током, был получен 5-аминоизоксазол **118c** с выходом 75%

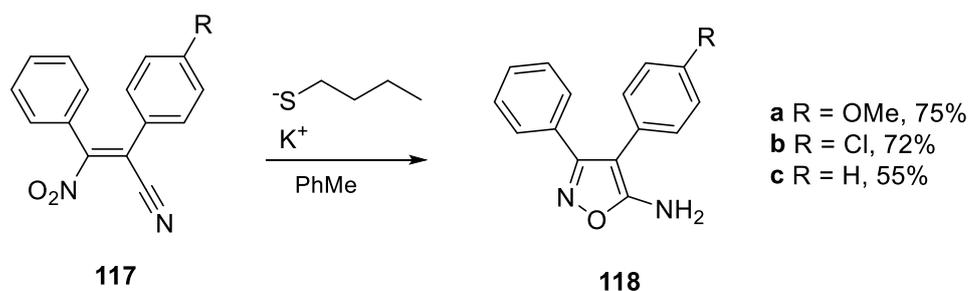


Схема 38.

В работе Васильева и соавторов[108] был представлен еще один вариант внутримолекулярной циклизации (Схема 39). Оксимы 3,3,3-тригалогено-1,2-диарилпропанов **120** были получены из соответствующих нитроэтиленов арилированием в суперкислых средах. Затем на оксимы действовали основанием (DBU) в диметилформамиде при нагревании. В процессе циклизации происходит образование изоксазолина **A** с последующим отщеплением H-Ial , приводящим к 5-галогенизоксазолам **121**. Один из изоксазолинов **A** (3,4-дифенил-5,5-дибром 2-изоксазолин) был выделен авторами с выходом 37%.

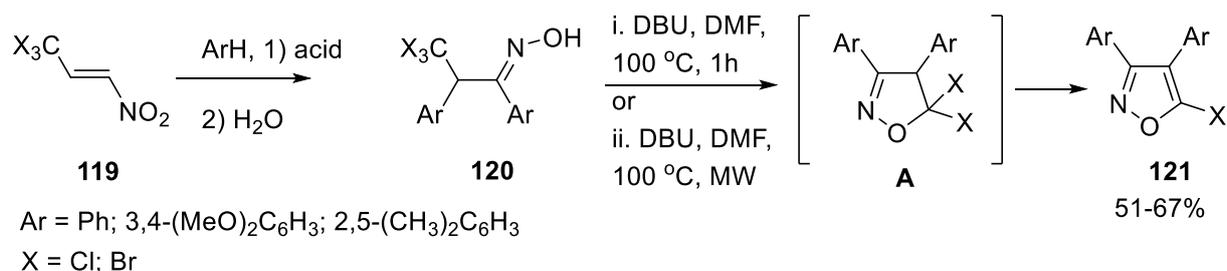


Схема 39.

Последовательность, основанная на отщеплении молекулы воды от изоксазолина **124** была опубликована в патентах (Схема 40) [109,110], посвященных применению диарилзоксазолов в качестве ингибиторов циклооксигеназы. Отщепление молекулы воды возможно как в кислых (серная кислота) [111], так и в основных условиях (карбонат натрия в смеси метанола и воды)[112]. Данный метод подходит для получения как 3-алкил, так и 5-алкилзамещенных диарилзоксазолов, в том числе позволяет получить аннелированные системы[113].

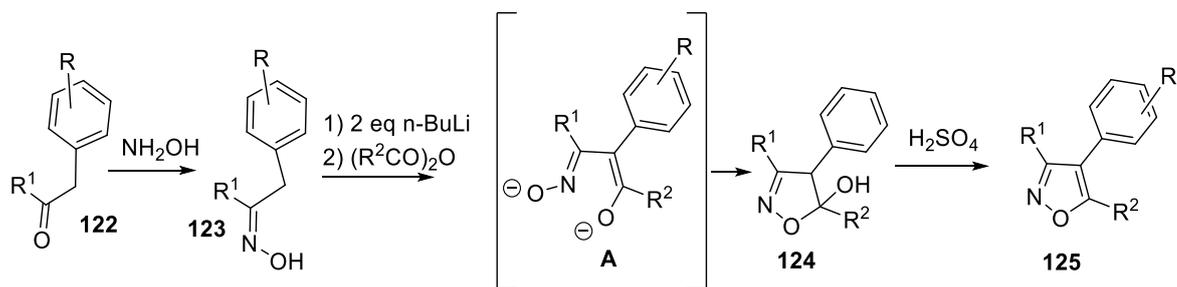


Схема 40

1.2.5 Редкие методы получения

Имеются несколько примеров, которые формально могут быть отнесены к ранее рассмотренным сборкам по схеме CNO+CC или CCC+NO, однако в этих синтезах используются необычные синтетические эквиваленты этих синтонов. Так, в синтезе диарилзоксазолов **128** по методу Вахитова[114], формально классифицируемом как CNO+CC, не используются нитрилоксиды. При кипячении амидоксима 4-хлорфенилуксусной кислоты в пиридине с двумя мольными избытками хлорангидрида **127** были получены изоксазол 3-амиды **128**, вместо предполагаемых 1,2,4-оксадиазолов **129** (Схема 41)

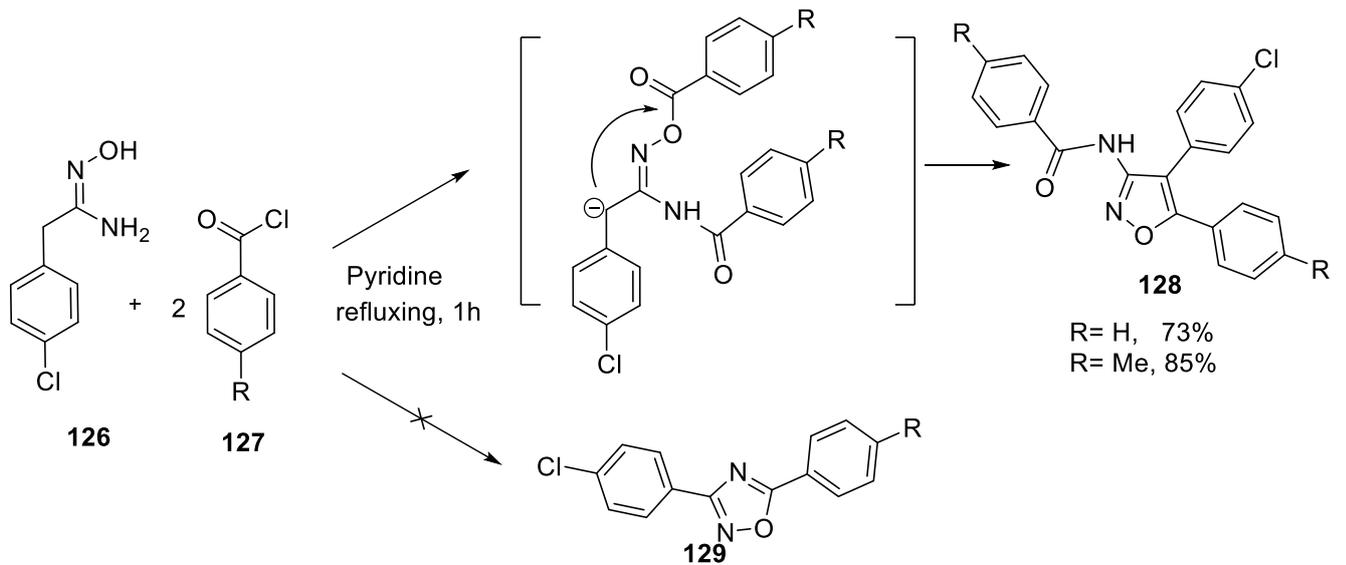


Схема 41

В формально классифицируемом как CCC+NO синтезе не были использованы 1,3-дикарбонильные соединения. 3-Амино-4,5-дифенилизоксазол **132** был получен с невысоким выходом (схема 42) в реакции дибромзамещенного дифенилпропаннитрила с N-гидроксимочевинной **131**, которая представляет собой N-защищенный гидросиламин [115].

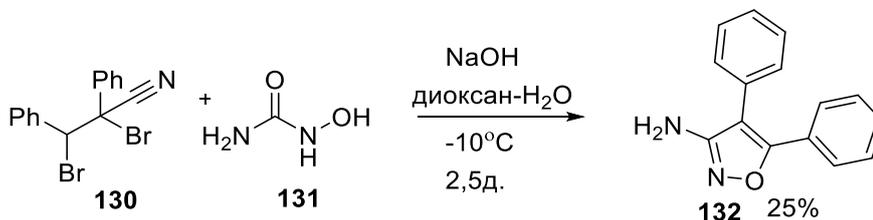


Схема 42

В единственной работе[116] 3,4-диарил изоксазолы **134** были получены дегидрированием 5-незамещенных 4,5-дигидроизоксазолов **133** действием мета-хлорнадбензойной кислоты. Способ ограничен низкой доступностью исходных 5-незамещенных 4,5-дигидроизоксазолов **133**.

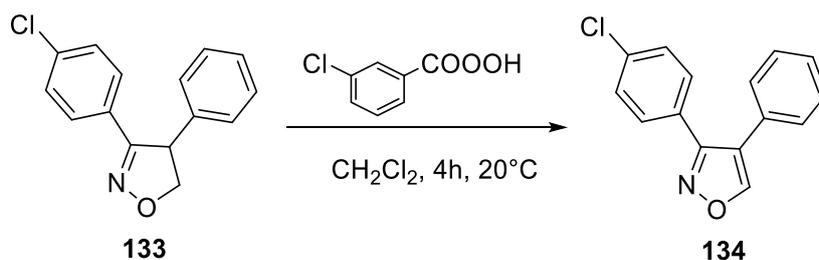


Схема 43

Также окислитель (γ -MnO₂) использовался в серии работ польских авторов,[51,52] в которых диарил-изоксазолы **136** были получены элиминированием азотистой кислоты из 5-нитро-изоксазолинов **135** с умеренными выходами.

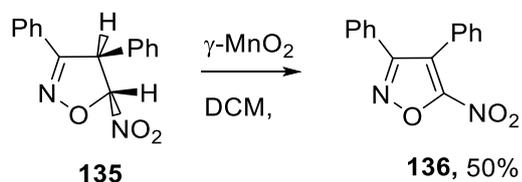


Схема 44

Редкие методы синтеза как правило не представляют особой препаративной ценности, однако расширяют знания о химии изоксазолов.

1.2.6 Введение арильных групп в изоксазольный цикл

Получение диарилизоксазолов возможно путем замещения галогена как в 3(5)-галоген-4-арил-изоксазолах **A** и **D**, так и в 3(5)-арил-4-галоген-изоксазолах **C** и **F**. В литературе многократно описано, что 4ое положение изоксазола является электронодонорным и благоприятно для электрофильного замещения, а положения 3 и 5 – электронодефицитны и благоприятны для нуклеофильного замещения. Поскольку реакции кросс-сочетания обычно характеризуются теми же закономерностями, что и реакции нуклеофильного замещения, 3(5)-галоген-изоксазолы должны были быть удобными синтетическими предшественниками. Однако, их синтез описан в единичных публикациях[117] и практически все данные по реакциям кросс-сочетания относятся к галогенизоксазолам **C** и **F**.

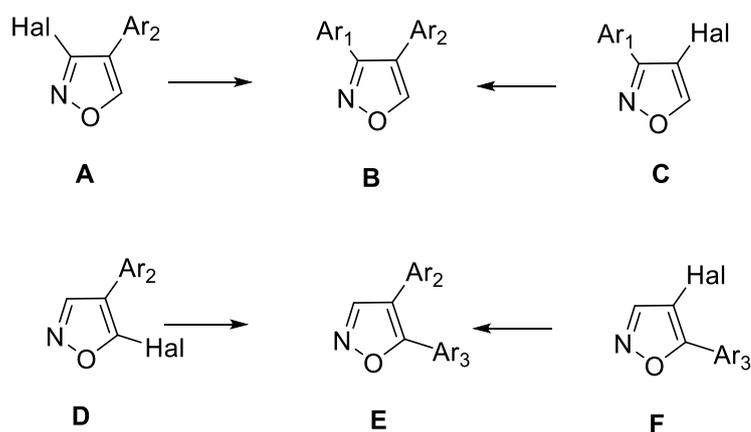


Схема 45.

Для 4-галогензамещенных изоксазолов не описаны примеры использования 4-хлоризоксазолов, все данные относятся к 4-бром и в меньшей степени к 4-йодизоксазолам.

Получение 4,5-незамещенных изоксазолов **139** было осуществлено путем присоединения нитрилоксида к триметилсилилацетилену. Далее изоксазолы **139** йодировали действием N-йодсукцинимидом (NIS), и вводили вторую арильную группу кросс-сочетанием Сузуки с арилбороновой кислотой [118].

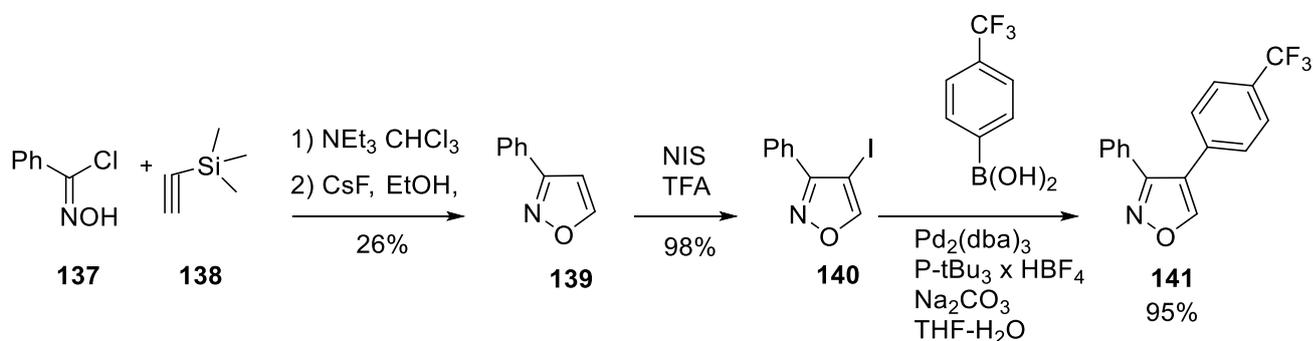


Схема 46

Данный метод позволяет получать производные с различными заместителями в свободном положении изоксазола, например были получены 3,4-диарил-5-алкилтиоизоксазолы [119] и 3,4-диарилизоксазол-5-карбальдегиды [120] без использования защитных групп.

Реакциями кросс-сочетания также были получены 4,5-диарил-3-карбоксамидо-изоксазолы **144** (Схема 47) [16]. Метод был запатентован, [97] поскольку данные соединения оказались сильными ингибиторами белка теплового

шока –известной мишени в терапии рака. Данный метод также применялся и для получения эфиров 4,5-диарилизоксазол-3-карбоновых кислот[121,122].

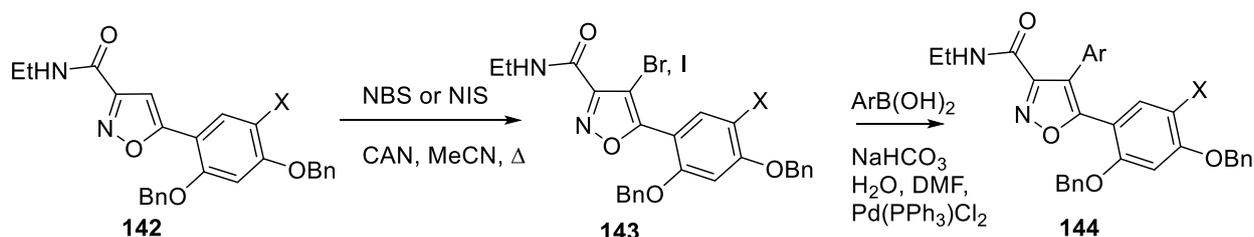


Схема 47

Реакции кросс-сочетания могут быть проведены путем предварительного перевода галогенизоксазола в изоксазол-бороновую кислоту (Схема 48).[123] Выход конечного продукта по данному методу варьируется в зависимости от заместителей, к сожалению, авторами не указан выход исходных изоксазолов **145**.

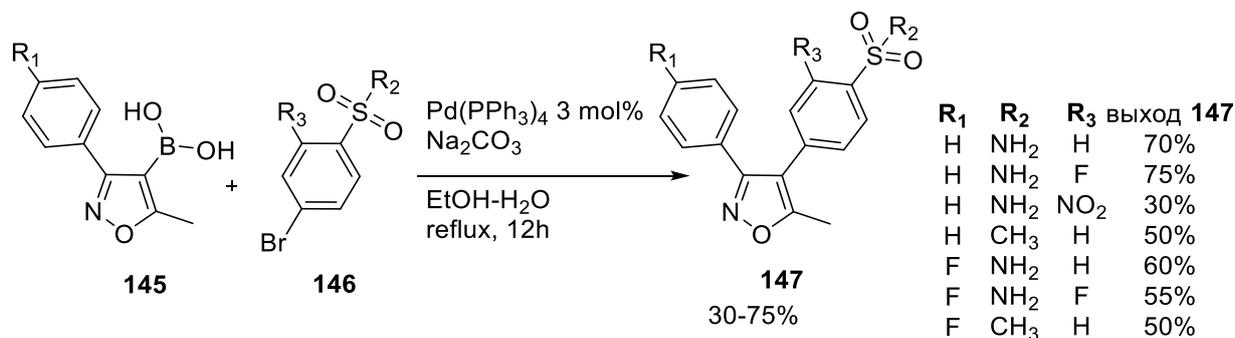


Схема 48

Использование изоксазол 4-силоксана также возможно в реакции кросс-сочетания и с хорошими выходами позволяет вводить как донорные, так и акцепторные арильные заместители в 4ое положение изоксазола (Схема 49), однако получение исходных соединений **149** осложнено образованием изомеров в нерегиоселективном 1,3-диполярном присоединении (соотношение изомеров 1:1,8). Авторам удалось в процессе гидролиза смеси **A** и **B** получить единственный изомер **149** с выходом 33% [124]

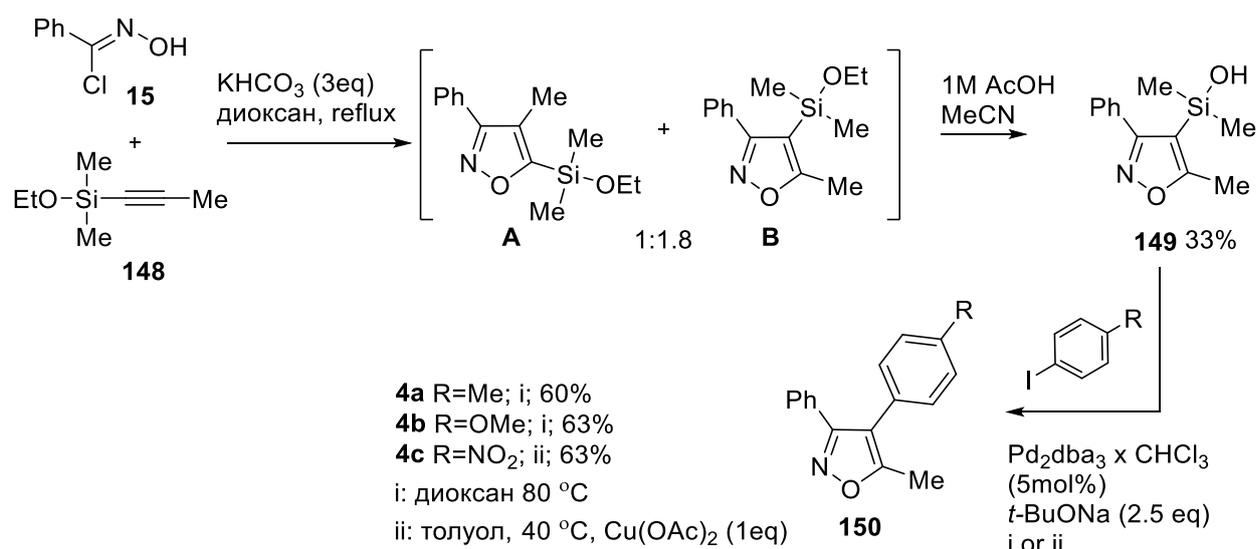


Схема 49

Имеется ряд примеров прямого арилирования незамещенного положения в изоксазольном цикле. Так, описано арилирование в 4ое положение [125] в 4-незамещенном 5-арил-изоксазоле **151** (схема 50), выходы данной реакции высокие и стабильные.

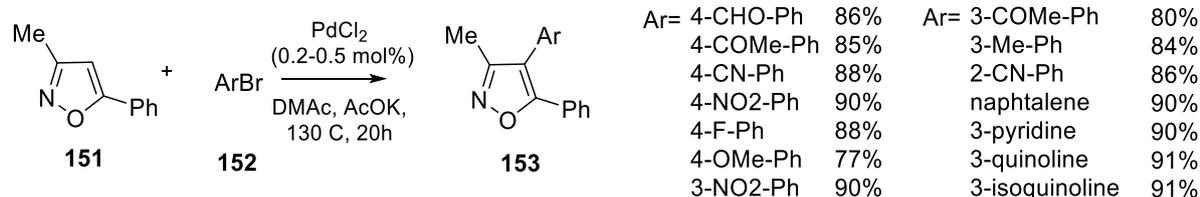


Схема 50.

5-Незамещенные-3,4-диарил-изоксазолы возможно арилировать с помощью палладиевых катализаторов [116] (схема 51), однако, 3,4,5-триарилзамещенные изоксазолы хорошо доступны и другими методами.

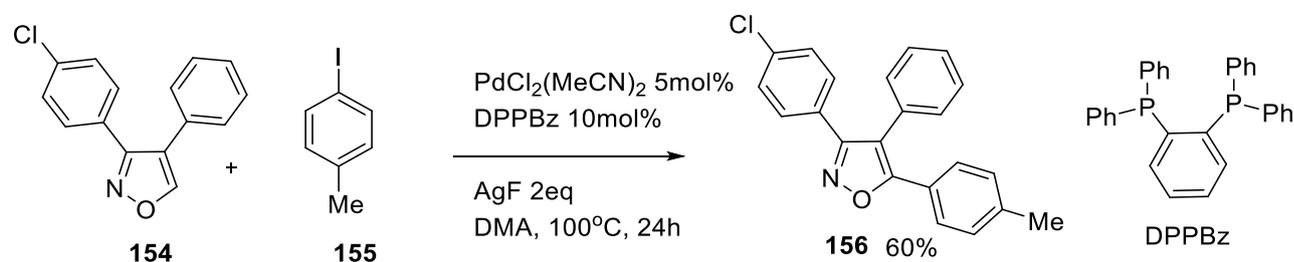


Схема 51.

Реакции кросс-сочетания с образованием C-C – связи протекают по 4му положению изоксазола, наиболее популярным является использование 4-йодизоксазолов, которые с хорошими выходами получаются действием N-

йодсукцинимид. Данный метод позволяет получить изоксазолы с широким набором функциональных групп, что необходимо при исследованиях взаимосвязи структура-активность (QSAR).

1.2.7 Методы функционализации и модификации заместителей в диаризоксазолах

Ряд работ посвящен получению различных amino-замещенных диаризоксазолов, которые представляют интерес как самостоятельные биологически активные вещества, так и в качестве полупродуктов в синтезе 5-незамещенных изоксазолов.

В ряде работ аминофенил-замещенные изоксазолы **158** получали гидрированием соответствующих нитрофенил-изоксазолов **157**. Исходные нитрофенил-изоксазолы были получены с использованием различных методов (см. выше). При восстановлении изоксазолов часто протекает раскрытие изоксазольного цикла, поэтому применение переходных металлов, например никеля Ренея или палладия на угле[73] ограничено, требуется тщательное соблюдение условий проведения реакции[9]. Однако имеются отдельные литературные работы с использованием данных реагентов. Гидрирование нитрогруппы в нитрофенил-изоксазолах действием Pd/C, NaBH₄, NaOH в MeOH при 0°C в течение получаса, приводило к аминофенил-изоксазолам **158** с выходами 80-84% [126]. Реакция с использованием H₂ и Ni_{Ra} проводилась при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, были описаны удовлетворительные выходы продуктов гидрирования [127]. Более популярными восстанавливающими агентами, не затрагивающими изоксазольное ядро являются дитионит натрия[128,129] в присутствии аммиака[130]. В единственной работе[40], для восстановления нитрофенил-изоксазола была использована система SnCl₂ и HCl в кипящем EtOH. По данным авторов, целевые продукты при восстановлении были получены практически с количественными выходами. Ранее использование кислотных условий не было опубликовано для восстановления изоксазолов[9].

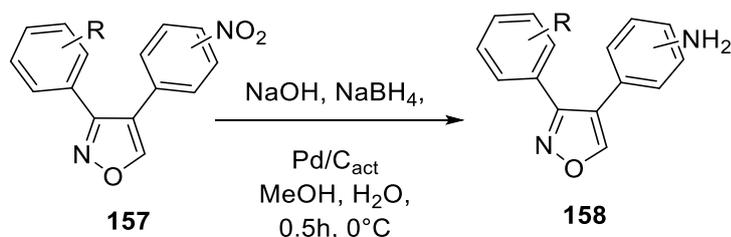


Схема 52

По данным патента [97] гидрирование амидов изоксазол-3-карбоновых кислот **159** действием комплекса ВН₃-ТГФ приводит к соответствующим 3-метиламино-4,5-диарилизоксазолам **160** (Схема 53).

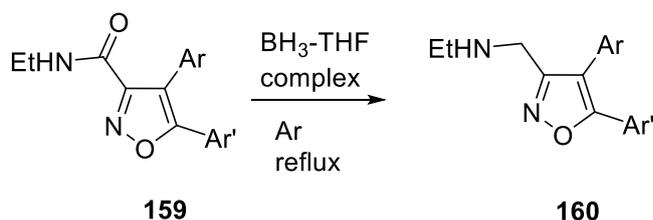


Схема 53.

5-Гидрокси-изоксазолы, которые доступны из эфиров 1,3-дикарбонильных соединений и гидроксиламина (см раздел [ССС + NO]), превращали в 5-хлоризоксазолы действием POCl₃[67,72] (Схема 54). Из 5-хлоризоксазолов могут быть получены 5-меркапто- или 5-алкиламино изоксазолы нуклеофильным замещением.

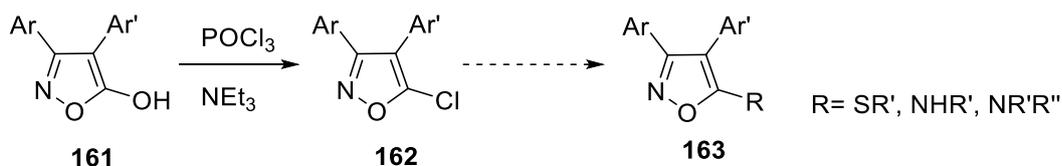


Схема 54.

Диазотирование 5-амино замещенных изоксазолов представляло интерес как способ получения 5-незамещенных изоксазолов. В работе[131] было изучено диазотирование 5-аминоизоксазол-4-карбоновых эфиров и 3,4-диарилизоксазол-5-аминов **165**. Было установлено, что в случае эфиров вместо 5-незамещенных изоксазолов образуется только арилпропиоловые кислоты. В случае 3,4-диарилизоксазол-5-аминов направление гомолитического распада, приводящее к диарилацетиленам **166** также является достаточно существенным. Однако, с небольшими выходами могут быть получены 3,4-диарилзамещенные изоксазолы

167. Выходы изоксазолов **167** сильно зависят от использованных условий и растворителя. Следует отметить, что в отсутствие ТГФ диарилацетилены **166** являлись единственными продуктами реакции. При наличии нитрогруппы в орто положении фенильного кольца, соответствующий дифенилацетилен циклизовался в индол-3-он(3Н) **168**. Таким образом, получение 5-незамещенных изоксазолов по данному способу приводит к низким выходам целевых продуктов и необходимости хроматографического выделения их из реакционных смесей.

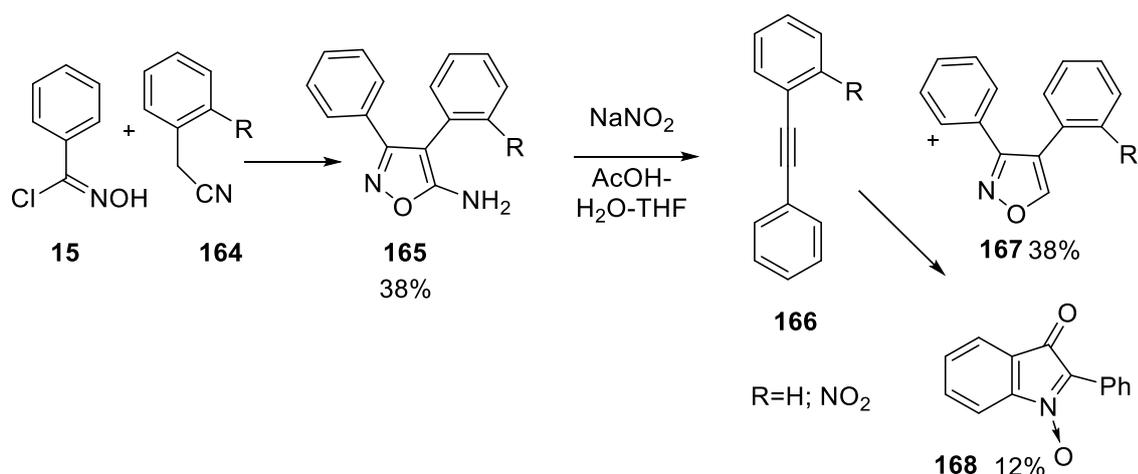


Схема 55

Другим альтернативным способом получения 5-незамещенных 3,4-диарилизоксазолов могло бы стать декарбоксилирование изоксазол-5-карбоновых кислот, поскольку такой процесс легко протекает в других азололилкарбоновых кислотах. Однако, лишь в одной работе было установлено, что декарбоксилирование возможно осуществить, причем в жестких условиях, в автоклаве в этиленгликоле при 200°C [132] с выходом 5%. Способ ограничен как выходом продукта, так и низкой доступностью изоксазол-5 карбоновых кислот и жесткостью условий.

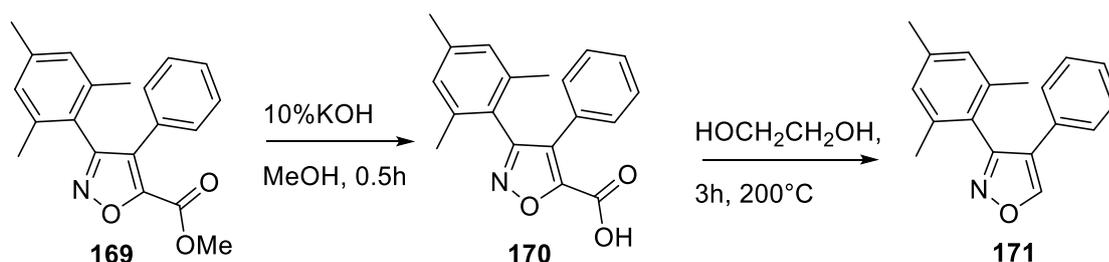


Схема 56

Рассмотрев реакции с образованием новых связей с изоксазольным циклом можно заключить, что изоксазолы можно функционализировать, они устойчивы к кислотным агентам, хорошо вступают в реакции кросс сочетания как по 4му, так и по 5му положению (раздел 6). Однако, к восстанавливающим агентам изоксазольное кольцо не устойчиво, поэтому целесообразно использовать методы получения.

ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

Класс комбретастинов, и в особенности комбретастин А-4 (СА4, рис. 1) являются известными высокоактивными, природными цитостатиками, первоначально выделенными из коры африканской ивы *Combretum caffrum*[133]. Установлено, что СА4 связывается с белком тубулином, приводя к нарушению динамики микротрубочек, которые состоят из димеров тубулина. Многочисленные исследования взаимосвязи структура-активность (SAR) показали, что для проявления антитубулинового эффекта необходимы 3,4,5-триметоксифенильное кольцо А и 4-метоксифенильное кольцо В, связанные *cis*-двойной связью, тогда как присутствие 3-гидроксигруппы в кольце В не обязательно[1,134,135].

При изомеризации *Z*-изомера в *E*-изомер, активность комбретастинов значительно падет, поэтому, для предотвращения изомеризации и закрепления арильных колец в требуемом расположении, ранее были исследованы некоторые N-содержащие гетероциклы, причем в немногочисленном ряду *o*-диарилзамещенных изоксазолов были идентифицированы мощные антимиототики, дестабилизирующие микротрубочки (рис. 1). В отличие от других комбретазолов не прослеживалась связь биологической активности с заместителями в арильных кольцах и изоксазольном ядре, где неожиданно высокую активность проявило соединение KRIBB3.

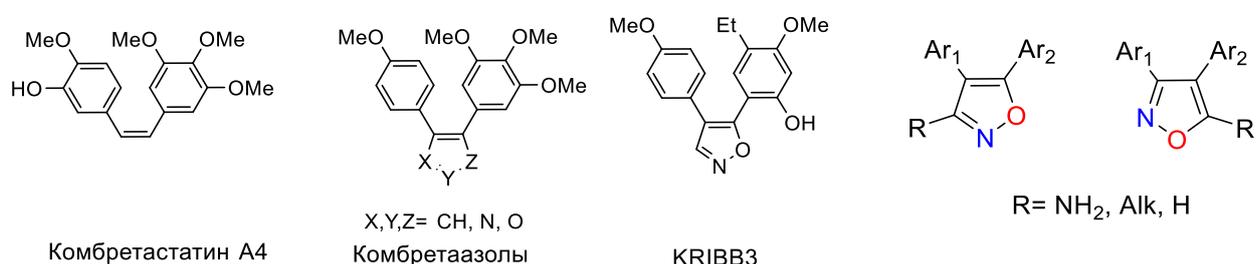


Рисунок 1.

Как правило, при наличии дополнительных заместителей в цикле активность падала [136], поэтому предполагалось, что именно орто-диарилизоксазолы без заместителей в свободных положениях будут проявлять максимальную активность. Для 3-незамещенных изоксазолов имелись сведения по синтезу и

биологической активности. Однако, в случае 5-незамещенных изоксазолов с полиметоксифенильными заместителями данные были найдены лишь в одном патенте, в котором оба изомера (3,4-диарил- и 4,5-диарил-изоксазолы) получали по одинаковой методике, при этом данные ^1H -ЯМР спектров обоих изомеров были идентичны и соответствовали 4,5-диарильному производному. [137] Поскольку не удалось найти удобных методов синтеза 3,4-диарилизоксазолов из доступных исходных соединений, была предложена следующая ретросинтетическая схема их получения:

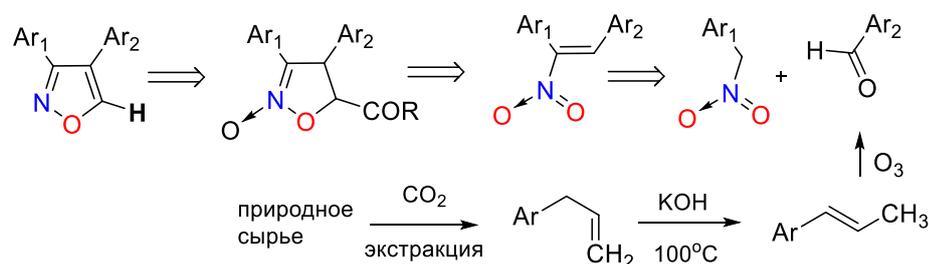


Схема 1. Ретросинтетическая схема получения 5-незамещенных изоксазолов.

Образование изоксазольного цикла планировалось из изоксазолин-N-оксида путем его рециклизации и декарбоксилирования. Нитростильбены – основные полупродукты планировалось получать конденсацией арилнитрометанов и полиалкоксибензальдегидов, которые были доступны, благодаря разработанной ранее в лаб. №17 ИОХ РАН технологии получения из CO_2 -экстрактов отечественных сортов семян петрушки и укропа[138].

Однако известные способы получения арилнитрометанов, а также промежуточных нитростильбенов, были плохо воспроизводимы при масштабировании и отличались низкими выходами, поэтому важнейшей задачей являлась также разработка методов получения как арилнитрометанов, так и нитростильбенов.

Таким образом структура работы (схема 2) включает в себя разделы получения 4,5-диарилизоксазолов по литературным методикам (раздел 5), и 3,4-диарилизоксазолов (разделы 1-4), методики для которых были разработаны в ходе диссертационного исследования. Синтезированные соединения были

протестированы на противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo*, что обсуждается в разделе 6.

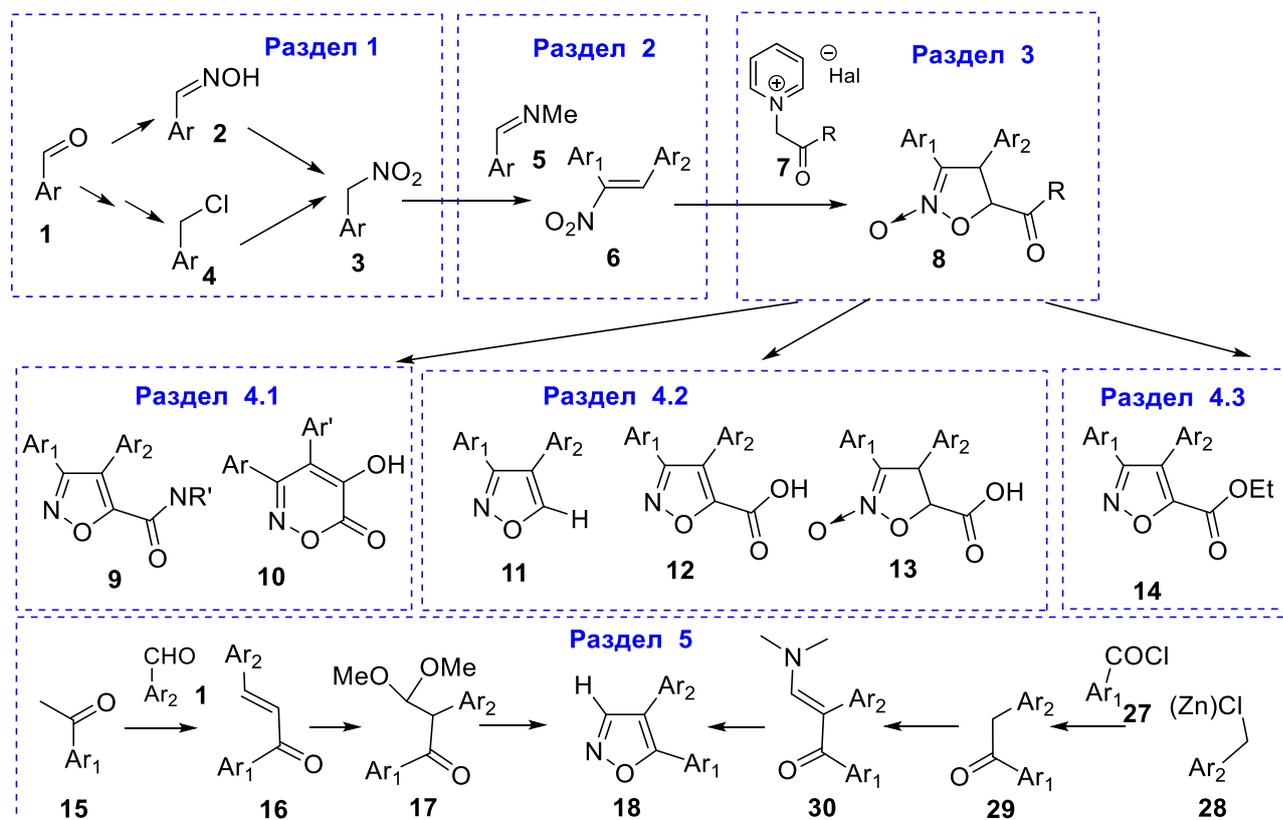


Схема 2. структура обсуждения результатов по разделам.

2.1 Получение арилнитрометанов

2.1.1 Окисление оксимов

Арилнитрометаны (АНМ) представляют собой ценные структуры для органического синтеза. Они используются при получении 1,2-диарил-2-нитроэтанолов, 1,2-диарил-2-аминоэтанолов и 2,3-диарилморфолинов[139,140], а также 1,2-диарил-2-нитроэтанаминов, 1,2-диарил-этилендиаминов и триарилимидазолинов[141,142], но этим круг их применимости не ограничивается.

В рамках работы требовались АНМ с различными заместителями для получения α -нитростильбенов, однако доступность исходных арилнитрометанов ограничена, поскольку нет единого удобного способа их синтеза. Известно, что нитрование толуола приводит к моно-, ди-, а так же три- нитротолуолу[143]. В то же время нитрование диоксидом азота в присутствии различных кислот Льюиса

приводит к смеси 2-, 3- и 4-мононитротолуолов с фенилнитрометаном[144]. Нитрование толуола азотной кислотой в присутствии различных катализаторов при 60-80 °С приводило к смеси фенилнитрометана, бензальдегида и бензилового спирта, в которой бензальдегид является преобладающим продуктом[145–147]. Нитрование 3,4,5-триметокситолуола по метильной группе описано лишь в одной работе[148], выход в 35% достигался после хроматографии. Таким образом нитрование в метильную группу толуола в кислотных условиях приводит к сложным смесям продуктов, выход фенилнитрометана является невысоким и требуется хроматографическое разделение смесей. В ряде случаев нитрование в метильную группу возможно с использованием сильных оснований и эфиров азотной кислоты (т.н. «щелочное» нитрование) при котором присутствие акцепторных групп существенно облегчает протекание реакции[149].

Целевыми продуктами в настоящей работе являлись преимущественно арилнитрометаны с донорными заместителями, в том числе моно- и полиалкокси-фенилнитрометаны[150].

В литературе описано несколько примеров получения фенилнитрометана окислением оксимов надкислотами: перборатом натрия в уксусной кислоте[151]; надтрифторуксусной кислотой в присутствии K_2HPO_4 [152]; гидроперитом в присутствии рутениевых солей[153]; м-хлорнадбензойной кислотой [154]. В ходе нашей работы было установлено, что окисление оксима бензальдегида при 55 – 60 °С в уксусной кислоте действием пербората натрия приводит к фенилнитрометану **3a** с выходом 45%[155] (Схема 3). При окислении оксимов важно соблюдать условия реакции и температурный режим, поскольку при температурах выше 90 °С протекает образование альдегидов или карбоновых кислот. Помимо этого, в ряде работ было зафиксировано образование бензойной кислоты, бензонитрила и фуроксана [156]

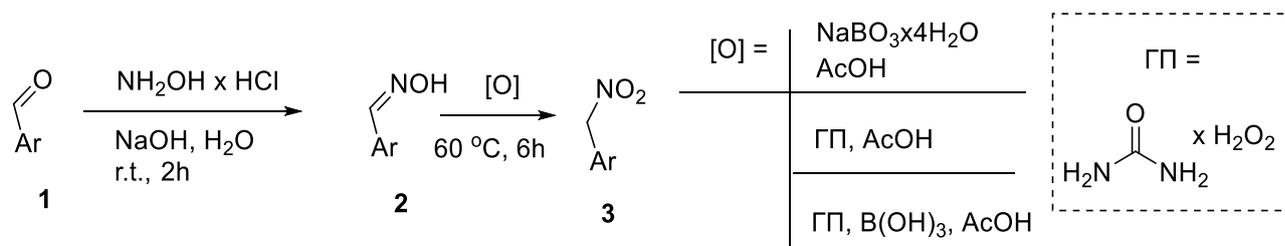


Схема 3. Получение АНМ окислением оксимов.

Таблица 1. Условия и выходы реакции окисления оксимов перборатом натрия (ПБ) и гидроперитом с борной кислотой (ГП+H₃BO₃).

№	Ar	Выход 2, %	Условия	Выход 3, %	
				[O] = ПБ	[O]=ГП+H ₃ BO ₃
a	Ph	91	60 °C, 6 ч	46	21 ^a ; 57
			60 °C, 8 ч	14 ^b	66
b	4-Br-C ₆ H ₄ -	92	60 °C, 6 ч	43	45
			55 °C, 10 ч	-- ^c	55
c	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	86	60 °C, 6 ч	6 ^b	29
d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	84	60 °C, 6 ч	16; 0 ^e	26
e	3-NO ₂ -4-MeO-C ₆ H ₃ -	94	60 °C, 6 ч	10 ^e	41
f	4-HO-C ₆ H ₄ -	84	60 °C, 6 ч	0	-- ^c
g	4-MeO-C ₆ H ₄ -	91	60 °C, 6 ч	2 ^d ; 32-43 ^f	35
h	4-EtO-C ₆ H ₄ -	87	50 °C, 6 ч	39	13
i	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -	92	55 °C, 9 ч	-- ^c	17
j	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂ -	99 ^g	55 °C, 9 ч	-- ^c	2
k	2,5-(MeO) ₂ -3,4-	90 ^g	55 °C, 9 ч	-- ^c	5
	(OCH ₂ O)-C ₆ H-				
l	Пиридин-4-ил	74	60 °C, 6 ч	-- ^c	0

^a – был использован гидроперит без борной кислоты; ^b – T = 40 °C; ^c – не определяли в данной работе; ^d – для Z-оксима; ^e – t = 10 часов; ^f – наблюдалось непостоянство выхода при воспроизведении методики; ^g – был использован (NH₂OH)₂·H₂SO₄, методика описана в соответствующем разделе экспериментальной части.

Перборатным окислением нами был получен ряд арилнитрометанов (Таблица 1, [O]=ПБ), однако выходы реакции были не постоянны (Таблица 1, 3g), что возможно связано с разложением пербората натрия или его заводскими

примесями. Поэтому был опробован другой окислитель – Гидроперит (ГП)-комплекс перекиси водорода и мочевины, при его использовании продукт был получен с более низким выходом, и в трудноразделимой смеси (Таблица 1, **3а**). Однако, при добавлении борной кислоты в реакцию, выход увеличился относительно реакции с перборатом. Далее проведена оптимизация условий с использованием в качестве окислителя системы гидроперит-борная кислота.

Соответствие изменения выхода при разном арильных заместителях указывает на один и тот же активный окислитель в обеих системах окисления. Кристаллическая структура пербората натрия, установленная с помощью РСА включает центросимметричный анион $[B_2O_4(OH)_4]^{2-}$ [157]. При растворении пербората в щелочной среде – анион $[B(OH)_3(OOH)]^-$ зарегистрирован методом ^{11}B -спектроскопии [157–159]. В кислой среде перборная кислота **РА-1**, вероятно, является первым продуктом протонирования пербората натрия (схема 4), однако сама перборная кислота не представляется достаточно сильным окислителем. В смеси $AcOH$, ГП и $B(OH)_3$ возможно образование надуксусной кислоты **РА-2**, которая является известным агентом для окисления альдоксимов [151]

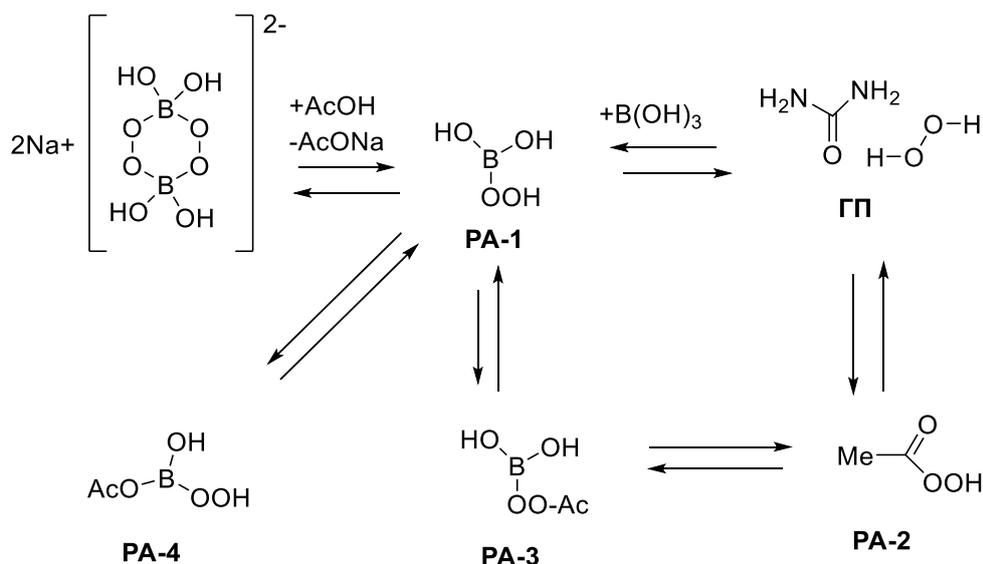


Схема 4. Предполагаемые структуры окислителя, образующегося в системе перборат натрия + уксусная кислота / ГП + борная кислота + уксусная кислота.

Однако смеси ГП и АсОН обладают слабой активностью в отсутствие борной кислоты. Другие ацилперборные агенты, такие как **РА-3** и **РА-4** также считаются активными окислителями (схема 4), но достаточных данных ^{11}B -спектроскопии и др. физико-химических методов еще не опубликовано [160–162]. Как видно из табл. 1, выход арилнитрометана сильно зависит от субстрата. Окисление оксимов пиридин-3-карбальдегида **2i** и 4-гидроксибензальдегида **2f** не приводили к соответствующим АНМ **3f,i**. Для полиметокси-арилнитрометанов **3i-k** выход упал значительно, что связано с окислением арильного кольца. В этих случаях снижение температуры может улучшить выход реакции, однако температура не может быть ниже 40°C . Низкие выходы и неполная конверсия наблюдались в случае субстратов с сильными акцепторными заместителями **3c,d**. Повышение температуры реакции не может быть применено, потому что при 90°C АНМ легко окисляется перборатом натрия до соответствующих альдегидов **1** с выходами 70–95% (схема 5) [163]. Температурный диапазон $50\text{--}75^\circ\text{C}$ оптимален для получения АНМ

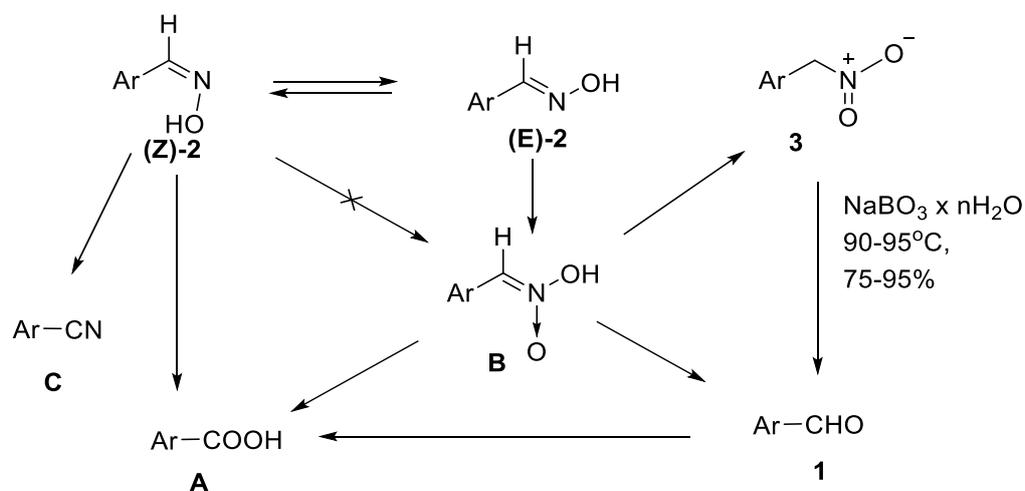


Схема 5. Образование побочных продуктов в процессе окисления оксимов **2**.

В одной из первых работ по окислению оксимов [164] аци-форма нитросоединения **B** была предложена в качестве основного интермедиата. В реакции Нефа, приводящей к карбонильным соединениям **1** [165] и кислотам **A**, аци-форма **B** также является промежуточным соединением, чем и обусловлено их образование в ходе окисления в качестве побочных продуктов. Альдегиды **1** могут быть получены перборатным окислением оксимов при $90\text{--}95^\circ\text{C}$ с выходами 75--

95% [151,153,166]. Также перборатное окисление приводит к образованию нитрилов **С** (1–5%) в качестве побочных продуктов (схема 5). Источниками нитрилов, вероятно, являются *Z*-альдоксимы, поскольку удаление воды происходит как транс-процесс, тогда как *E*-альдоксимы не элиминируют молекулу воды [167]. Чтобы получить наилучшие выходы АНМ **3**, чистые *E*- и *Z*-альдоксимы получали по стандартным методикам. Строение оксимов легко контролировать с помощью ¹H ЯМР, оба оксимных СН- и ОН-сигнала видны при съемке в ДМСО-*d*₆ (но не в CDCl₃). Совершенно неожиданно, окисление оксимов **Z-2d**, **Z-2g** не привело к образованию АНМ **3d** и **3g**. Следовательно, для достижения максимального выхода АНМ необходимо контролировать отсутствие *Z*-формы оксима.

В результате модификации условий окисления оксимов с использованием в качестве окислителя системы гидроперит-борная кислота, удалось:

- уменьшить вдвое количество уксусной кислоты,
 - получить арилнитрометаны с лучшими и устойчивыми выходами,
 - чистота полученных АНМ была приемлема для проведения дальнейших стадий (>85%)
- В большинстве случаев хроматографическая очистка не требовалась. Однако стоит отметить, что при использовании пербората натрия в качестве окислителя чистота продукта была немного выше судя по ¹H-ЯМР.

2.1.2 Нуклеофильное замещение

В качестве альтернативного метода получения АНМ известны две именных реакции – Мейера – нуклеофильное замещение бензилгалогенидов нитритом серебра и реакция Корнблюма – с нитритом натрия. В данных реакциях за счет амбидентности нитрит иона происходит образование двух продуктов –целевого арилнитрометана (АНМ) **3** и нитрита **19** (Схема 6).

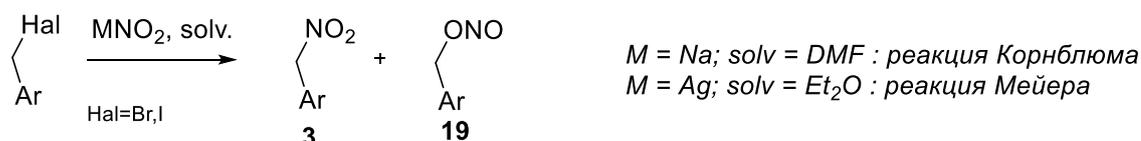


Схема 6. Реакции Корнблюма и Мейера.

В реакции Мейера выход АНМ падает при увеличении донорного характера заместителей в арильном кольце, в то время как выход нитрита возрастает. (Таблица 2)[168]. В связи с этим считалось, что реакция Виктора Мейера неприменима для получения донорных АНМ [168,169]. В реакции Корнблюма АНМ **3** образуется с более низкими выходами (Таблица 2, графа NaNO₂), и данные условия преимущественно использовались для получения алифатических нитросоединений.

Таблица 2. Сравнение литературных данных по реакциям Корнблюма и Мейера и выходы целевых продуктов, полученных в настоящей работе.

		<i>Литературные данные</i> [168]			<i>В этой работе</i>	
		AgNO ₂ Hal=Br	NaNO ₂ Hal=Br	NaNO ₂ Hal=Br	AgNO ₂ Hal = Cl	AgNO ₂ Hal = I
	Ar	Выход 3	Выход 19	Выход 3	Выход 3	Выход 3
1	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	50-76 %	5 %	25 %	0 %	62 %
2	3-NO ₂ -4-MeO-C ₆ H ₃	--	--	--	0 %	33 %
3	Ph	47-86 %	28 %	31-45 %	-- ^a	-- ^a
4	4-MeO-C ₆ H ₄	26 %	55 %	--	39 %	-- ^a
5	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	--	--	--	25 %	-- ^b
6	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	--	--	--	35 %	-- ^b
	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H	--	--	--	34 %	-- ^b

^a – не исследовался в данной работе; ^b – соответствующий бензилйодид неустойчив на воздухе

Тем не менее мы попробовали более детально изучить реакцию Мейера на интересующих нас субстратах. Для реакции нуклеофильного замещения нами были использованы бензилхлориды **4**, в отличие от используемых в работах Мейера и Корнблюма –бромидов (Схема 7). Хлориды **4** получали действием тионилхлорида в бензоле на спирты **20**. Спирты легко получать из соответствующего альдегида **1** действием боргидрида натрия в метаноле, что мы и осуществляли для полиметокси-замещенных субстратов (таблица 3)

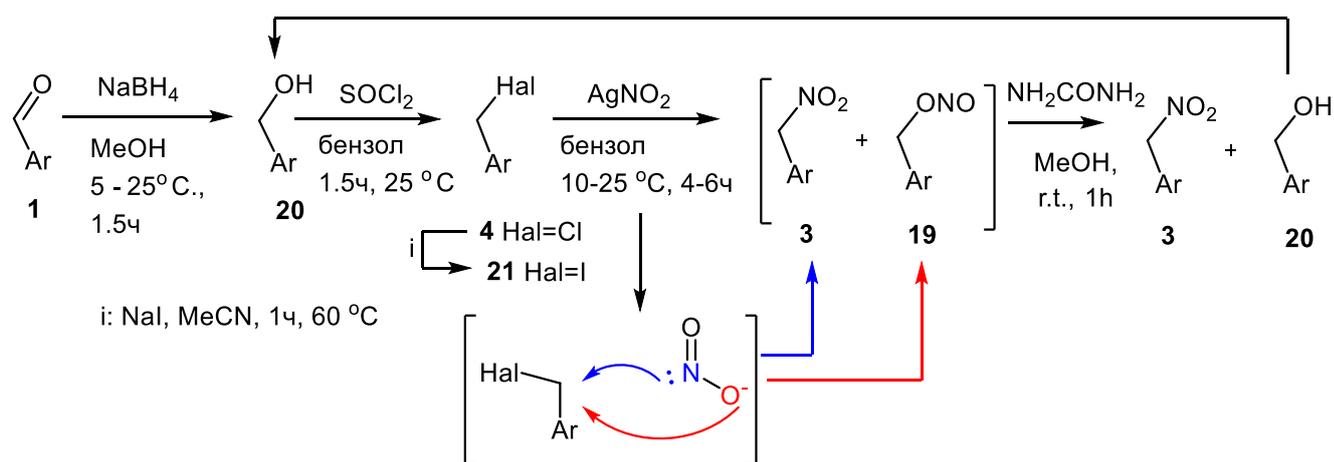


Схема 7. Синтез АНМ **3** нуклеофильным замещением

Таблица 3. Выходы спиртов **20**, хлоридов **4** и йодидов **21**

		Выход 20 , %	Выход 4 , %	Выход 21 , %
d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	-- ^a	-- ^a	99
e	3-NO ₂ -4-MeO-C ₆ H ₃ -	93	90	90
g	4-MeO-C ₆ H ₄ -	-- ^a	91	-- ^b
i	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -	-- ^a	89	-- ^b
j	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂ -	98	97	-- ^{b,c}
k	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H-	96	69	-- ^{b,c}
m	2,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -	96	-- ^c	-- ^{b,c}

^a – коммерчески доступен; ^b – не исследовался в данной работе; ^c – не устойчив (полимеризуется)

Как и предполагалось, из-за амбидентности нитрит-иона в реакции были получены арилнитрометан **3** и нитрит **19**. Смесь **3** и **19** трудноразделима хроматографически, поэтому нами была предложена методика обработки смеси метанольным раствором мочевины. В ходе данной реакции происходит гидролиз нитрита **19** до спирта **20**, а смесь АНМ **3** и спирта **20** уже имеет значительную разницу в полярности; нитро-продукт был отделен с помощью небольшой подушки силикагеля на фильтре Шотта, элюированием бензолом, при необходимости спирт также может быть регенирирован для повторного использования в синтезе.

При проведении реакции бензилхлоридов с донорными заместителями нами впервые были получены соответствующие АНМ (**3i-k**), однако при использовании бензилхлоридов с акцепторными заместителями, конверсия реакции была

незначительная (Таблица 4, строки 3, 4 и 9). Поэтому реакцией Финкельштейна из хлоридов **4** были получены соответствующие йодиды **21**, которые в условиях реакции приводили к целевым АНМ **3** с хорошими и удовлетворительными выходами (Таблица 4, строки 6 и 11).

После установления факта, что реакция Мейера проходит на донорных бензилхлоридах, далее были оптимизированы условия для различных заместителей, наиболее оптимальными являются +10 С, 4ч и бензол в качестве растворителя (Таблица 4)

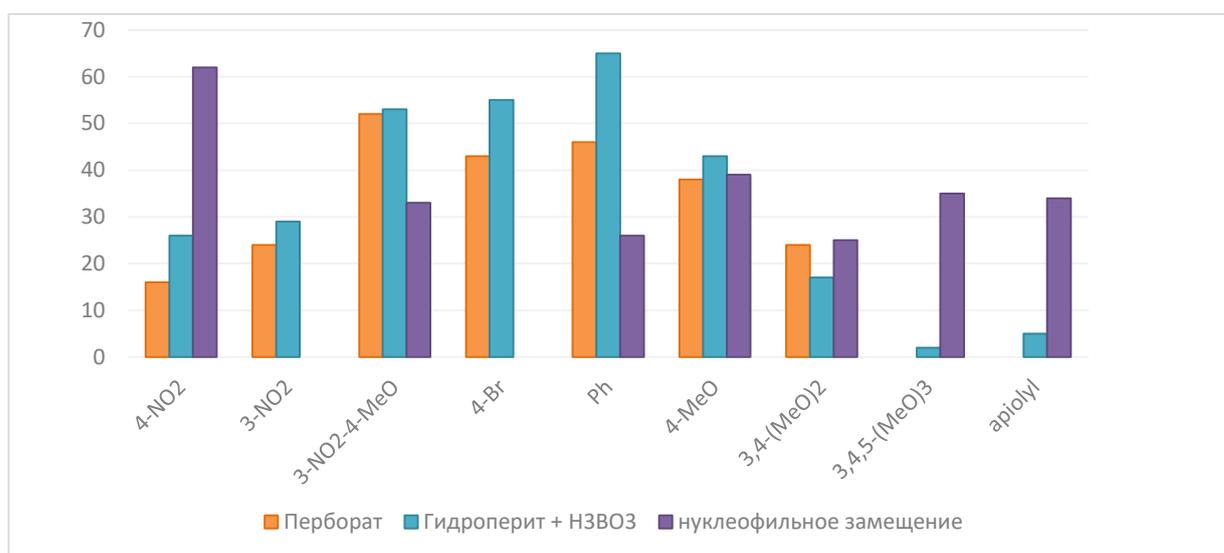
Таблица 4. Оптимизация условий реакции получения АНМ **3**.

№	ArCH ₂ Hal	Реагенты, растворитель	Условия	Конверсия, %	NO ₂ : ONO ^a	ArCH ₂ NO ₂	Выход 3 ,% ^c
1	4a	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 5 h	0.2	-- ^b	3a	-- ^b
2	4a	AgNO ₂ , --	25 °C, 4 h	99	29:71 ^c		(26)
3	4d	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 5 h	0	-- ^b	3d	-- ^b
4	4d	NaNO ₂ , DMSO-DMF(3:1)	0 °C, 4 h	~0.5	-- ^b		-- ^b
5	21d	AgNO ₂ , MeCN	10 °C, 4 h	100	11:89		10
6	21d	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 3 h	96	80:20		75(62)
7	21d	AgNO ₂ , PhH, urea	10 °C, 8 h	95	69:31		64
8	21d	NaNO ₂ , DMSO-DMF(3:1)	0 °C, 0.5 h	100	24:76		23
9	4e	AgNO ₂ , PhH	25 °C, 4 h	0.5	-- ^b	3e	-- ^b
10	21e	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 4 h	33	51:49		16
11	21e	AgNO ₂ , PhH	35 °C, 4 h	95	40:60		37(33)
12	4g	AgNO ₂ , Et ₂ O	-40 °C, 2 h	1	-- ^b	3g	-- ^b
13	4g	AgNO ₂ , Et ₂ O	0 °C, 2.5 h	99	39:61		37
14	4g	AgNO ₂ , PhMe	0 °C, 3 h	100	42:58		41(39)
15	4i	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 4 h	99	40:60	3i	38(25)
16	4j	AgNO ₂ , Et ₂ O	-20 °C, 4 h	0	-- ^b	3j	-- ^b
17	4j	AgNO ₂ , Et ₂ O	5 °C, 3 h	88	39:61		33
18	4j	AgNO ₂ , PhH	15 °C, 3 h	99	41:59		40(35)
19	4k	AgNO ₂ , PhH	10 °C, 2 h	98	49:51	3k	46(34)

^a – соотношение измеренное на основании ¹H ЯМР, за «ONO» принималось суммарное количество нитрита и спирта; ^b – не исследовалось в данной работе; ^c –

выход измерен на основании ^1H ЯМР, в скобках приведен выход на выделенное вещество

Таким образом мы получили ранее неописанные и труднодоступные замещенные арилнитрометаны с донорными полиметокси заместителями. Как видно из гистограммы 1, при получении АНМ с высоко-донорными или сильными акцепторными заместителями предпочтительнее использовать метод нуклеофильного замещения в бензилхлоридах и бензилиодидах, соответственно. Остальные АНМ удобнее получать окислением оксимов.



Гистограмма 1. Сравнение выходов арилнитрометанов **3** в разных способах получения

2.2 Получение нитростильбенов

Нитростильбены являются важным синтетическим блоками для получения как потенциальных, так и уже выпускаемых лекарственных средств многих классов соединений: изоксазолов[170], диарилпирролов [171], пирролонов[172] (Imгесохib) [173], триазолов[174], нитрохромен-S,S-диоксидов [175], фенилэтиламинов [176]. Нитростильбены используются в качестве акцепторов Михаэля[177], ряд структур обладает гербицидной и акарицидной активностями.[178,179] Благодаря длинной цепи сопряжения могут представлять интерес их фотохимические свойства в качестве фотосенсибилизаторов или свето-испускающих агентов.[180] В рамках диссертационного исследования необходимо было разработать доступный способ

получения нитростильбенов - основных полупродуктов в синтезе целевых изоксазолов.

Существует несколько подходов к синтезу нитростильбенов (Рисунок 2):

Образование связи C-N

- a. нитрованием стильбенов [181–183]
- b. нитрованием ненасыщенных карбоновых кислот [184]
- c. методом кросс-сочетания [185]

Образование связи C-C

- d. с помощью реактивов Гриньяра [186,187]
- e. методом кросс-сочетания [172,188,189]
- f. по реакции Кневенагеля

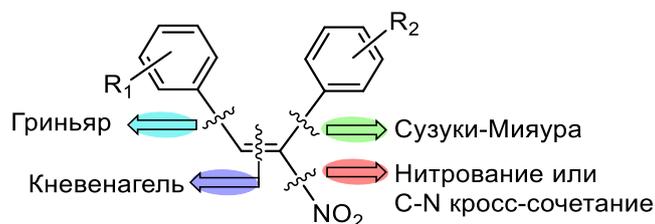


Рисунок 2. Методы синтеза α -нитростильбенов

Приведенные методы синтеза имеют определенные недостатки:

a,b: радикальное нитрование-декарбоксилирование дифенилакриловых кислот [184], как и нитрование стильбенов [181–183] является неселективным процессом, который не применим в случае легко окисляемых полиметоксибензольных заместителей

c: для проведения реакции кросс-сочетания труднодоступные фенилбензилкетоны предварительно переводят в соответствующие трифлаты, которые далее реагируют с $n\text{-Bu}_4\text{NNO}_2$, генерируемым *in situ* из 5-и кратного избытка NaNO_2 и $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$. [185] Данный метод обеспечивает стабильный выход продукта около 60%, однако не представляется рентабельным для наработки большого количества вещества.

d: применение реактивов Гриньяра накладывает стандартные ограничения по их использованию. Наличие таких функциональных групп как $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$,

COOH, -C(O)R и др. в любом из реагентов требует введения защитных групп, поэтому данный метод более применим к алкил-замещенным субстратам.[186,187]

e: Реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура позволяет получать широкий спектр замещенных нитростильбенов[172,188,189], но доступность исходных галоген замещенных β -нитростиролов ограничена, а выделение продуктов требует хроматографической очистки.

f: конденсация по Кневенагелю арилнитрометанов и альдегидов при катализе основаниями позволяет получать нитростильбены, но выходы продуктов сильно зависят от заместителей в арильных кольцах.

Образование C=C связи является наиболее распространенным и простым, методом синтеза нитростильбенов, поскольку не требует жестких условий и дорогостоящих реагентов. В данной работе оптимизировался именно этот способ, поскольку ранее нами разработаны удобные методики синтеза исходных арилнитрометанов (раздел 2.1). Однако, при прямой конденсации арилнитрометанов с бензальдегидами (схема 8), где использовали 1/2 эквивалента метиламина в качестве основания и каталитическое количество соды, выход нитростильбенов **6** сильно зависел от заместителей в арильных кольцах (Таблица 5, метод А). Для целевых структур, аналогов природных соединений, содержащих полиалкоксифенильные заместители (**6a**, **6d**, **6g**, **6u**), нитростильбены были получены с очень низкими выходами. Попытки оптимизации условий данной реакции, в том числе проведение реакции с азеотропной отгонкой воды или использование молекулярных сит и безводных растворителей, не привели к приемлемым результатам.

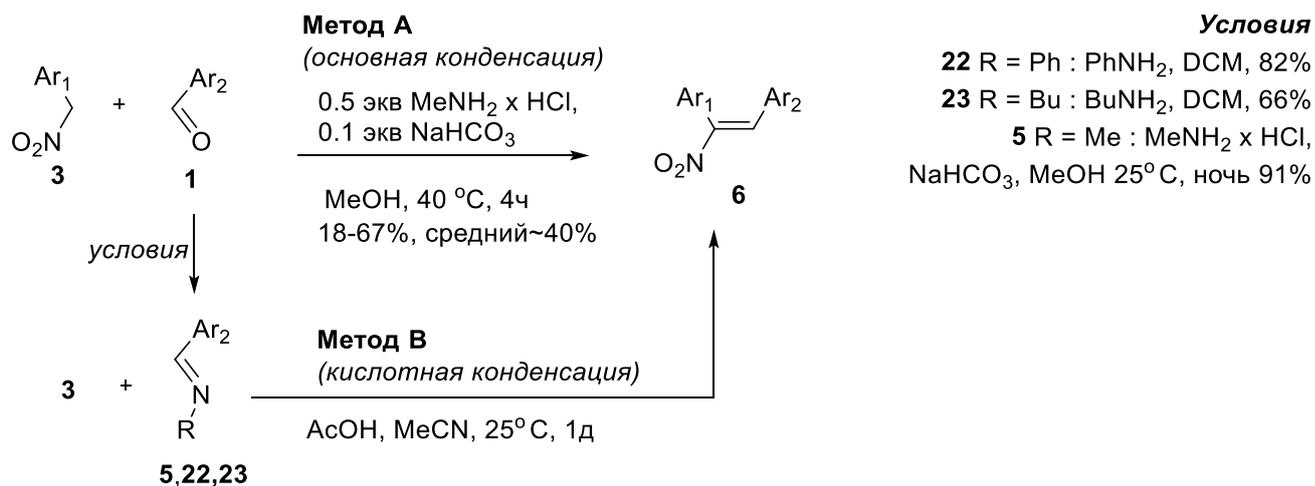


Схема 8. Синтез нитростильбенов **6** двумя методами.

Таблица 5. Оптимизация синтеза α -нитростильбенов **6**

Ar ₁	Ar ₂	R	Выход 5 , %	Номер 6	Выход 6 , %	
					Метод А	Метод В
Ph	4-MeO-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	Ph	82 ¹	6a	21	0
Ph	4-MeO-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	Bu	66 ²			43
Ph	4-MeO-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	Me	90			74
Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	93	6b		65
Ph	4-HO-C ₆ H ₄	Me	34	6c	0	--
Ph	4-EtO-C ₆ H ₄	Me	86	6d	--	65
Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	93	6e	34	74
Ph	3-MeO-C ₆ H ₄	Me	89	6f	--	61
Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	99	6g	67	70
Ph	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	Me	87	6h	32	93
Ph	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	Me	--	6i	68	--
Ph	3,5-(MeO) ₂ -4-HOC ₆ H ₂	Me	78	6j	--	0
Ph	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H	Me	92	6k	66	78
Ph	2,3-(MeO) ₂ -4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H	Me	75	6l	47	93
4-EtO-C ₆ H ₄	Ph	Me	96	6m	--	79
4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	Me	96	6n	32	73
4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	100	6o	57	66
4-MeO-C ₆ H ₄	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	88	6p	--	54
4-MeO-C ₆ H ₄	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	88	6q	--	62
4-MeO-C ₆ H ₄	N-Me-пиразол-4-ил	Me	60	6r	44	75
4-MeO-C ₆ H ₄	Тиофен-2-ил	Me	86	6s	63	74

4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	Me	85	6t	45	71
4-Br-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	93	6u	--	77
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H	Me	92	6v	18	--
4-MeO-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	93	6w	--	50
3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	93	6x	--	75

¹ –вещество №22; ² –вещество № 23

В литературе описано несколько вариантов конденсации арилнитрометанов с бутильными основаниями Шиффа соответствующих альдегидов. [190–192] Однако этот путь не позволяет получить некоторые производные, и поэтому используются альтернативные методы, например, реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура, несмотря на препаративные трудности и дорогие исходные реагенты.[172]

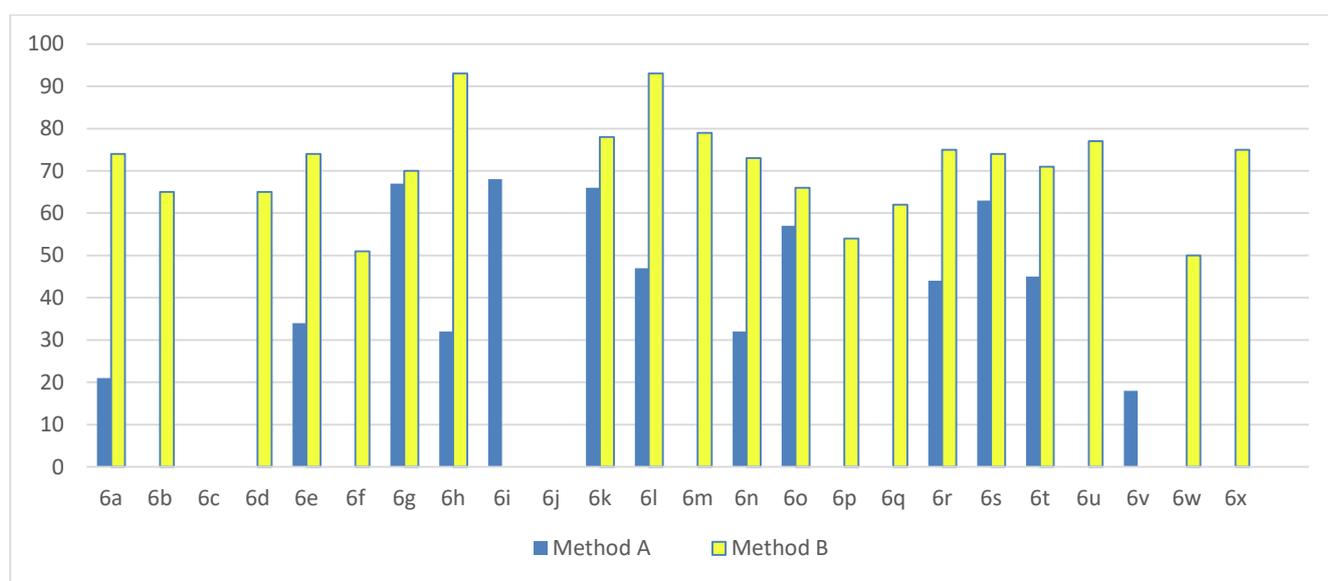
В настоящей работе на примере конденсации фенилнитрометана с 3-нитро-4-метоксибензальдегидом (Таблица 5, метод А для **6a**), а также с N-фенильным, N-бутильным и N-метильным основаниями Шиффа этого альдегида (Таблица 5, метод В для **6a**) найдены оптимальные условия. Показано, что N-фенильное-основание Шиффа не вступает в реакцию в данных условиях. В случае бутильного производного осложнено выделение конечного продукта, поскольку образующийся ацетат бутиламина частично растворим в органических растворителях и сильно загрязняет кристаллизующийся нитростильбен. Использование именно метильного основания Шиффа показало наилучшие результаты в данной конденсации.

Метильные основания шиффа **5** были получены почти количественно по модифицированной методике[193] действием 2,5-кратного избытка гидрохлорида метиламина и такого же количества соды в метаноле на соответствующий альдегид. Простое выделение экстракцией с промывкой водой обеспечивало чистоту >97% для большинства производных **5** (Таблица 5).

При введении метильного основания Шиффа **5** в реакцию с арилнитрометаном **3** в качестве уходящей группы образуется ацетат метиламина.

Он не загрязняет нитростильбен **6**, поскольку хорошо отмывается водой при обработке реакционной смеси, в отличие от ацетата бутиламина (при использовании бутильного основания Шиффа). Нитростильбены **6** легко кристаллизуются из метанола, благодаря чему не требуется использовать колоночную хроматографию.

Проведенное исследование позволило использовать метиламин во всех случаях, и таким образом получать как ранее недоступные, так и известные, нитростильбены с выходами 51-93% (средний ~68%). Наглядное сравнение выходов реакции двумя способами приведены на Гистограмме 2. Нитростильбены **6b** и **6i** с пара-гидрокси группами не удалось получить ни в нашей, ни в ранее опубликованных работах, это обсуждается авторами как ограничение данной конденсации [194].



Гистограмма 2. Сравнение выходов нитростильбенов **6** двумя методами.

Стоит оговорить, что нитростильбены с цис-конфигурацией арильных колец по правилам номенклатуры обозначаются как E-изомеры.

Цис-транс изомерия арильных колец в комбретастинах (рис.1 в обсуждении результатов) и их аналогах обуславливает биологическую активность соединений. Наиболее активными являются цис-изомеры комбретастинов, которые изомеризуются на свету и при нагревании в более стабильную транс-форму, которая обладает значительно меньшей биологической активностью [195–

197]. Этот недостаток комбретастинов осложняет их синтез и хранение потенциальной активной лекарственной формы. Поскольку нитростильбены представляют собой нитро-аналоги комбретастинов необходимо было выяснить, какой из изомеров нитростильбенов наиболее стабилен, и каковы условия его изомеризации.

Установлено, что, независимо от объема арильных заместителей, синтезированные нитростильбены являются *E*-изомерами, т.е. два арильных кольца расположены по одну сторону от двойной связи. Эта конфигурация подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа для монокристаллов двух синтезированных соединений – **6s** с тиофеновым и **6k** апиольным заместителями (Рисунок 3, Геометрические параметры приведены в экспериментальной части).

В обоих нитростильбенах 2-Нитровиниловый заместитель имеет (*E*)-конфигурацию, два арильных заместителя находятся по одну сторону от двойной связи. Соединение **6k** представляет собой производное бензо[*d*][1,3]диоксола. 1,3-диоксольное кольцо принимает конформацию конверта, при этом атом углерода C2 отклоняется от средней плоскости, проходящей через другие атомы кольца на 0,238(2) Å. Метоксизаменитель при атоме углерода C4 повернут на 48,77(9)° относительно исходного бензольного кольца, а другой метоксизаменитель при атоме углерода C7 почти компланарен этой плоскости (межплоскостной угол 3,81(11)°). Межплоскостной угол между 2-нитровинильным и фенильным фрагментами равен 78,54(5)°.

Фрагмент винилтиофена в соединении **6s** практически плоский (среднеквадратичное отклонение 0,061 Å). 2-Нитрозаместитель повернут на 17,7(2)° к плоскости винилтиофена. Метоксизаменитель практически компланарен исходному бензольному кольцу (двугранный угол C11–C10–O3–C13 равен 10,1(4)°). Межплоскостной угол между винилтиофеновым и метоксифенильным фрагментами составляет 73,05(9)°.

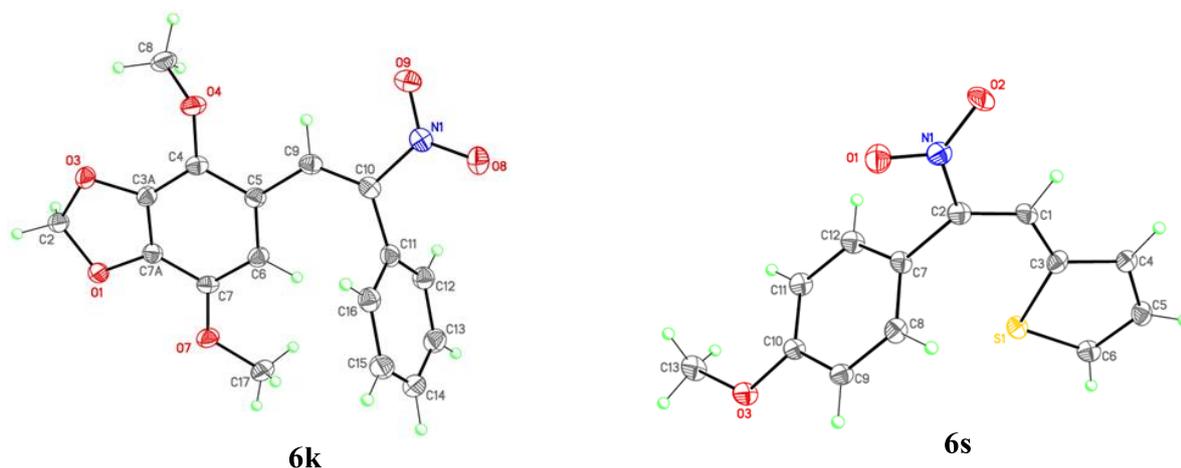


Рисунок 3. Молекулярные структуры *E*-2-(2,5-диметокси-3,4-метилендиокси)-1-нитро-1-фенилэтилена **6k** и *E*-2-(тиофен-2-ил)-1-нитро-1-(4-метоксифенил)этилена **6s**, 50% эллипсоиды.

После надежного установления пространственной структуры нитростильбенов нами была изучена их изомеризация (Схема 9). Известно, что винильный протон в *E*-нитростильбенах в ^1H -ЯМР спектрах располагается $\delta = 8.65$ – 8.14 мд, в то время как в *Z*-форме $\delta = 6.72$ – 7.12 мд[198]. При УФ-облучении раствора *E*-изомера (*E*-**6k**) в CCl_4 в пенициллиновом флаконе (стекло НС-3) лампой с длиной волны $\lambda = 254$ нм происходит частичная конверсия в *Z*-изомер (*Z*-**6k**), который был выделен колоночной хроматографией и охарактеризован, смещение химсдвига винильного протона наблюдалось из 8.60 мд в 7.02 мд (^1H -ЯМР; CDCl_3 , рисунок 4).

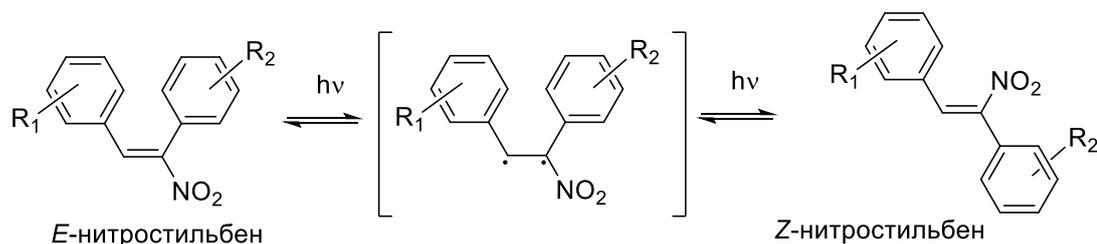


Схема 9. Цис-транс изомеризация нитростильбенов под действием излучения.

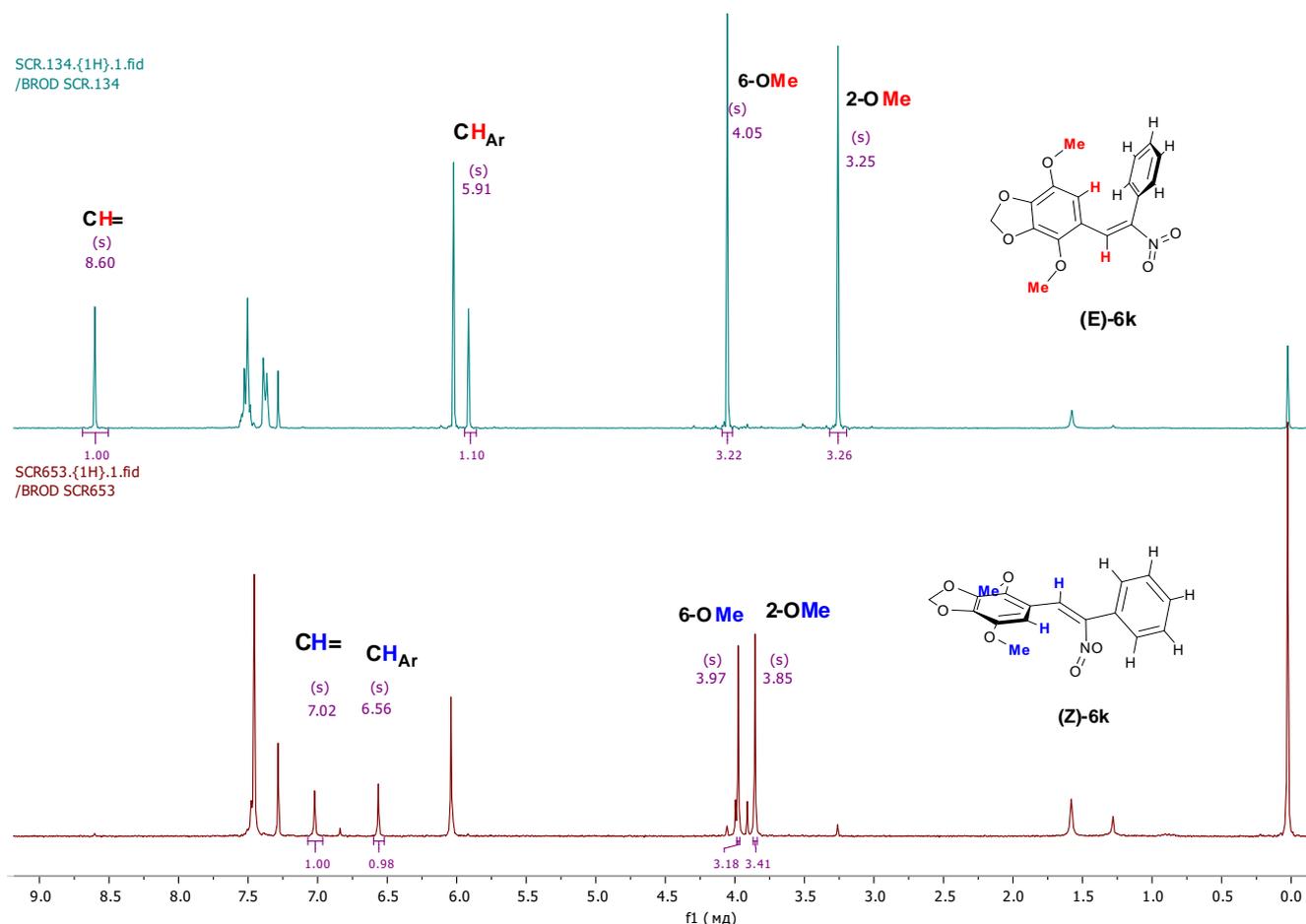


Рисунок 4. ¹H-ЯМР спектр соединения **6k** сверху-до облучения; снизу – после облучения и колоночной хроматографии.

После облучения раствор соединения **6k** оставляли в темноте, за 5 дней соотношение изомеров в растворе практически не изменилось, т.е. обратная изомеризация нитростильбена *Z*-**6k** в *E*-**6k** идет медленно. Данный факт можно рассматривать в рамках фотофармакологии как метод переключения биологической активности. Преимущество нитростильбенов в сравнении комбретастатинов заключается в том, что наиболее термодинамически стабильной формой является *E*-форма (биологически активная), в то время как для комбретастатинов – наиболее стабильная – транс-форма (биологически менее активная).

В данной работе у всех синтезированных реакцией конденсации нитростильбенов **6a-x** химсдвиг винильного протона находится в среднем в районе 8-8.5 мд, что позволят приписать им *E*-конфигурацию.

Таким образом был разработан удобный метод получения α -нитростильбенов из доступных исходных соединений, позволяющий получать продукт с высоким и стабильным выходом порядка 70%. Данные соединения являются основными полупродуктами в синтезе целевых изоксазолов, но в тоже время представляет интерес их антитубулиновая активность, поскольку они представляют собой структурные нитро-аналоги комбретастатинов. Установлено строение синтезированных структур и изучена изомеризация действием уф-излучения.

2.3 Получение 3,4-диарил-изоксазолин-N-оксидов

Для осуществления региоселективного синтеза изоксазолов был выбран путь через соответствующие изоксазолины, поскольку перегруппировка последних в соответствующие изоксазолы хорошо известна [199–202]. В тоже время известна реакция одностадийного получения изоксазолов – реакция Дорнова [203,204] включает в себя использование двух эквивалентов нитроуксусного эфира и одного эквивалента ароматического альдегида в основных условиях. В работе Чена и сотр. [205] также было установлено, что при замене одного эквивалента нитроуксусного эфира на пиридиниевую соль бромуксусного эфира также образуются исключительно изоксазолы, но промежуточно образующийся изоксазолин-N-оксид не был выделен. Однако в некоторых других работах были выделены замещенные изоксазолин-N-оксиды **A** [202,206].

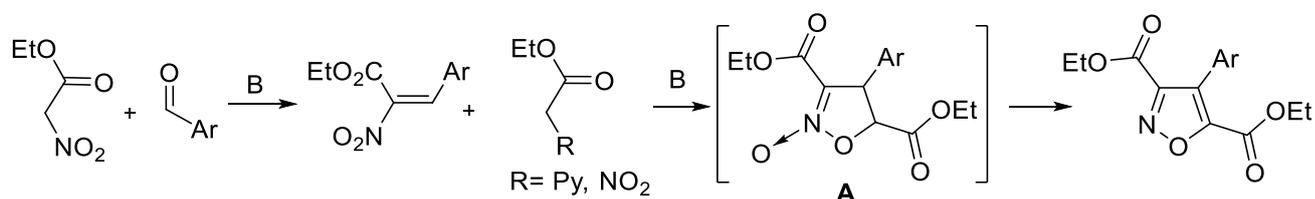


Схема 10. Реакция Дорнова и ее модификация в случае R=пиридиний.

В данной работе были опробованы условия реакции, предложенные Ченом, для этого был синтезирован ряд пиридиниевых солей **7**. В работе Катрицкого и сотрудников [207] для получения амидов **7a,b** был использован аммонолиз метиловых эфиров **7** (R'=OMe). Нами установлено, что для проведения реакции в

подобных условиях для этиловых эфиров требуется использование безводного этанола, в противном случае наблюдается образование смесей амидов **7a,b** и карбоновых кислот **7** ($R'=OH$). Эти смеси не могут быть разделены методами перекристаллизации или хроматографирования, поскольку вещества имеют солевую природу и не хроматографируются. Для получения амидов **7a-f** использован альтернативный способ, состоящий в кватернизации пиридина замещенными амидами хлоруксусной кислоты (схема 11).

В случае этилового эфира соль **7h** получали с выходом 92% действием бромуксусного эфира на пиридин, что удобнее, чем при использовании хлоруксусного эфира, поскольку соответствующий хлорид **7g** был слишком гигроскопичен для длительного хранения. Напротив, бромид **7h** вполне устойчив и не разлагается при комнатной температуре в течение года.

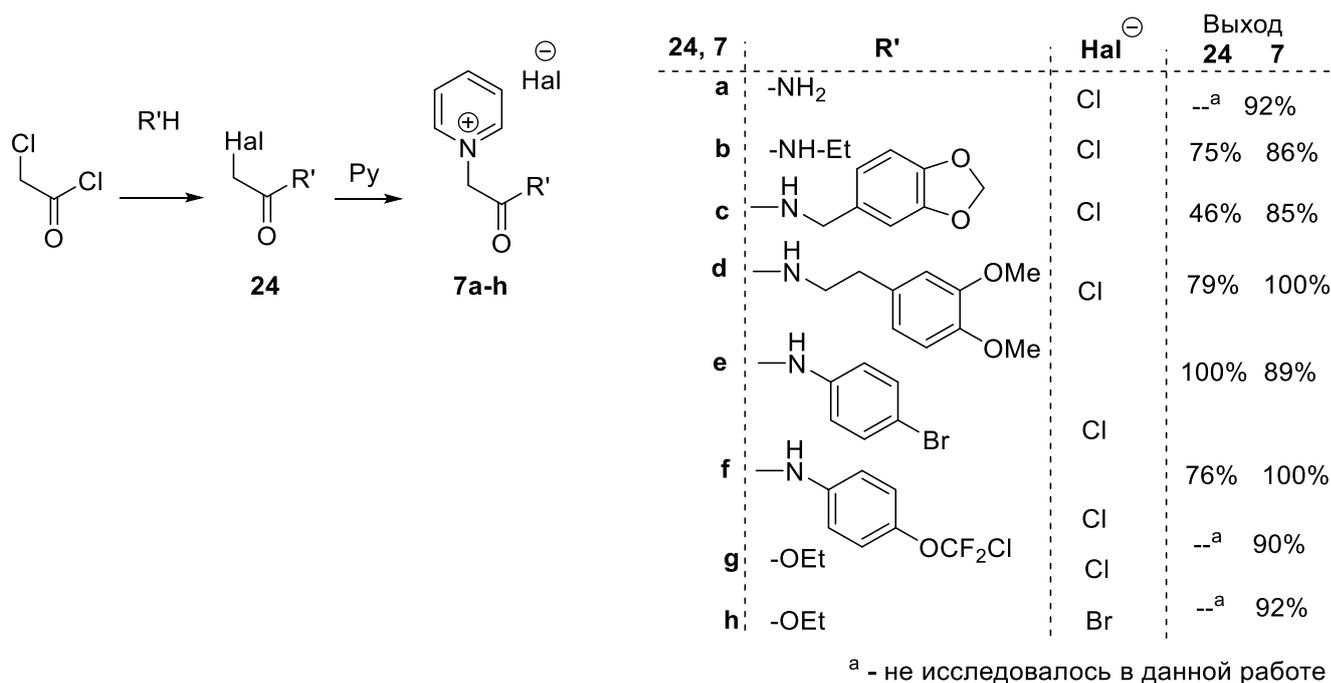


Схема 11. Синтез кватернизованных пиридинов **7**.

Пиридиновые соли **7** вводили в реакцию с нитростильбенами **6** в присутствии триэтиламина при нагревании (схема 12). В результате был получен широкий ряд 3,4-диарил-замещенных изоксазололин-N-оксидов **8** с хорошими и высокими выходами.

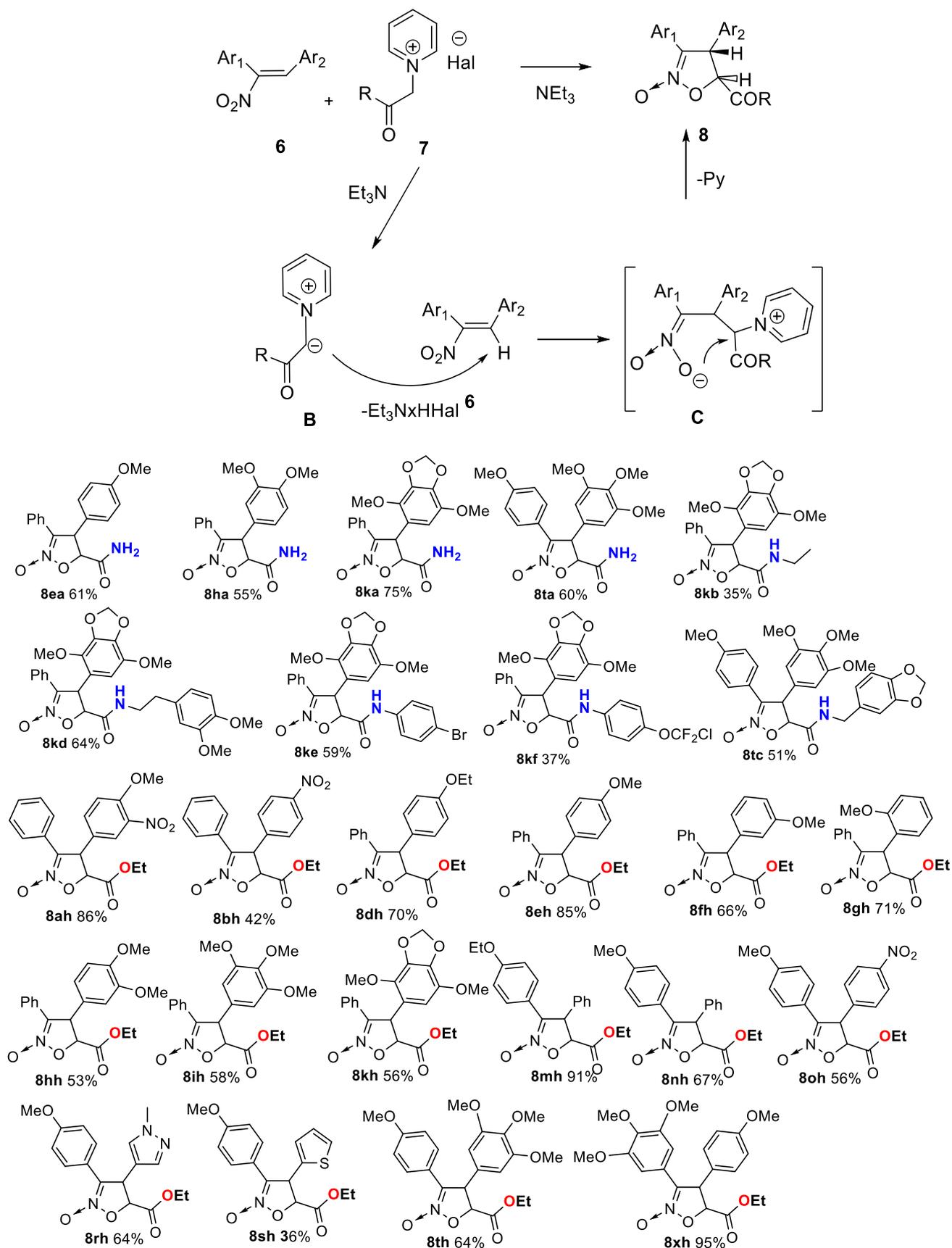


Схема 12. Механизм образования и структуры 3,4-диарил-изоксазолин-N-оксидов **8**. Первая буква в обозначении соответствует букве нитrostильбена **6**, вторая – пиридиновой соли **7**

Реакция формально является 4+1 циклизацией, где источником атома углерода для изоксазолинового цикла служит пиридиниевая соль **7**. Движущей силой данной реакции является отщепление пиридина - хорошей уходящей группы. Предполагаемый механизм данной циклизации включает: (1) образование карбаниона **B** действием основания, (2) атаку атома углерода в нитростильбене **6** с образованием ациклического интермедиата **C**, (3) циклизацию, посредством нуклеофильной атаки атома кислорода нитрогруппы с отщеплением легко уходящей группы – пиридина.

Реакция пиридиниевых солей **7a-f** (Схема 12) с нитростильбенами приводила к 3,4-диарил-5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидам, которые в большинстве случаев были выделены хроматографически в аморфном виде (пена). Скорость образования 5-карбоксамидоизоксазолин-N-оксидов **8** значительно падает при переходе от арильных заместителей к алкильным при амидном атоме азота. Данная зависимость может быть объяснена уменьшением частичного положительного заряда на атоме углерода, подвергающемся атаке атомом кислорода нитро группы в процессе циклизации (Схема 12).

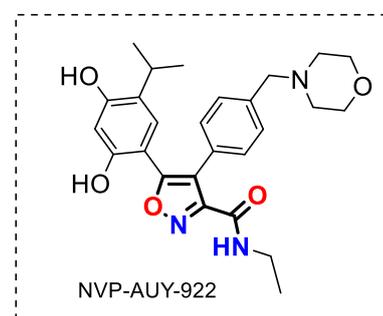
Конденсацию стильбенов с пиридиниевой солью **7h** проводили при 45 °С в течение 4 ч, однако наблюдалось сильное потемнение реакционной массы при нагреве. В случае нитростильбенов **6** с нитро группой в арильном заместителе изоксазолины **8ah**, **8bh** и **8oh** не были получены в данных условиях, наблюдалось образование эфиров изоксазол-5-карбоновых кислот **19** (См раздел 2.4.3). В ходе оптимизации условий, при проведении реакции при +10 °С и сокращении времени, удалось как получить **8ah**, **8bh** и **8oh**, так и увеличить выход ряда изоксазолинов, облегчить выделение из реакционной массы и кристаллизацию.

Реакцией нитростильбенов **6** и кватернизованных пиридинов **7** под действием триэтиламина был получен широкий ряд 3,4-диарил-изоксазолин-N-оксидов **8** с хорошими и высокими выходами.

2.4 Рециклизации изоксазолин-N-оксидов

2.4.1. Рециклизация 3,4-диарил-5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидов

Поскольку реакцией нитростильбенов и пиридиниевых солей в большинстве случаев не удалось получить изоксазолы, а основным продуктом являлись изоксазолин-N-оксиды, то требовалось перевести их в соответствующие изоксазолы. 3,4-Диарил-изоксазол-5-карбоксамиды **9** представляли интерес в качестве потенциальных ингибиторов белка теплового шока 90 – значимой мишени в терапии рака[208], поскольку структурно аналогичны соединению NVP-AUY-922[209], находящемуся на I и II стадии клинических испытаний[210]



Первоначально на модельном субстрате **8ka** нами были опробованы условия, описанные Колером[199], в качестве основания использовался 2% этанольный раствор гидроксида натрия, однако в результате была получена сложная смесь продуктов, содержащая оксим **25**, изоксазол-5-карбоновую кислоту **12**, 5-незамещенный изоксазол **11** и амид **9**. При использовании поташа основным продуктом реакции был оксим **25**, который был выделен хроматографически с небольшим выходом (25%), его образование в целом свидетельствует о раскрытии изоксазолинового цикла под действием основания (схема 14). Далее были опробованы органические основания, так, при кипячении с триэтиламино в течение 18 часов исходный изоксазолин израсходовался лишь на 2%, поэтому было использовано более сильное основание – ДБУ (DBU, 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен).

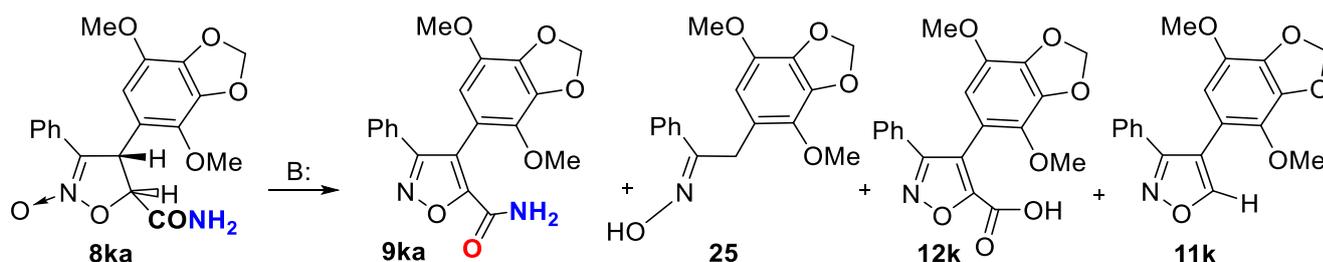
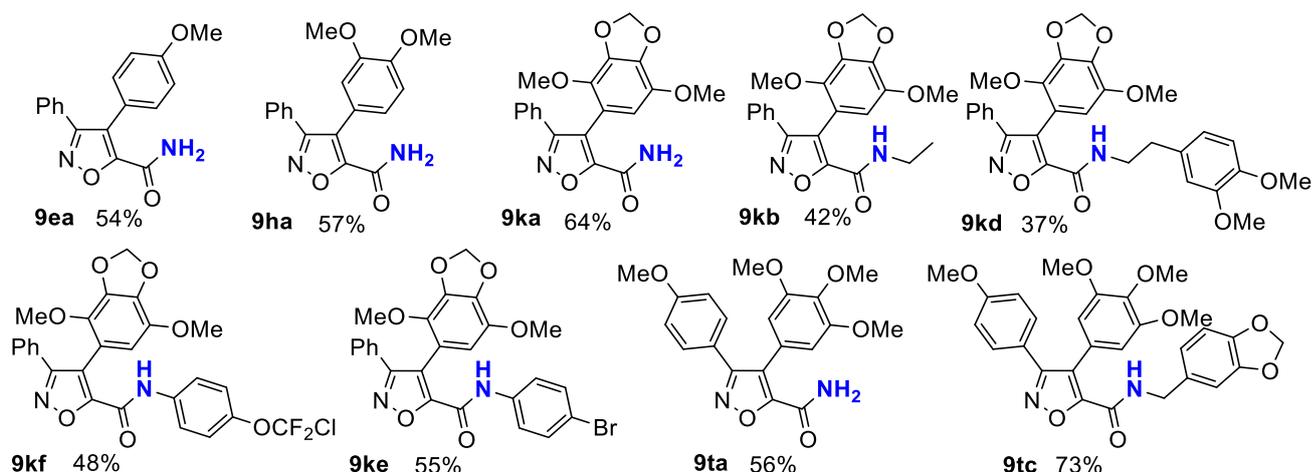


Схема 13. Действие основания на 4-апиолил-3-фенил-5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксид **8ka**.

Таблица 5. Оптимизация условий получения 3,4-диарилизоксазол-5-карбоксамидов **9**

№	Растворитель	Условия	конверсия, %	Выход, % по ¹ H ЯМР			
				9ka	25	12k	11k
1	EtOH/H ₂ O	2% NaOH/EtOH; 30°C; 5 ч	100	15	11	20	18
2	EtOH/H ₂ O	2% NaOH/EtOH; 60°C; 5 ч	100	18	16	31	12
3	EtOH	K ₂ CO ₃ , EtOH; 60°C; 5ч	87	9	25	3	7
4	MeCN	NEt ₃ ; 70°C; 18ч	2	-	-	2	-
5	MeCN	ДБУ 0,2 экв.; 22°C; 24ч	20	84	-	-	-
6	MeCN	ДБУ 1,2 экв.; 22°C; 24ч	100	82	-	-	-

Использование ДБУ в ацетонитриле было оптимальным для данной реакции, приводило к максимальным выходам 3,4-диарилизоксазол-5-карбоксамидов; в большинстве случаев хроматографическая очистка продукта не требовалась. В данных условиях нами был получен ряд изоксазолов **9**, изображенный на рисунке 5.

Рисунок 5. Структуры и выходы синтезированных 3,4-диарил-изоксазол-5-карбоксамидов **9**.

При попытке провести рециклизацию 5-этоксикарбонил-изоксазолин-N-оксида с использованием ДБУ в ацетонитриле, вместо ожидаемых эфиров изоксазол-5-карбоновых кислот **14** был получен оксазинон **10** (схема 14), его строение подтверждено совокупностью спектральных и рентгеноструктурных данных (рисунок 6). Оксазиноны рассматриваются в работе Баранова и сотр.[211] как возможные интермедиаты реакции Дорнова, наряду с изоксазолинами,

поскольку, как было показано в их работе, под действием избытка амина оксазиноны раскрываются по связи N-O, приводя к изоксазол-5-карбоксамидам.

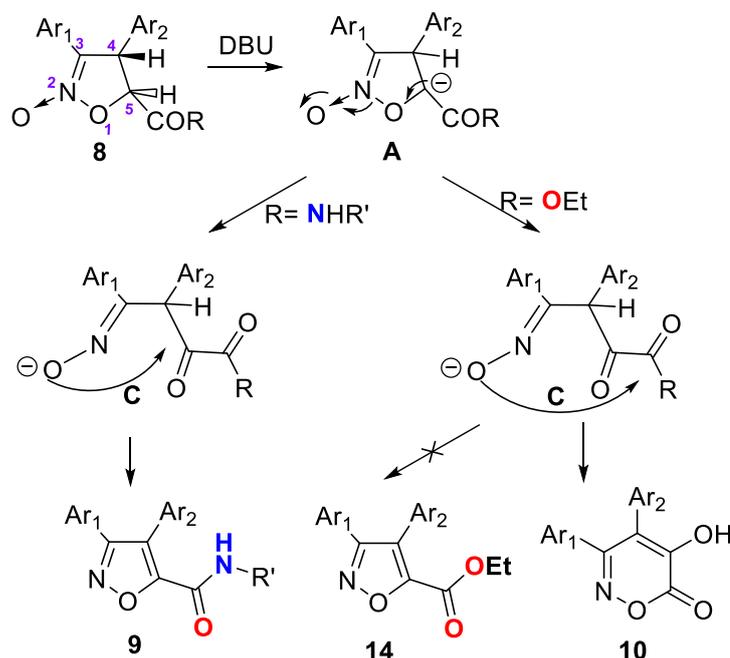


Схема 14. Предполагаемый механизм образования оксазинона **10**.

По данным РСА центральное 1,2-оксазиновое кольцо почти плоское (среднеквадратичное отклонение 0,006 Å). 3- и 4-Арильные заместители скручены на 28,76(8) и 68,10(11)° соответственно относительно плоскости оксазинового кольца. 5-Метоксигруппа апиолильного заместителя компланарна плоскости исходного бензольного кольца (торсионный угол C18–C19–O19–C21 равен –6,9(5)°, а 2-метоксигруппа повернута относительно этой плоскости (угол поворота C15A–C16–O16–C20 равен 33,1(5)°). В кристалле молекулы **10** образуют centrosymmetric димеры с Н-связями двумя межмолекулярными O5–H5···O6 (–x + 2, –y + 1, –z + 1) водородными связями [O···O 2,668(3) Å, H···O 1,87(4) Å, ∠O–H···O 146(4)°] (рисунок 6). Кристаллическая упаковка димеров, связанных Н-связями, уложена вдоль кристаллографической оси b. Внутри стеков димеры связаны друг с другом слабыми π···π-стекинг-взаимодействиями между оксазиновым и фенильным кольцами на расстояниях C···C 3,379(4)–3,508(4) Å, O···C расстояния 3,329(3)–3,360(3) Å и расстояния N···C 3,390(3)–3,453(3) Å.

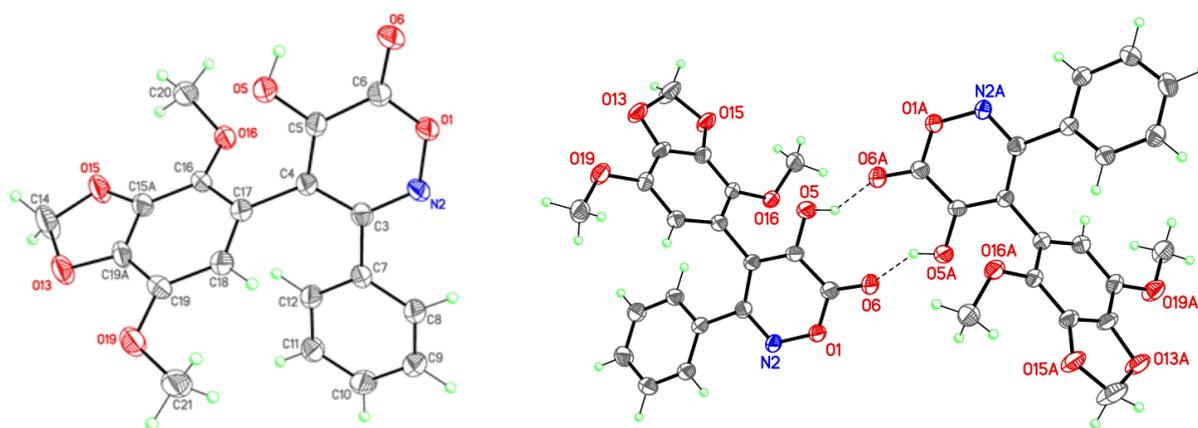


Рисунок 6. Структуры слева: 5-гидрокси-4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-6H-1,2-оксазин-6-он **10**; справа: димер, образованный двумя водородными связями. Данные РСА, 50% эллипсоиды.

В работе с *o*-диарил-5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидами были подобраны оптимальные условия и синтезирован ряд 3,4-диарил-5-карбоксамидоизоксазолов **9**, которые представляют интерес в качестве ингибиторов белка теплового шока-90 в терапии рака. Применение данных условий к 3,4-диарил-5-этокискарбонил-изоксазолин-N-оксидам не привело к соответствующим изоксазолам, а был выделен неожиданный продукт рециклизации - оксазинон **10**, строение которого надежно установлено с помощью РСА.

2.4.2. Получение 3,4-диарил-5-незамещенных-изоксазолов и 3,4-диарил-изоксазол-5-карбоновых кислот

Как уже обсуждалось в литературном обзоре – большинство методов синтеза орто-диарилизоксазолов приводит к смесям региоизомеров, либо к 4,5-диарилизоксазолам в качестве основного продукта. Существует лишь несколько способов, позволяющих получать 3,4-диарилизоксазолы без заместителей в 5 положении региоселективно, либо со значительным преобладанием 3,4-диарильного изомера, однако их применение на практике, к сожалению, сильно ограничено доступностью исходных реагентов[38,40,63]. Также в двух работах сообщалось, что синтез 5-незамещенных 3,4-диарилизоксазолов был осуществлен

действием гидроксилamina на 1,2-диариленаминон. В патенте[137] данным способом были получены оба изомера **11** и **18**, однако для них были опубликованы идентичные ЯМР-спектры. В другой работе[81] данным способом были получены исключительно изоксазолы **11**, анализ приведенных ими спектральных данных, ^1H -ЯМР говорит скорее об образовании именно изомера **18**, в тоже время данных ^{13}C -ЯМР авторы, к сожалению, не приводят. В остальных литературных источниках[13,17,36,82] данная реакция приводит исключительно к изомеру **18**. (что и было показано в настоящей работе, раздел 2.5)

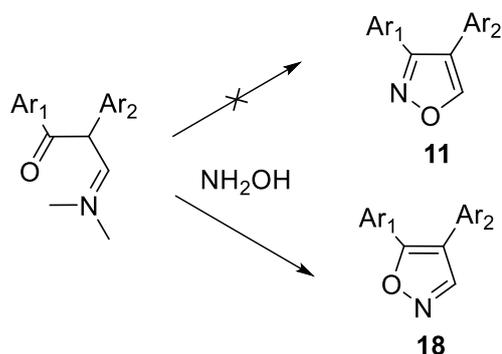


Схема 15. Образование 4,5-диарилизоксазолов **18** действием гидроксилamina на 1,2-диариленаминон.

В предшествующем разделе показано, что 5-незамещенные изоксазолы **11** образуются в следовых количествах при рециклизации 5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидов. Поскольку изоксазолы **11** представляли интерес в качестве антитубулиновых агентов, был разработан новый способ получения. Процесс образования 5-незамещенных изоксазолов является сложным и не до конца изученным, предполагаемый механизм изображен на схеме 16. Действие водного раствора щелочи на 5-этоксикарбонил-изоксазолин-N-оксиды при комнатной температуре приводит к соответствующей изоксазолин-5-карбоновой кислоте **13** с высоким выходом, но при использовании этанольного раствора щелочи и нагревании наряду с образованием соли кислоты **13** происходит раскрытие изоксазолинового цикла по связи N-O с образованием интермедиата **В**. Далее для раскрытого интермедиата есть два пути: (1) циклизация, приводящая к изоксазол-5-карбоновым кислотам **12** и (2) декарбоксилирование до интермедиата **С**,

циклизация которого приводит к 5-незамещенным изоксазолам **11**. Кислоты **12** были выделены в данной реакции, но в минорных количествах, основным продуктом являлся изоксазол **11**. Интермедиат **С** не удалось выделить в чистом виде, однако сигналы его протонов были зарегистрированы в ^1H -ЯМР спектрах реакционных смесей. К тому же известно, что кислоты по типу интермедиата **В** легко декарбоксилируются в кислых и щелочных средах даже при комнатной температуре приводя к соответствующим альдегидам.

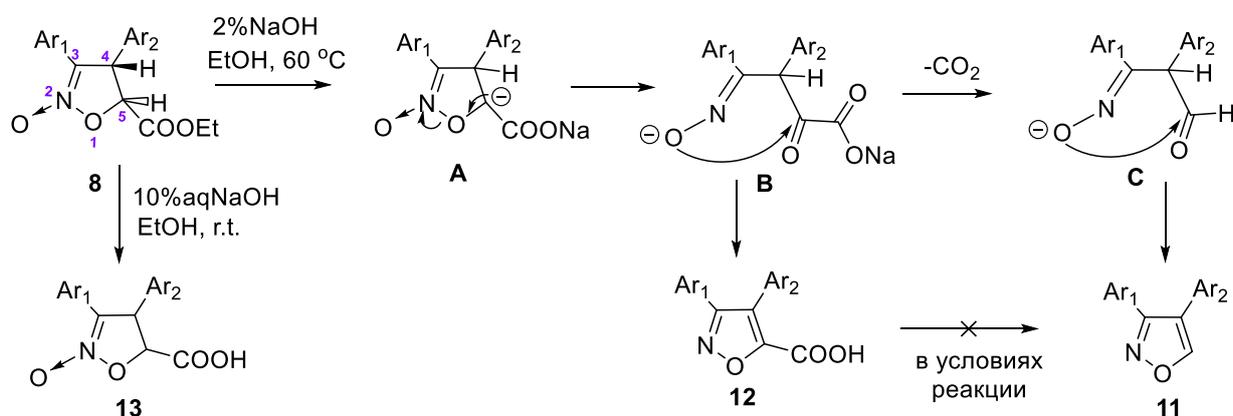


Схема 16. Схема образования кислот **12** и **13**, а также 5-незамещенных изоксазолов **11**.

Таким образом при действии 2% этанольного раствора NaOH при 60 °С на 3,4-диарил-5-этоксикарбонил-изоксазолин-N-оксиды, не содержащих нитрогруппу в арильных заместителях, были получены 5-незамещенные изоксазолы **11**. Из водной фазы при подкислении также были выделены изоксазол-5-карбоновые кислоты **12** с небольшим выходом. Установлено, что изоксазолы **11** образуются из открытого интермедиата **В** (Схема 16), а не путем декарбоксилирования кислот **12**. Использование кислоты **12** в качестве исходного реагента в условиях реакции (60 °С, 5 ч) не приводило к продуктам, а 90% исходной непрореагировавшей кислоты **12** было выделено через 5 часов. Также известно[132], что декарбоксилирование изоксазол-5-карбоновых кислот проходит с низким выходом и в жестких условиях, порядка 200 °С, что не может происходить в условиях нашей реакции (60 °С).

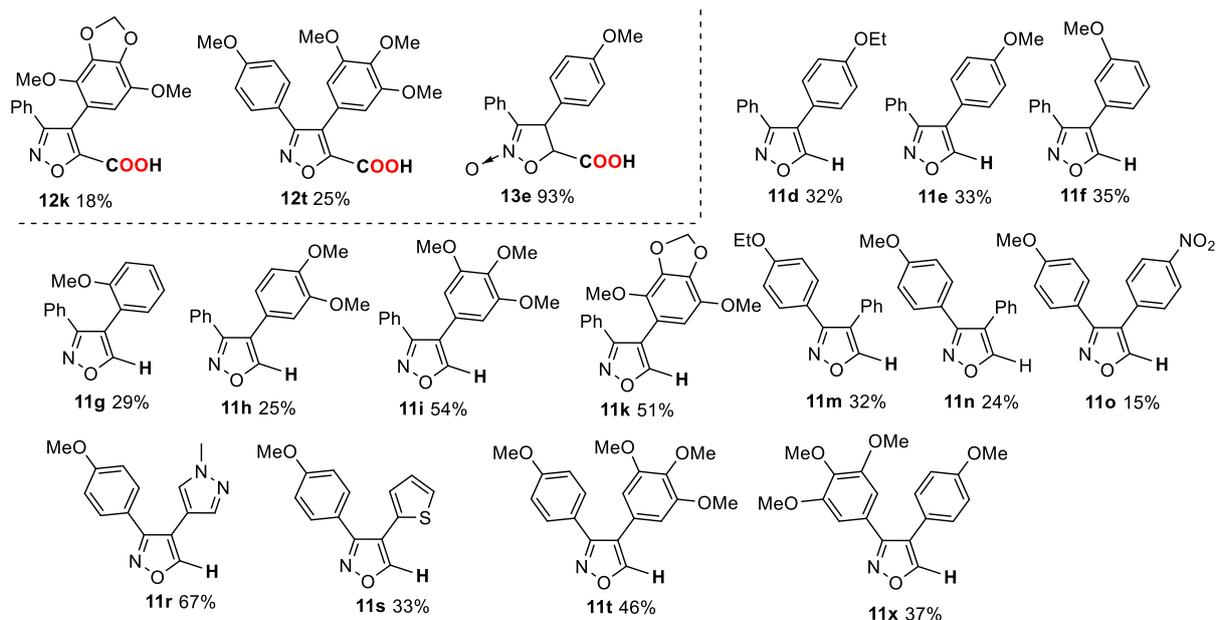


Рисунок 7. Структуры и выходы синтезированных кислот **12** и **13**, а также изоксазолов **11**.

Расположение арильных заместителей относительно гетероцикла вызывало интерес для дальнейшего уточнения координации молекул в активном сайте белка-мишени. Для изомеров **11t** и **11x** был проведен рентгено-структурный анализ монокристаллов, пространственные структуры приведены на рисунке 8.

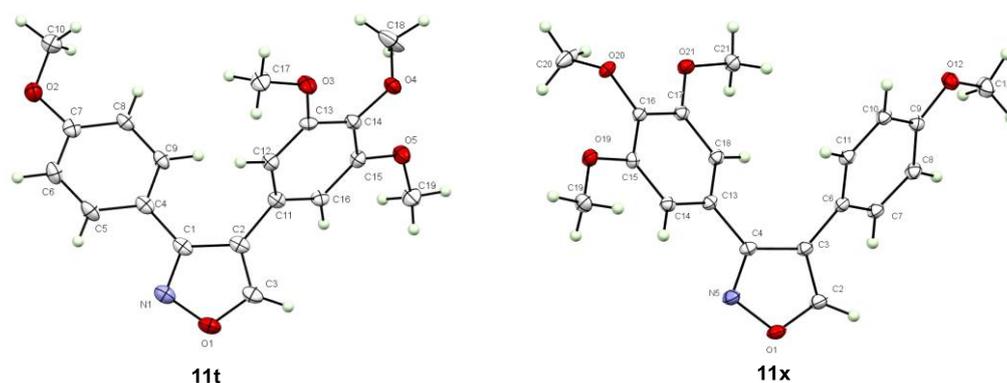


Рисунок 8. Структуры 3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола **11t** и 4-(4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола **11x** по данным РСА, 50% эллипсоиды.

Изоксазол **11x** имеет несколько отличное от изоксазола **11t** пространственное расположение арильных заместителей, в целом молекула более плоская, угол между плоскостями арильных колец составляет всего 49.16° , в то время как для **11t**

это значение почти на 20 градусов больше и составляет 68.18°. Арильный заместитель в 3м положении повернут относительно гетероцикла в обеих молекулах приблизительно одинаково - 27.51° для **11x** и 24.37° для **11t**. Но плоскость заместителя в 4м положении отклоняется сильнее в изомере **11t**, межплоскостные углы составляют соответственно 45.83° для **11x** и 61.56° для **11t**. Данные различия, теоретически, могут оказывать влияние на значения биологической активности при связывании молекулы с белком-мишенью, несмотря на сходства структур двух молекул.

Таким образом, при щелочной рециклизации 5-этоксикарбонил -3,4-диарил-изоксазолин-N-оксидов **8** могут быть получены изоксазол-5-карбоновые кислоты **12**, но преимущественно образуются целевые 5-незамещенные изоксазолы **11**, а при действии сильных апротонных органических оснований (ДБУ) образуются альтернативные продукты рециклизации - оксазины **10**.

2.4.3. Региоселективный способ получения эфиров изоксазол-5-карбоновых кислот

Известно, что 3,4-диарил-5-метилизоксазолы являются селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (COX-2), долгое время на рынке присутствуют такие лекарственные средства как вальдекоксиб и его про-лекарственная форма – парекоксиб (рисунок 9). Недавние исследования[22] показали, что ряд 4,5-диарилизоксазол-3-карбоновых кислот проявляют противовоспалительную активность не связанную с ингибированием COX-1/ COX-2, а за счет ингибирования микросомальной простагландин E2-синтазы-1 (mPGES-1), 5-липоксигеназы (5-LO) и 5-липоксигеназ-активирующего белка (FLAP). Эти же кислоты, но с другими заместителями в арильных кольцах оказались активным в отношении мультирезистентных штаммов туберкулеза[121].

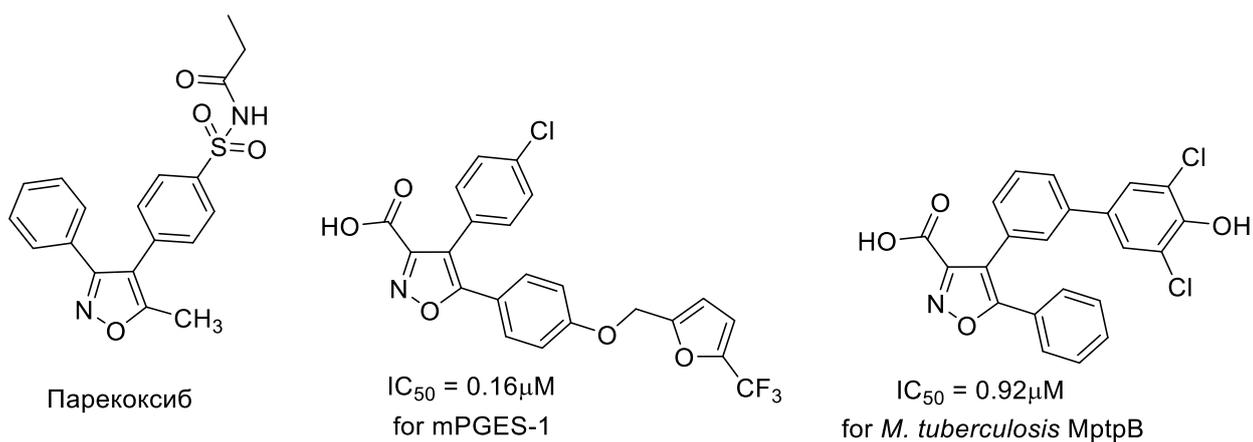


Рисунок 9. Структуры парекоксиба и изоксазол-3-карбоновых кислот.

Можно предполагать, что изоксазол-5-карбоновые кислоты также будут обладать данными видами активности, однако методы их синтеза были недостаточно разработаны. Известно[132], что омыление эфиров диарилизоксазол-5-карбоновых кислот приводит к кислотам почти с количественным выходом, однако эфиры изоксазол-5-карбоновых кислот мало доступны.

При щелочной рециклизации изоксазолинов нами были выделены изоксазол-5-карбоновые кислоты **12** с низкими выходами (раздел 2.4.2). Однако установлено, что в случае присутствия нитро-заместителя в арильном заместителе сразу образуются эфиры изоксазол-5-карбоновых кислот **14**, омыление которых с высокими выходами приводит к кислотам **12**.

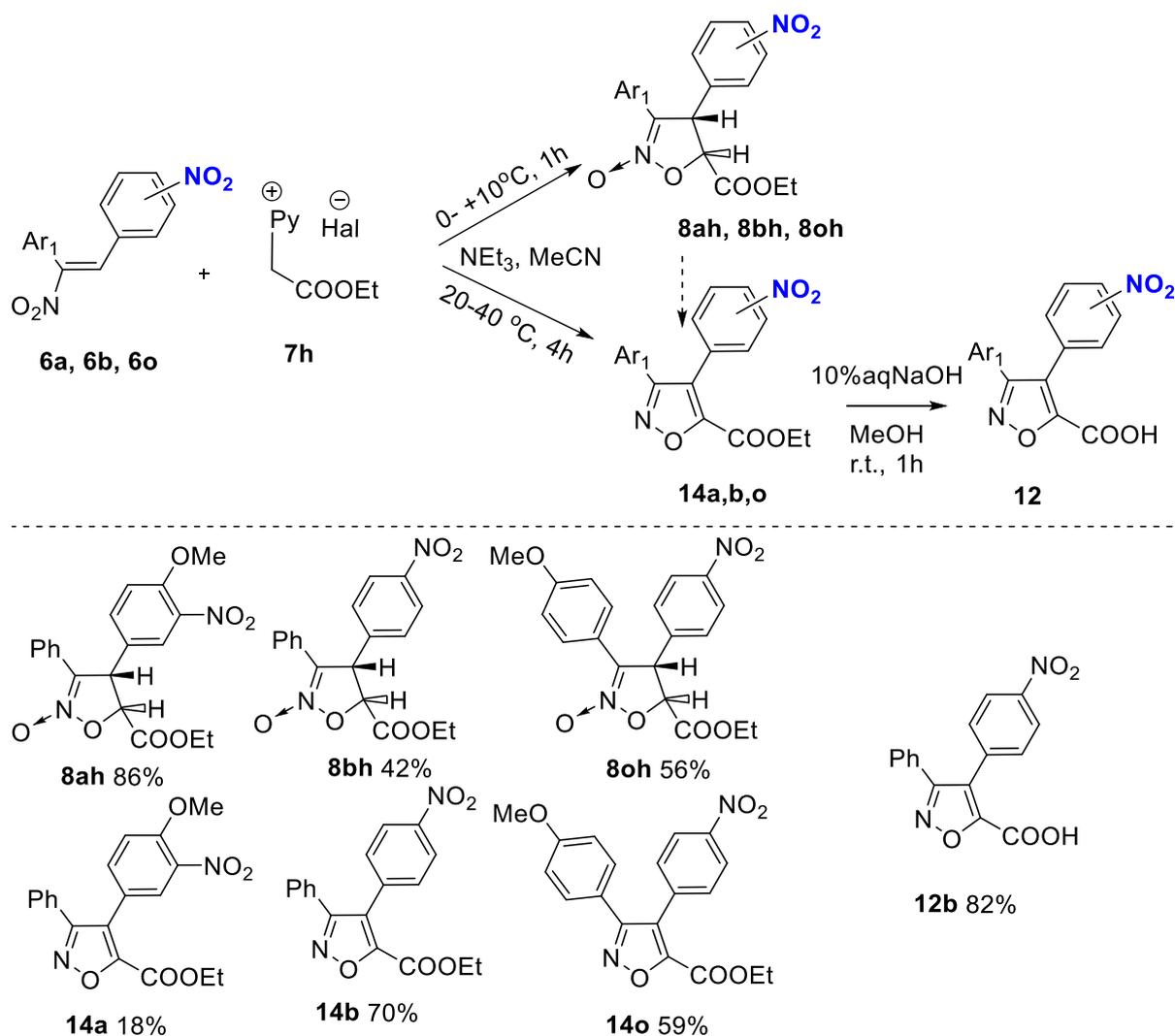


Схема 17. Схема образования нитроарил-изоксазолинов **8**, изоксазол-5-карбоновых кислот **12** и их эфиров **14**

Поскольку при пониженной температуре и сокращенном времени реакции удалось выделить изоксазолин-N-оксиды **8**, то они, вероятно, являются полупродуктами в реакции образования эфиров **14**. Нитрогруппа в арильном заместителе за счет электроно-акцепторных свойств может снижать электронную плотность на атоме углерода в 4м положении гетероцикла, поэтому предполагается, что действием основания протон в этом положении отрывается проще, чем в 5м, как это происходит при образовании 5-незамещенных изоксазолов. В таком случае, основываясь на литературных данных [204,211] образование изоксазолов **14** может происходить по предполагаемому механизму, изображенному на схеме 18. Поскольку промежуточные соединения не были выделены, данные обсуждения носят спекулятивный характер.

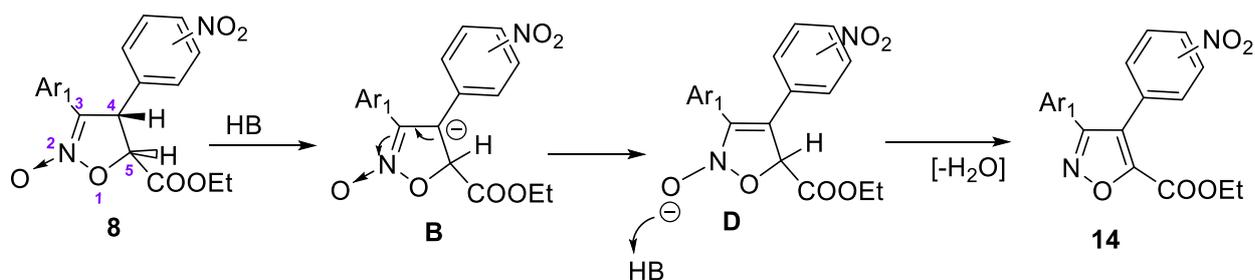


Схема 18. предполагаемый механизм образования эфиров изоксазол-5-карбоновых кислот **14**.

Таким образом в одну стадию из нитростильбенов и кватернизованных пиридинов были синтезированы эфиры изоксазол-5-карбоновых кислот **14**. Омыление эфиров проходит с высокими выходами и позволяет получать кислоты, которые представляют интерес в качестве нестероидных противовоспалительных соединений нового поколения[22].

2.5 Синтез 3-незамещенных изоксазолов

С целью сравнения цитотоксической и антитубулиновой активности комбретаизоксазолов по сравнению с другими гетероциклическими аналогами комбретастина ряда пиррола, пиразола, 1,2,3-триазола, требовалось синтезировать также 3-незамещенные-4,5-диарилизоксазолы с такими же арильными заместителями. Синтез осуществляли по литературным методикам. Монометокси-замещенные изоксазолы были получены путем изомеризации (1,2-сдвиг) халконов **16a,b** под действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [74]. Промежуточно образующийся кетоальдегид присоединяет метанол с образованием ацетала **17**. Действие гидрохлорида гидроксилamina в кипящем этаноле приводит с хорошими выходами к целевым 3-незамещенным диарилизоксазолам **18a,b**.

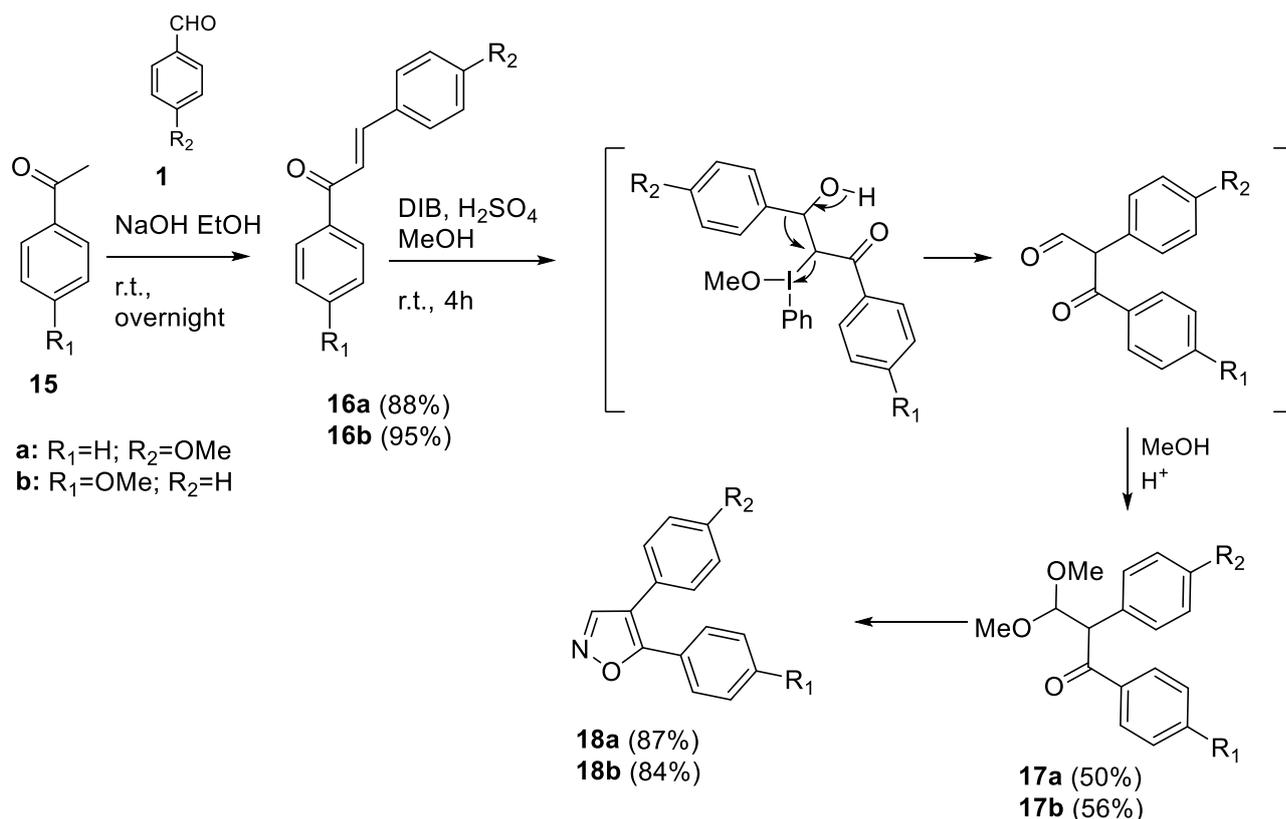


Схема 19. Синтез 3-незамещенных 4,5-диарилизоксазолов **18**.

Методика с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в случае полиметокси-замещенных арильных колец приводит к сложным смесям продуктов, поэтому для получения соединений **18c** и **18d** была использована другая методика, разработанная в лаб №13 ИОХ РАН Демчуком Д.В. Диарилэтанон **29** был получен литий-купратным присоединением к хлорангидриду **27** цинкового производного **28**, полученного из бензилхлорида **4**. Действие ДМА ДМФ на диарилэтанон **29** приводит к образованию енамина **30** с количественным выходом. Последующая реакция с гидросиламином в кислой среде приводит к целевым 3-незамещенным изоксазолам **18c** и **18d** с выходами 69-87%.

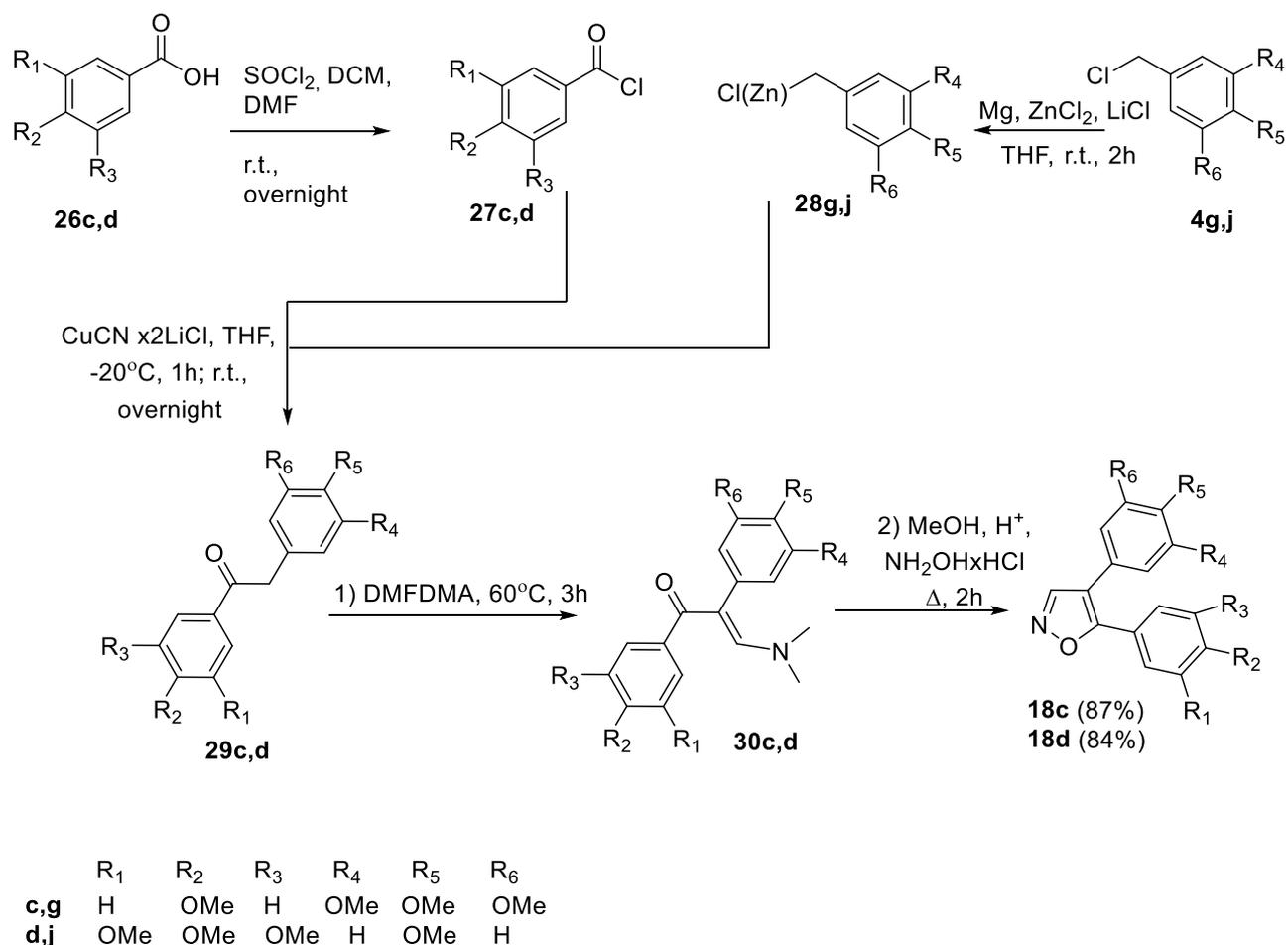


Схема 20. Синтез полиметокси-замещенных 4,5-диарилизоксазолов **18c,d**.

Изображенная на схеме 20 синтетическая последовательность исходит из других стартовых веществ, чем на схеме 19, и в ряде случаев обеспечивает более высокие выходы целевых изоксазолов, например **18c,d**. Доступность некоторых исходных кетонов **29** является высокой, что позволяет масштабировать синтез изоксазолов, однако в целом методы синтеза по схемам 19 и 20 являются взаимодополняющими.

2.6 Биологические испытания и исследования связи структура-активность.

2.6.1. Исследование цитотоксичности на 60 линиях опухолевых клеток человека в Национальном институте рака США (NCI)

Избранные структуры разных классов испытывались на 60 линиях опухолевых клеток человека в Национальном Институте Рака США (NCI).

Нитростильбены – нитро-замещенные аналоги комбретастина проявили слабую цитотоксичность, со значениями GI_{50} в диапазоне 1–20 микроМ. Данные по ингибированию роста трех (из 60и) клеточных линий для нитростильбенов **6e** и **6s**, приведены в таблице 6. Данные вещества не проявили селективности ни к одной из линий. Изоксазолин-N-оксиды (**8**, **13**), синтезированные из них диарилизоксазол-5-карбоновые кислоты **12** и соответствующие эфиры **14** также были малоактивны или совсем не угнетали рост опухолевых клеток до концентрации 10 микроМ.

Весьма эффективными оказались близкие структурные аналоги комбретастина А4 - **11t**, **18c** и **18d**. Так, 3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол **11t** и изомерные 4,5-диарилизоксазолы **18c** и **18d** обладали выраженной цитотоксичностью: средняя величина GI_{50} на 60 линиях для **11t** составила 0.17 μM , для **18c** - 0.055 μM , а для **18d** - менее 0.01 μM . Интересно, что среди орто-диарилизоксазолов соединение **11e**, содержащее только одну метоксигруппу, оказалось одним из наиболее активных с $GI_{50} = 0.047 \mu\text{M}$. Несмотря на то, что в среднем эффект вышеуказанных соединений был ниже, чем СА4 ($GI_{50} = 0.001 \mu\text{M}$), на отдельных клеточных линиях их активность была выше.

Таблица 6. Концентрации 50% ингибирования роста клеток опухоли человека по данным тестирования NCI для нитростильбенов **6e**, **6k** и изоксазолов **11e**, **11t**.

	Меланома MDA-MB-435	Лейкемия K-562	Немелкоклеточный рак легкого NCI-H522
	GI_{50} , μM	GI_{50} , μM	GI_{50} , μM
6e	1,318	0,390	1,66
6k	1,5	0,373	1,59
11e	0,047	0,026	0,018
11t	0,024	>10	0,022
18c	0,017	0,035	0,02
18d	<0,01	<0,01	<0,01

Два изоксазола **11e** и **11t** проявляли селективность на клеточной линии меланомы MDA-MB-435. Клеточные линии лейкемии (K-562) и немелкоклеточного рака легкого (NCI-H522) были чувствительны к изоксазолу **11e**

(таблица 6). Биологическая экспертная комиссия NCI рекомендовала структуры **11e**, **11t**, **18c**, и **18d** для последующего углубленного исследования. Остальные диарилизоксазолы не обладали заметной цитотоксичностью.

2.6.2. Изучение антимитотической активности *in vivo* на зародышах морского ежа

С целью изучения антипролиферативных свойств диарилизоксазолов и выяснения механизма их действия, проведены испытания *in vivo* на зародышах морского ежа, которые являются общепризнанным модельным объектом медико-биологических исследований. Данный объект обладает целым рядом преимуществ. Относительно большой размер и оптическая прозрачность зародыша морского ежа позволяет наблюдать развитие с помощью обычного микроскопа. Зародыши морских ежей выращиваются в фильтрованной морской воде без специального оборудования, питательных сред или стерильных условий. Геномы морского ежа и человека имеют более чем 7000 общих генов, а с эволюционной точки зрения морские ежи больше похожи на людей, чем такие модельные организмы, как плодовая мушка *Drosophila melanogaster* и нематода *Caenorhabditis elegans*[212]. Кроме того, эксперименты с использованием эмбрионов морского ежа этичны, потому что искусственный нерест не приводит к смерти животных: зародыши развиваются вне женского организма, и после нереста взрослые особи и избыток (около 1млн) нетронутых эмбрионов могут быть выпущены обратно в море, их естественную среду обитания.

Использованный в работе фенотипический метод тестирования дает хорошо воспроизводимые результаты и позволяет быстро обнаружить молекулы, угнетающие деление клеток вследствие взаимодействия с белком тубулином и дестабилизации микротрубочек, что приводит к нарушению структуры и функции митотического веретена. На зародышах морского ежа вещества – дестабилизаторы микротрубочек нарушают клеточное деление (дробление), а на более поздних стадиях развития вызывают характерное изменение подвижности зародышей, которое заключается в оседании на дно сосуда и быстром вращении (спиннинге)

вокруг анимально-вегетативной оси (рисунок 10). Косвенным подтверждением антитубулинового действия веществ является также приобретение неспособными разделиться яйцеклетками характерной бугорчатой формы (рисунок 10).

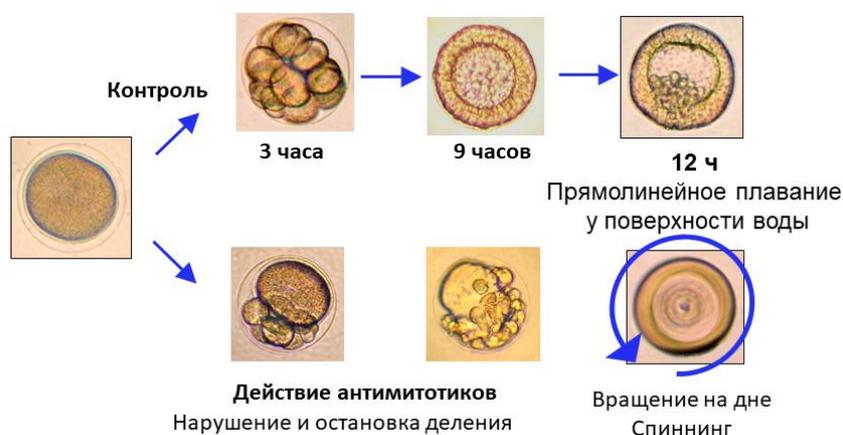
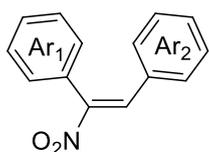


Рисунок 10. Действие дестабилизаторов микротрубочек на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus*. Микрофотографии. 1) контроль – нормальное деление и 2) обработка СА4, нарушение деления, спиннинг. Средний диаметр зародышей 115-150 микрон.

Тесты на зародышах морского ежа показали, что из 19 исследованных нитростильбенов (нитро-аналогов СА4) лишь 4 соединения обладали слабовыраженной антимиотической антитубулиновой активностью. Однако почти все соединения этого класса проявляли системную токсичность в концентрации 0.2-4 мкМ, выражающуюся в морфологических аномалиях и гибели зародышей. Важно отметить, что близкие структурные аналоги СА4 **6t** и **6x** не проявляли антитубулинового эффекта. Активность соединений **6d**, **6k** и **6u** оценена лишь приблизительно из-за их осаждения в морской воде. В частности, кристаллы в морской воде наблюдались в культуральных лунках при концентрации 2 мкМ **6d** и 0,5 мкМ **6u**, а **6k** образовывали маслянистые пятна на поверхности морской воды при концентрации 2 мкМ.

Таблица 7. Действие α -нитростильбенов **6** на зародышей морского ежа *Paracentrotus lividus*.

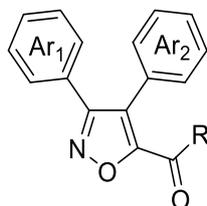


6	Ar ₁	Ar ₂	Минимальная эффективная концентрация, μM		
			Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зарод.
6d	Ph	4-EtO-C ₆ H ₄	~2	~4	~2
6e	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	2	4 (TE)	4
6f	Ph	3-MeO-C ₆ H ₄	1	2 (TE)	>4
6g	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	2	>4	>4
6h	Ph	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	1	4	>5
6k	Ph	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H	~2	~4	~1
6m	4-EtO-C ₆ H ₄	Ph	1	2 TE	>4
6n	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	2	4	>4
6o	4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	2	>4
6p	4-MeO-C ₆ H ₄	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	2	>4
6q	4-MeO-C ₆ H ₄	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	0.2	1 TE	1
6r	4-MeO-C ₆ H ₄	N-Me-пиразол-4-ил	2	>4	>4
6s	4-MeO-C ₆ H ₄	Тиофен-2-ил	0.2	2	2
6t	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	1	4	>4
6u	4-Br-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	~2	>~4	>~4
6v	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H	2	>4	>4
6w	4-MeO-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	4-MeO-C ₆ H ₄	4	>4	>4
6x	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	1	2 (no TE)	2
CA4			0.002	0.01	0.05

При переходе от α -нитростильбенов **6** к изоксазолин-N-оксидам **8** пропадает как системная токсичность, так и антитубулиновый эффект. Изоксазол-5-карбоновые кислоты и их амиды (Таблица 8), также не активны за исключением

кислоты **12t** и амида **9ta**, содержащих 4-метоксифенил-3,4,5-триметокси-фенильный фрагмент.

Таблица 8. Действие изоксазол-5-карбоновой кислоты **12t** и амида **9ta** на зародышей морского ежа *Paracentrotus lividus*.



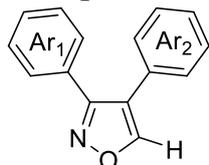
	Ar ₁	Ar ₂	R	Минимальная эффективная концентрация, μM		
				Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей
9ta	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	NH ₂	1	4(TE)	>4
12t	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	OH	0.2	2 (TE)	>5
CA4				0.002	0.01	0.05

Среди протестированных целевых 5-незамещенных 3,4-диарилизоксазолов **11** половина проявила антитубулиновый эффект.

Изоксазолы с парой заместителей 4-метоксифенил и 3,4,5-триметоксифенил, как и ожидалось, проявили высокую активность - 10 nM для **11t** и 1 nM для **11x**. Однако их близкий аналог **11i**, не содержащий 4-метокси-заместителя данной активностью не обладал. Неожиданную активность проявили изоксазолы **11 d, e, m, n** с моноалкокси-заместителями в арильных кольцах, среди которых наиболее активным, даже превосходящим **11t** оказался изоксазол **11e**. В ряду **11 d, e, m, n** лучшую активность показали соединения с метокси-заместителями (а не этокси-), и при наличии пара-заместителя в арильном кольце в 4м положении гетероцикла (а не в 3м). Из этого следовало, что критически важным являлось наличие монозаместителя в 4м положении именно Ar₂ (таблица 9). Альтернативные положения моно-метоксизаместителя приводят к снижению антитубулиновой активности.

Таким образом наиболее активными антитубулиновыми соединениями в синтезированной линейке 5-незамещенных диарилизоксазолов оказались монометоксифенил-замещенный изоксазол **11e** и аналог комбретастина А4 – 3-(3,4,5-трисметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)изоксазол **11x**.

Таблица 9. Результаты биологических тестирований 5-незамещенных изоксазолов **11** зародышей морского ежа *Paracentrotus lividus*.

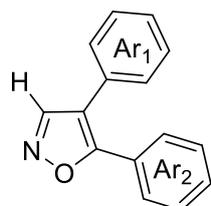


11	Ar₁	Ar₂	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей
11d	Ph	4-EtO-C ₆ H ₄	0.05	0.5	0.5
11e	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	0.005	0.05	0.1
11f	Ph	3-MeO-C ₆ H ₄	1	2(TE)	>5
11g	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	>4	>4	>4
11h	Ph	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	0.1	2(TE)	>4
11i	Ph	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	4	>4	>4
11k	Ph	2,5-(MeO) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H	2	>4	>4
11m	4-EtO-C ₆ H ₄	Ph	0.5	>4	>4
11n	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	0.2	2	2
11o	4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	>4	>4	>4
11r	4-MeO-C ₆ H ₄	1-Ме-пиразол-4-ил	>4	>4	>4
11s	4-MeO-C ₆ H ₄	Тиофен-2-ил	0.5	>4	>4
11t	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	0.01	0.1	1
11x	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	0.001	0.005	0.05
CA4			0.002	0.01	0.05

Все синтезированные 3-незамещенные изоксазолы проявили высокую антитубулиновую активность, однако в парах с симметричным расположением заместителей наблюдалась аналогичная 5-незамещенным изоксазолам **11**

корреляция. Наибольшую антитубулиновую активность в парах изомеров **18a,b** и **18c,d** проявляли те молекулы, в которых пара-метоксифенильный заместитель находился в 4м положении изоксазола.

Таблица 10. Результаты биологических тестирований 3-незамещенных изоксазолов на эмбрионах морских ежей.



	Ar1	Ar2	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей
18a	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	0.002	0.02	0.1
18b	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	0.2	2(TE)	>5
18c	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	0.005	0.1	0.5
18d	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	0.001	0.01	0.1
CA4			0.002	0.01	0.05

Сравнительное исследование гетероциклических аналогов CA4 с такими же арильными фрагментами показало, что высокая антитубулиновая активность монометоксизамещенных изоксазолов **11e**, **11n**, **18a** и **18b** обусловлена наличием именно изоксазольного цикла. Ранее в лаборатории №17 ИОХ РАН был синтезирован ряд гетероциклических систем. Тестирование их на антитубулиновую активность показало, что замена изоксазола на пиразол, 1,2,3-триазол или пиррол приводила к падению активности в 50-500 раз[174], что еще раз подтвердило адекватный выбор гетероциклического линкера для синтеза биологически активных аналогов CA4 (рисунок 11).

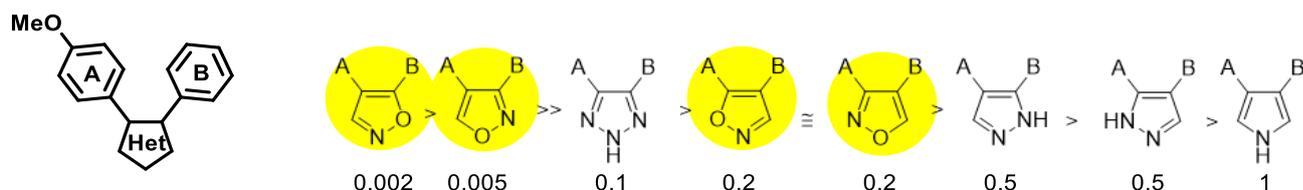


Рисунок 11. Эффективные концентрации (μM) монометоксизамещенных аналогов СА4 на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus*.

2.6.3. Исследования связи структура-активность *in silico*

Поскольку было экспериментально установлено, что изоксазолы с парой арильных заместителей фенил - метоксифенил обладают активностью на уровне изоксазолов с парой арильных заместителей 4-метоксифенил - 3,4,5-триметоксифенил, по нашей просьбе коллегами из лаборатории №44 ИОХ РАН выполнены расчеты энергии связывания и молекулярной динамики для всех 4х изомерных фенил-(4-метоксифенил)-замещенных изоксазолов **11e**, **11n**, **18a**, **18b** в колхициновом сайте β -субъединицы тубулина (рентген с сайта PDB 1SA0). Для изоксазолов **11e**, **11n**, **18a**, **18b** и СА4 энергии связывания были определены как -10.96, -8.91, -9.78, -8.08 и -11.35 ккал/моль соответственно. Можно видеть, что пара изомеров **11e** и **18a** оказывается наиболее активной как по расчетным данным, так и в тесте на зародышах морского ежа. В тоже время, изомерные изоксазолы **11e** и **18a** различным образом связываются с колхициновым сайтом: **11e** с Asn249 и Asp251, а **18a** с Asn349 и Lys352, в обоих случаях присутствуют молекулы сокристаллизационной воды (рисунок 12). Таким образом данные молекулярного моделирования позволяют предсказывать энергии связывания и относительный порядок активности исследуемых соединений, даже в случаях реализации разного типа координации в активном сайте.

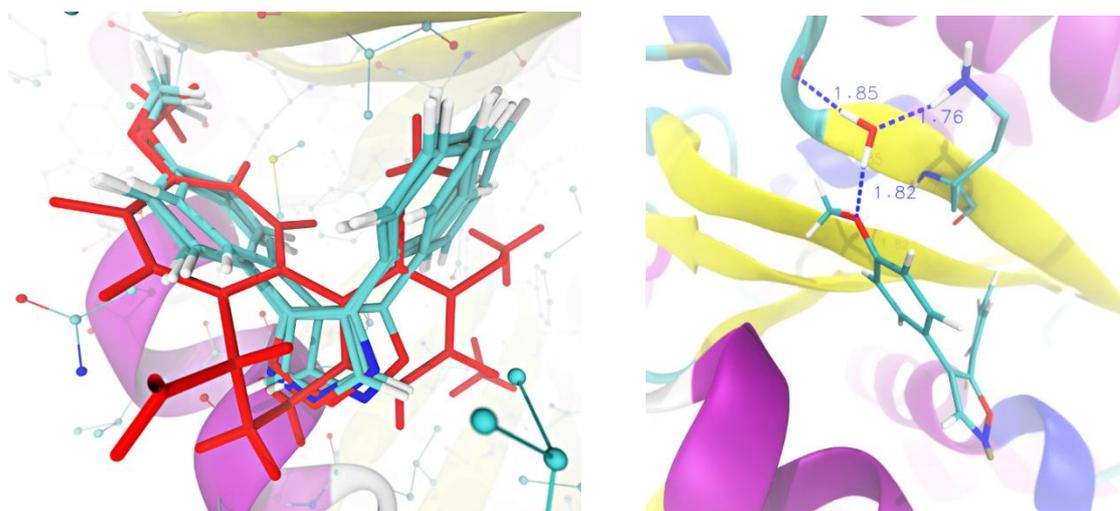


Рисунок 12. Слева: Экспериментальное связывание колхицина (красным) и расположение соединений **11e**, **11n**, **18a**, **18b** в колхициновом сайте связывания тубулина (бирюзовым) по данным докинга. Справа: Образование системы водородных связей, включающих лиганд **18a**, молекулу воды и белковые остатки Asn349 и Lys352 тубулина, по данным молекулярно-динамического моделирования.

2.6.4. Доклинические испытания в Национальном медицинском исследовательском центре радиологии им. П.А. Герцена.

На основании данных испытаний *in vitro* на опухолевых клетках человека в NCI и *in vivo* на зародышах морского ежа были выбраны наиболее активные изоксазолы с 4-метоксифенильным и 3,4,5-трисметоксифенильным фрагментами **11t**, **11x**, **18c** и **18d** для последующих испытаний в Национальном медицинском центре им. П. А. Герцена на клетках карциномы легкого А-549 и аденокарциномы предстательной железы РС-3. Динатриевая соль фосфата комбретастина А-4 (CA4P, OxiGen, США) служила положительным контролем.

Таблица 11. Результаты тестирования изоксазолов **11t**, **11x**, **18c** и **18d** на опухолевых клетках.

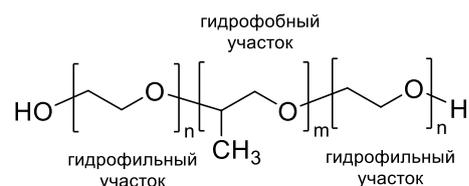
Культура клеток	11t IC ₅₀ , nM	11x IC ₅₀ , nM	18c IC ₅₀ , nM	18d IC ₅₀ , nM	CA4P IC ₅₀ , nM
А-549	810	8	331	0.8	88
РС-3	512	5	150	0.72	21

Было обнаружено, что соединения **18d** и **11x** угнетали рост опухолевых клеток человека в значительно более низких концентрациях (Таблица 11), чем СА4Р, что коррелировало с результатами, полученными на зародышах морского ежа.

Для успешного клинического применения веществ, показавших высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам человека в культуре, важно наличие благоприятных физико-химических и фармакокинетических показателей, таких как водорастворимость, минимальный побочный эффект, устойчивость к ферментному расщеплению и др. Несмотря на то, что **11x** и **18d** проявили сопоставимую активность, к моменту написания диссертации по комплексу свойств, оптимальных для доклинических исследований, в первую очередь был выбран диарилизоксазол **18d**.

С помощью ^1H -ЯМР спектроскопии установлено, что изоксазол **18d** в исходном растворе ДМСО, используемом в биологических испытаниях, не разлагается в течение полугода при хранении при комнатной температуре, а его растворимость в ДМСО составила 59 мг/мл. К сожалению, растворимость **18d** в водной среде не превышала 0.03%, и при такой низкой концентрации исследования на мышах невозможны. Поэтому была разработана его водорастворимая форма с использованием полимера плуроника F-127 (5%), что позволило увеличить концентрацию **18d** в водной среде более чем в 10 раз, до 0.34%.

Плюроник F-127 представляет собой



нетоксичный амфифильный триблок-сополимер, состоящий из гидрофобных полипропиленоксидных и гидрофильными полиэтиленоксидных звеньев. В тестах на зародышах морского ежа было установлено, что F-127 как минимум в 10 раз менее токсичен, чем применяемые солубилизирующие добавки кремофор, твин-20 и твин-80. Испытания перпаративной формы **18d**-F-127 на раковых клетках А-549 и РС-3 и на зародышах морского ежа показали, что активность сохраняется. В настоящее время эта препаративная форма проходит доклинические испытания на мышах с привитыми опухолями рака простаты РС-3 и рака легкого А-549 в

Институте им.П.А.Герцена. Предварительные данные тестирования на привитой саркоме S37 показали, что изоксазол **18d** ингибирует рост опухоли на 50% при однократном введении в дозировке 10мг/кг

Таким образом в ходе работы было установлено, что некоторые орто-диарилизоксазолы, незамещенные в 3-м либо 5-м положении, являются мощными дестабилизаторами микротрубочек, подавляющими рост опухолевых клеток человека в наномольной, а в ряде случаев субнаномолярной концентрации, что сопоставимо или превышает активность CA4.

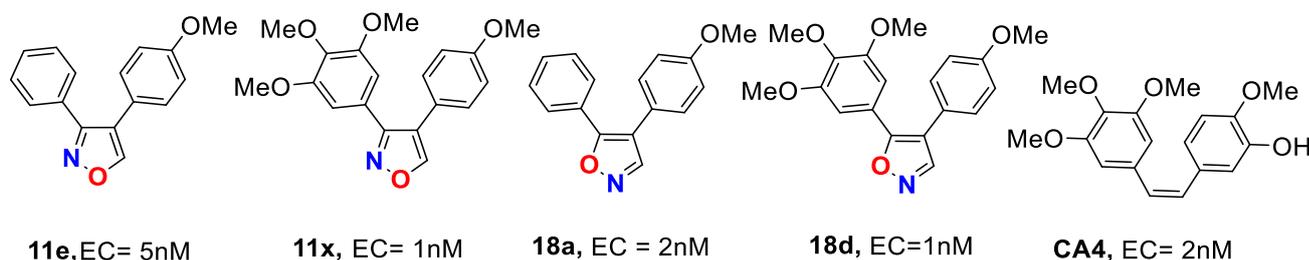


Рисунок 13. Структуры наиболее активных изоксазолов, выявленные в испытаниях на зародышах морского ежа.

В Медицинском центре им. П. А. Герцена запланированы последующие расширенные доклинические испытания соединений **11e**, **11x**, **18a** и **18d**.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.

Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Bruker DRX-500 с рабочими частотами 500.13 МГц и 125.76 МГц, соответственно и на приборе Bruker AVANCE-II с рабочей частотой 300.13 МГц. Химические сдвиги приводили в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала TMS. Спин-спиновые константы (J) приводили в герцах (Гц). Масс-спектры электронного удара регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MAT / INCOS 50 при 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе Bruker maXis micrOTOF II с использованием электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения проводили в режиме положительного иона (4500 В) или в режиме отрицательных ионов (3200 В). Использовали метод «Tune wide», оптимизированный для данного диапазона сканирования. Внешнюю или внутреннюю калибровку проводили с помощью Calibrant Solution Electrospray (Fluka). Использовали прямую инъекцию из шприца для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде при скорости потока 3 мкл / мин. HRMS-спектры измеряли в течение 1 мин. Спектры обрабатывали с использованием программного пакета Bruker Data Analysis 4.0. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле (Acros, 0,035-0,070 мм, 60 Å). ТСХ проводили на пластинах Merck 60 F²⁵⁴. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius PHMK-05.

Рентгеноструктурное определение кристаллической структуры. Данные монокристаллической рентгеновской дифракции для **6k**, **6s**, **10** и **11t** были собраны на Курчатовском источнике синхротронного излучения «Белок» (Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация) с использованием CCD-детектора Rayonix SX165. Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода были помещены в рассчитанные положения и уточнены в с фиксированными параметрами изотропного смещения [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для метильных групп и $1,2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проводились с использованием пакета программ SHELXTL.

Данные рентгеновской дифракции для **11x** были собраны при 100К на дифрактометре Bruker Quest D8, оборудованном детектором Photon-III (беззатворный метод φ - и ω -сканирования), с использованием монохроматизированного графитом Mo K α -излучения. Данные интенсивности интегрированы по программе SAINT и скорректированы на поглощение и затухание с помощью SADABS. Структура решена прямыми методами с использованием SHELXT и уточнена по F2 с использованием SHELXL-2018. Все неводородные атомы уточнены с параметрами анизотропного смещения. Атомы водорода были помещены в идеальные расчетные положения и уточнены как «наездники» с параметрами относительных изотропных смещений. Для молекулярной графики использовался пакет программ Mercury.

Оксимы 2

Метод А. Гидрохлорид гидроксилamina (0,23 моль) порциями добавляли к раствору гидроксида натрия (0,38 моль) в воде (75 мл) при перемешивании. Затем соответствующий альдегид (0,15 моль) добавляли по каплям (или порциями) в течение 10 мин и оставляли на 1,5 часа. Реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl до pH=7. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). экстракты объединяли, сушили MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме. Получали соответствующие оксимы бензальдегидов в виде масел или твердых веществ.

Метод В. Соответствующий альдегид (15 ммоль) добавляли порциями к суспензии (NH₂OH)₂×H₂SO₄ (22,5 ммоль) в воде (15 мл) при 45°C. При необходимости метанол (2 - 5 мл) добавляли для лучшего растворения. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч., а затем нагревали один раз для достижения прозрачности (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), экстракты объединяли, сушили MgSO₄, растворители удаляли в вакууме. Получали соответствующие оксимы бензальдегидов в виде масел или твердых веществ.

Метод С. Смесь водн. HCl (3,67 мл) и *E*-оксима (6,62 ммоль) нагревали при перемешивании до растворения, затем оставляли перемешиваться на 30 мин при

комнатной температуре и фильтровали выпавший осадок. Осадок промывали гексаном и суспендировали в насыщенном растворе NaHCO_3 , затем нейтрализовали (до $\text{pH}=7$) добавлением водн. HCl , продукт фильтровали и сушили, получали соответствующий *Z*-оксим.

Оксим бензальдегида ***E-2a***

Желтоватые кристаллы (метод А, 91%; метод В, 99%) Т.пл. 25 °С; (лит.[213] 32–33 °С); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.24 (с, 1H, OH), 8.15 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.60 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H-2,6, Ph), 7.49 – 7.34 (м, 3H, H-3,4,5, Ph).

Оксим 4-бромбензальдегида ***E-2b***

Белые кристаллы (метод А, 92%) Т.пл. 110–112 °С, (лит.[214] 113–114 °С); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.36 (с, 1H, OH), 8.14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.60 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-2,6), 7.54 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-3,5).

Оксим 3-нитробензальдегида ***E-2c***

Белые кристаллы (метод А, 86%) Т.пл. 117–118 °С, (лит.[215] 120–122 °С); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.65 (с, 1H, OH), 8.33 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.42 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-2), 8.22 (ddd, $J = 8.2, 2.4, 1.0$ Гц, 1H, H-4), 8.05 (дт, $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H, H-6), 7.70 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5).

Оксим 4-нитробензальдегида ***E-2d***

Белые кристаллы (метод А, 84%) Т.пл. 123–125 °С; (лит.[215] 126–128 °С); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.86 (с, 1H, OH), 8.30 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.25 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.85 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3,5).

Z-Оксим 4-нитробензальдегида ***Z-2d***.

Белые кристаллы (метод С, 87%) Т.пл. 178–180 °С, (лит.[216] 175–178 °С); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12.22 (br.с, 1H, OH), 8.30 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-3,5), 8.22 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H-2,6), 7.66 (с, 1H, $\text{HC}=\text{N}$).

Оксим 4-метокси-3-нитробензальдегида ***E-2e***

Желтые кристаллы (метод А, 94%) Т.пл. 160–163 °С, (лит.[217] 166 °С); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.34 (с, 1H, OH), 8.16 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.06 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-2), 7.87 (дд, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H, H-6), 7.40 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-5), 3.94 (с, 3H, OMe).

Оксим 4-гидроксибензальдегида ***E-2f***

Бежевые кристаллы (метод А, 84%) Т.пл. 106–110 °С; (лит.[215] 93–95 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.80 (уш.с, 1Н, ОН), 8.00 (с, 1Н, СН=N), 7.40 (д, 2Н, Н-3,5), 6.78 (д, 2Н, Н-2,6).

Оксим 4-метоксибензальдегида **E-2g**

Желтые кристаллы (метод А, 91%) Т.пл. 63–64 °С; (лит.[215] 63–64 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.95 (с, 1Н, ОН), 8.06 (с, 1Н, НС=N), 7.52 (д, *J* = 8.5 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.96 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.77 (с, 3Н, ОСН₃).

Оксим 4-метоксибензальдегида **Z-2g**

Белые кристаллы (метод С, 81%) Т.пл. 127–129 °С; (лит.[216] 128–133 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.37 (уш.с, 1Н, ОН), 7.94 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-2,6), 7.31 (с, 1Н, НС=N), 6.98 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.79 (с, 3Н, ОСН₃).

Оксим 4-этоксibenзальдегида **E-2h**

Желтые кристаллы (метод А, 87%) Т.пл. 83–86 °С (лит.[218] 72–74 °С), ¹Н ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.94 (с, 1Н, N-ОН), 8.05 (с, 1Н, НС=N), 7.50 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.92 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3,5), 4.03 (q, *J* = 6.9 Гц, 2Н, СН₂), 1.32 (т, *J* = 7.0 Гц, 3Н, СН₃); ¹³С ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ 161.3, 150.7, 129.3 (2С), 124.9, 115.5 (2С), 65.0, 15.0.

Оксим 3,4-диметоксибензальдегида **E-2i**

Желтоватые кристаллы (метод А, 92%) Т.пл. 85–86 °С; (лит.[219] 94–95 °С); ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.95 (с, 1Н, ОН), 8.06 (с, 1Н, СН=N), 7.21 (д, *J* = 1.8 Гц, 1Н, Н-2), 7.10 (дд, *J* = 8.0, 1.7 Гц, 1Н, Н-6), 6.98 (д, *J* = 8.3 Гц, 1Н, Н-5), 3.78 (с, 6Н, ОМе).

Оксим 3,4,5-триметоксибензальдегида **E-2j**

Белые кристаллы (метод В, 99%) Т.пл. 90–92 °С; (лит.[220] 94–95 °С); ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.11 (с, 1Н, ОН), 8.05 (с, 1Н, СН=N), 6.91 (с, 2Н, Н-2,6), 3.78 (с, 6Н, 2хОМе), 3.67 (с, 3Н, ОМе).

Оксим 2,5-диметокси-3,4-метилендиоксибензальдегида **E-2k**

Белые кристаллы (метод В, 90%) Т.пл. 157–158 °С; (лит.[221] 157–158 °С); ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.13 (с, 1Н, ОН), 8.13 (с, 1Н, СН=N), 6.90 (с, 1Н, Н-6), 6.05 (с, 2Н, СН₂), 3.83 (с, 3Н, ОМе), 3.78 (с, 3Н, ОМе).

Оксим 4-пиридинкарбальдегила E-2I

Белые кристаллы (метод А, 74%) Т.пл. (лит.[222] 146–148 °С); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.52 (с, 1H, OH), 8.75 (с, 1H, H-2), 8.55 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H, H-6), 8.20 (с, 1H, HC=N), 7.98 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H-4), 7.45 – 7.40 (дд, *J* = 7.9, 4.9 Гц, 1H, H-5).

Арилнитрометаны 3**Метод А. Окисление перборатом натрия. (ПБ)**

Соответствующий оксим (60 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (300 мл) и добавляли порошкообразный перборат натрия (360 ммоль) в течение 30 мин при перемешивании при 60 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 6 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученную суспензию выливали в дистиллированную воду (400 мл), экстрагировали хлористым метиленом (3×45 мл), объединенные органические слои промывали 1N NaOH (водн, ~2×45 мл) до pH=8-9 (обычно сопровождается изменением цвета), а затем промывали водой до pH=7. Кристаллы соответствующей бензойной кислоты при необходимости отфильтровывали, раствор сушили MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме с получением арилнитрометанов. Дальнейшую очистку проводили колоночной хроматографией (бензол-бензол/этилацетат 10:1), если это необходимо.

Метод В. Окисление комплексом гидроперит - борная кислота. (ГП)

Борную кислоту (310 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (150 мл) при нагревании до 100–110 °С, затем смесь охлаждали до 60 °С. Соответствующий оксим (62 ммоль) растворяли в приготовленной суспензии и порциями добавляли размолотый порошок гидроперита (372 ммоль) в течение 40 мин при 60 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 6 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Выделение продукта было таким же, как описано выше, в процедуре окисления перборатом натрия.

Фенилнитрометан 3a

Желтоватое масло [163], (метод А 46%; метод В 8ч, 66%) ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.51-7.43 (м, 5H, Ph), 5.74 (с, 2H, CH $_2$); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 130.6, 130.4 (2C), 129.5, 128.8 (2C), 79.2.

4-Бромфенилнитрометан **3b**

Желтые кристаллы (метод А 43%; метод В 10ч, 55°C, 55%) Т.пл. 46 °С, (лит.[223] 46 °С); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.66 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-3,5), 7.47 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-2,6), 5.75 (с, 2H, CH $_2$); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 132.8 (2C), 131.8 (2C), 129.8, 123.1, 78.1.

3-Нитрофенилнитрометан **3c**

Желтоватые кристаллы (метод А 40°C, 7ч, 6%; метод В требовал дальнейшей хроматографической очистки, (бензол-бензол/этил ацетат 10:1, 29%) Т.пл. 95–99 °С, (лит.[224] 94–95 °С); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.46 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-2), 8.31 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H, H-6), 7.98 (дт, $J = 7.7, 2.0$ Гц, 1H, H-4), 7.77 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-5), 5.95 (с, 2H, CH $_2$).

4-Нитрофенилнитрометан **3d**

Белые кристаллы (метод А 16%; метод В 26%) Т.пл. 90–92 °С; (лит.[224] 90–91 °С); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) δ 8.31 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-2,6), 7.67 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-3,5), 5.56 (с, 2H, CH $_2$); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CDCl $_3$) δ 148.9, 135.7, 131.1 (2C), 124.3 (2C), 78.7 ; ν_{max} (KBr) 1561, 1540, 1350, 826, 722.

4-Метокси-3-нитрофенилнитрометан **3e**

Желтые кристаллы (метод А 60°C, 10ч, 10%; метод В 41%) Т.пл. 68–70 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.10 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-3), 7.82 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H, H-5), 7.45 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H-6), 5.78 (с, 2H, CH $_2$), 3.96 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 152.8, 138.9, 137.2, 127.5, 122.7, 114.7, 77.0,

4-Метоксифенилнитрометан **3g**

Желтое масло (метод А 55°C, 9ч, 43%; метод В 35%) ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.44 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3,5), 6.99 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-2,6), 5.65 (с, 2H, CH $_2$), 3.78 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 160.2, 132.0, 122.7, 114.1, 78.7, 55.2; ν_{max} (KBr) 1612; 1551; 1514; 1373; 1252; 1179; 1030; 827.

4-Этоксифенилнитрометан **3h**

Желтоватые кристаллы (метод А 50°C, 39%; метод В 50°C, 13%) Т.пл. 44–46 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.36 (д, *J* = 7.8 Гц, 2Н, Н-3,5), 6.92 (д, *J* = 7.8 Гц, 2Н, Н-2,6), 5.36 (с, 2Н, СН₂), 4.04 (q, 2Н, *J* = 6.6 Гц, СН₂), 1.42 (т, *J* = 6.8 Гц 3Н, СН₃); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 160.3, 131.6 (2С), 121.8, 114.9 (2С), 79.6, 63.6, 14.8.

3,4-Диметоксифенилнитрометан **3i**

Желтоватые кристаллы (метод В 55°C, 9ч, 17%) Т.пл. 72–75 °С; (лит.[154] 66–67 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.11 (с, 1Н, Н-3), 7.05 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, Н-5), 7.00 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, Н-6), 5.63 (с, 2Н, СН₂), 3.78 (с, 3Н, ОМе), 3.77 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 149.8, 148.7, 126.5, 123.4, 113.9, 111.6, 79.1, 55.6, 55.2.

3,4,5-триметоксифенилнитрометан **3j**

Желтоватые кристаллы (метод В 55°C, 9ч, дальнейшая очистка колоночной хроматографией (бензол-бензол/этил ацетат10:1), 2%) Т.пл. 78–80 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6.67 (с, Н-4,6), 5.37 (с, 2Н, СН₂), 3.88 (с, 6Н, ОМе), 3.86 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, CDCl₃) δ 153.5 (2С), 139.4, 125.0, 107.1 (2С), 80.3, 60.8, 56.2 (2С); ν_{max} (KBr) 1598, 1548, 1462, 1253, 1122, 1007; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H - HNO₂]⁺ Расч. для C₁₀H₁₃O₃ 181.0859; Найдено 181.0861.

2,5-Диметокси-3,4-метилendioксифенилнитрометан **3k**

Желтоватые кристаллы (метод В 55°C, 9ч, дальнейшая очистка колоночной хроматографией (бензол-бензол/этил ацетат10:1), 5%) Т.пл. 70–72 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.78 (с, 1Н, Н-6), 6.07 (с, 2Н, ОСН₂О), 5.58 (с, 2Н, СН₂), 3.82 (с, 3Н, ОМе), 3.79 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 138.5, 138.1, 137.9, 137.0, 115.8, 111.4, 102.2, 74.4, 59.7, 56.7; ν_{max} (KBr) 1548, 1461, 1257, 1148, 1072, 1053; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H - HNO₂]⁺ Расч. для C₁₀H₁₁O₄ 195.0652; Найдено 195.0660.

Бензилхлориды **4**

Раствор тионилхлорида (20,2 ммоль) в бензоле (2,25 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому и охлажденному до 0–5 °С (ледяная баня) раствору

соответствующего бензилового спирта (10,1 ммоль) в бензоле (7 мл) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) бензол упаривали в вакууме, добавляли 20 мл этилацетата, промывали водой, слои разделяли, органический слой сушили $MgSO_4$, затем растворитель упаривали в вакууме, получали соответствующие бензилхлориды. **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ:** Авторы рекомендуют работать с использованием перчаток из-за раздражающих и аллергических свойств бензилхлоридов, особенно тех, которые содержат несколько донорных групп.

4-Метокси-3-нитробензилхлорид **4e**

Белые кристаллы (1.83 г, 90 %); Т.пл. 85–87 °С (лит.[225] 87–88 °С), 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.00 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-2), 7.75 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H, H-6), 7.39 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H-5), 4.81 (с, 2H, CH_2), 3.94 (с, 3H, OMe).

4-Метоксибензилхлорид **4g**

Желтоватое масло [226] (1.44 г, 91 %), 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.36 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-2,6), 6.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-3,5), 4.72 (с, 2H, CH_2), 3.75 (с, 3H, OMe).

3,4-Диметоксибензилхлорид **4i**

Белые кристаллы (1.68 г, 89%); Т.пл. 48–51 °С (лит. [227] 49–51 °С), 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.03-6.91 (м, 3H, Ar), 4.71 (с, 2H, CH_2), 3.74 (с, 6H, $2 \times OMe$).

3,4,5-Триметоксибензилхлорид **4j**

Белые кристаллы (2.12 г, 97 %); Т.пл. 56–59 °С (лит.[228] 60–61 °С), 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6.77 (с, 2H, Ar), 4.69 (с, 2 H, CH_2), 3.77 (с, 6H, $2 \times OMe$), 3.65 (с, 3H, OMe), 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.61 (с, 2H, Ar), 4.49 (с, 2H, CH_2), 3.87 (с, 6H, $2 \times OMe$), 3.84 (с, 3H, OMe).

2,5-Диметокси-3,4-метилендиоксибензилхлорид **4k**

Белые кристаллы (1.60 г, 69 %); Т.пл. 87–89 °С, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6.74 (с, 1H, Ar), 6.03 (с, 2H, OCH_2O), 4.64 (с, 2H, CH_2Cl), 3.87 (с, 3H, OMe), 3.77 (с, 3H, OMe); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 6.52 (с, 1H, Ar), 5.99 (с, 2H, OCH_2O), 4.58 (с, 2H, CH_2Cl), 3.97 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, $CDCl_3$): δ 139.1, 138.6, 137.6, 136.8, 123.1, 109.2, 102.0, 60.4, 56.9, 41.9, HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M +

Na]⁺ Расч. для C₁₀H₁₁O₄OSCH₃Na 249.0733; Найдено 249.0742; [M + K]⁺ Расч. для C₁₀H₁₁O₄OSCH₃K 265.0473; Найдено 265.0478.

2,4-Диметоксибензилхлорид **4m**

Реакцию проводили при 0 °С, продукт не был получен из-за полимеризации в условиях реакции и выделения, что соответствует литературным данным[229]

N-Метильные основания Шиффа **5**

N-Метильные основания Шиффа получали по модифицированной методике[193]. Гидрохлорид метиламина (38 ммоль) суспендировали в метаноле (5 мл) в стеклянном стакане (объем стакана должен быть минимум в два раза больше от общего объема, так как реакция могла сопровождаться вспениванием) при нагревании около 40 °С, а затем соответствующий альдегид (15 ммоль) порциями или по каплям добавляли к перемешиваемому раствору при комнатной температуре. К перемешиваемой смеси порциями добавляли NaHCO₃ (38 ммоль) в течение ~20 мин и неплотно закрывали стакан крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов (если перемешивание с помощью магнитного якоря было невозможно, вместо нее можно было использовать стеклянную палочку или можно было добавить дополнительный объем метанола) и оставляли на ночь (контроль ТСХ в большинстве случаев бесполезен, так как альдегид и продукт имеют несущественную разницу R_f). Реакционную смесь декантировали, осадок дважды промывали этилацетатом, жидкости объединяли и упаривали в вакууме, остаток растворяли в 12 мл хлористого метилена, промывали водой (6 мл), сушили MgSO₄, фильтровали, растворитель упаривали в вакууме с получением N-метильных оснований Шиффа в виде кристаллов или масел. Дальнейшая очистка не требовалась (чистота 100-95%).

N-метил-фенилметиленамин **5a**

Загрузка производилась на 85 ммоль; условия реакции – ночь, затем 40 °С, 2ч, Желтое масло (9.7 г, 96 %); Т.кип. 99–100 °С (25 Торр)[230], ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.34 (q, J = 1.6 Гц, 1H, CH=N), 7.75 – 7.69 (м, 2H, H-3, 5), 7.49 – 7.40 (м, 3H, H-2, 4, 6), 3.43 (д, J = 1.6 Гц, 3H, NMe).

N-метил-4-нитрофенилметиленамин 5d

Желтые кристаллы (2.46 г, 100 %); Т.пл. 106–108 °С (лит.[231] Т.пл. 104–106 °С), ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.51 (кв, *J* = 1.6 Гц, 1Н, СН=N), 8.29 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, Н-3, 5), 7.98 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, Н-2, 6), 3.51 (д, *J* = 1.7 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-4-метокси-3-нитрофенилметиленамин 5e

Желтые кристаллы (2.62 г, 90 %); Т.пл. 76–80 °С (лит.[232] Т.пл. 101–102 °С), ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.34 (кв, *J* = 1.4 Гц, 1Н, СН=N), 8.18 (д, *J* = 2.1 Гц, 1Н, Н-1), 7.99 (дд, *J* = 8.7, 2.1 Гц, 1Н, Н-6), 7.43 (д, *J* = 8.8 Гц, 1Н, Н-5), 3.96 (с, 3Н, OMe), 3.42 (д, *J* = 1.4 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-4-гидроксифенилметиленамин 5f

Загрузка производилась на 2.5 ммоль альдегида, 10 ммоль метиламина гидрохлорида и 10 ммоль NaHCO₃, поскольку пара-гидрокси группа, возможно, снижает скорость реакции. Желтые кристаллы 115 мг (34 %); Т.пл. 172-174 °С (лит.[233] Т.пл. 178 °С)

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.92 (уш.с, 1Н, OH), 8.19 (кв, *J* = 1.8 Гц, 1Н, СН=N), 7.54 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-2, 6), 6.80 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-3, 5), 3.35 (д, *J* = 1.6 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-4-метоксифенилметиленамин 5g

Желтое масло (2.1 г, 93 %), Спектральные данные согласуются с литературными [234], ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.25 (кв, *J* = 1.8 Гц, 1Н, СН=N), 7.66 (д, *J* = 8.5 Гц, 2Н, Н-2, 6), 6.99 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н, Н-3, 5), 3.79 (с, 3Н, OMe), 3.38 (д, *J* = 1.6 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-4-этоксифенилметиленамин 5h

Загрузка производилась на 33 ммоль; Желтые кристаллы (4.67 г, 86 %); Т.пл. 30–32 °С(лит.[235] Т.пл. 31–32 °С), ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.24 (кв, *J* = 1.8 Гц, 1Н, СН=N), 7.65 (д, *J* = 8.5 Гц, 2Н, Н-2, 6), 6.97 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3, 5), 4.06 (q, *J* = 7.0 Гц, 2Н, OCH₂), 3.38 (д, *J* = 1.1 Гц, 3Н, NMe), 1.33 (т, *J* = 7.0 Гц, 3Н, CH₂-CH₃); ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆, АРТ) δ 161.7 (+, С=N), 160.75 (-, С-4), 129.64 (+, 2С, С-2, 6), 129.32 (-, С-1), 114.81 (+, 2С, С-3, 5), 63.59 (-, OCH₂), 47.79 (+, NMe), 14.98 (+, CH₂-CH₃).

N-метил-3,4-диметоксифенилметиленамин 5i

Условия реакции были – ночь, затем 30 °С, 2 ч, Светлые кристаллы (2.34 г, 87 %) Т.пл. 45–47 °С (лит.[236] Т.пл. 55–57 °С), ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.23 (кв, *J* = 1.1 Гц, 1Н, СН=N), 7.35 (д, *J* = 1.8 Гц, 1Н, Н-2), 7.18 (дд, *J* = 7.6, 1.9 Гц, 1Н, Н-6), 7.00 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, Н-5), 3.79 (с, 3Н, ОМе), 3.78 (с, 3Н, ОМе), 3.39 (д, *J* = 1.4 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-3,4,5-триметоксифенилметиленамин 5j

Загрузка реакции составляла 5 ммоль; Желтое масло (0.89 г, 85 %); Т.пл. 117–128 °С (0.2 Торр)[237], ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.26 (кв, *J* = 1.8 Гц, 1Н, СН=N), 7.06 (с, 2Н, Н-2, 6), 3.82 (с, 6Н, 2×ОМе), 3.71 (с, 3Н, ОМе), 3.42 (д, *J* = 1.5 Гц, 3Н, NMe).

N-метил-2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенилметиленамин 5k

Белые кристаллы (3.01г, 90%) Т.пл 82–84 °С, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.47 (кв, *J* = 1.9 Гц, 1Н, СН=N), 7.10 (с, 1Н, Н-6), 6.09 (с, 2Н, ОСН₂О), 3.89 (с, 3Н, ОМе), 3.80 (с, 3Н, ОМе), 3.42 (д, *J* = 1.6 Гц, 3Н, NMe), ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО -*d*₆) δ 156.27 (СН=N), 139.52, 138.82, 138.44, 138.00 (С 2,3,4,5 Ar), 121.66 (С1 Ar), 104.05, 102.29 (СН Ar, ОСН₂О), 60.61, 56.16 (2хОМе), 47.66 (NMe)

N-метил-2,3-диметокси-4,5-метилендиоксифенилметиленамин 5n

Белые кристаллы (2.51 г, 75%); Т.пл 52–54 °С, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.44 (кв, *J* = 1.9 Гц, 1Н, СН=N), 7.98 (с, 1Н, Н-6), 6.05 (с, 2Н, ОСН₂О), 3.96 (с, 3Н, ОМе), 3.76 (с, 3Н, ОМе), 3.42 (д, *J* = 1.6 Гц, 3Н, NMe), ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 156.77 (СН=N), 147.62, 145.02, 139.85, 136.82 (С 2,3,4,5 Ar), 122.53 (С1 Ar), 101.92, 98.15 (СН Ar, ОСН₂О), 62.18, 59.90 (2 х ОМе), 47.74 (NMe).

N-метил-3,5-диметокси-4-гидроксифенилметиленамин 5o

Загрузка реакции производилась на 5.5 ммоль альдегида, 22 ммоль гидрохлорида метиламина и 22 ммоль NaHCO₃, поскольку пара-гидрокси группа, предположительно, может снижать скорость реакции; Желтые кристаллы (0.84 г, 78 %) Т.пл. 105–107 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.81 (уш.с, 1Н, ОН), 8.17 (с, 1Н, СН=N), 6.99 (с, 2Н, Н-2, 6), 3.78 (с, 6Н, 2 × ОМе), 3.37 (с, 3Н, NMe).

N-метил-3-метоксифенилметиленамин 5p

Желтое масло (1.99 г, 89 %); Т.кип. 128 °С (26 Торр)[236], ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.31 (кв, $J = 2.0$ Гц, 1H, CH=N), 7.35 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-5), 7.31 – 7.25 (м, 2H, H-2, 4), 7.02 (дд, $J = 8.2, 2.6$ Гц, 1H, H-6), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.43 (д, $J = 1.8$ Гц, 3H, NMe).

N-метил-2-метоксифенилметиленамин 5q

Желтое масло (2.22 г, 99 %); Т.кип. 131–134 °С[235] (20 Торр), ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (кв, $J = 1.3$ Гц, 1H, CH=N), 7.80 (дд, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H, H-6), 7.43 (тд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H, H-4), 7.09 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-3), 6.97 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.42 (д, $J = 1.7$ Гц, 3H, NMe).

N-метил-3-нитрофенилметиленамин 5r

Желтые кристаллы 2.17 г (88 %); Т.пл. 50–52 °С (лит.[238] Т.пл. 55.1–55.8 °С), ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.52 – 8.48 (м, 2H, CH=N, H-2), 8.28 (дд, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 1H, H-4), 8.15 (дд, $J = 7.9, 1.5$ Гц, 1H, H-6), 7.74 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5), 3.48 (т, $J = 1.6$ Гц, 3H, NMe).

N-метил-2-нитрофенилметиленамин 5s

Желтое масло (2.17 г, 88 %); Т.кип. 92 °С (0.8 Торр)[239], ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.57 (кв, $J = 1.6$ Гц, 1H, CH=N), 8.01 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-3), 7.95 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-6), 7.78 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5), 7.69 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-4), 3.47 (д, $J = 1.3$ Гц, 3H, NMe).

N-метил-(1-метил-пиразол-4-ил)метиленамин 5t

Желтое масло (1.11 г, 60%) (лит.[240] без Т.кип. и данных ЯМР); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.19 (с, 1H, CH=N), 8.01 (с, 1H, H-3), 7.71 (с, 1H, H-5), 3.85 (с, 3H, NMe (Pyr)), 3.39 (с, 3H, NMe).

N-метил-2-тиофенилметиленамин 5u

Рыжее масло (1.61 г, 86%) Т.кип. 48-49 °С[241], ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.46 (с, 1H, CH=N), 7.64 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H, H-5), 7.44 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, H-3), 7.14 (т, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-4), 3.38 (с, 3H, NMe)

Стильбены 6

Метод А Смесь арилнитрометана **3** (12 ммоль), альдегида **1** (13 ммоль), MeOH (4 мл), MeNH₂ × HCl (6 ммоль) и NaHCO₃ (1.56 ммоль) перемешивали при 40 °С в течение 4–6 ч (ТСХ). контроль. Метанол упаривали и к смеси добавляли хлористый метилен (40 мл). Раствор промывали водой (2 x 10 мл), сушили над MgSO₄, затем удаляли растворитель и растирали остаток с минимальным количеством MeOH. Кристаллы продукта отфильтровывали, промывали охлажденным метанолом и сушили на воздухе.

Метод В К смеси арилнитрометана **3** (12 ммоль) и метильного основания Шиффа **5** соответствующего альдегида (13,2 ммоль) в ацетонитриле (6,22 мл) по каплям добавляли уксусную кислоту (48 ммоль, 2,88 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества упаривали, сырой продукт разбавляли 20 мл хлористого метилена, промывали водой, органический слой сушили над MgSO₄, органический растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали с небольшим количеством горячего метанола и охлаждали. Полученные желтые кристаллы отфильтровывали, промывали охлажденным метанолом и сушили на воздухе, получая 1,2-диарил-1-нитроэтилены **6** в виде желтых кристаллов.

Атомы водорода и углерода в кольце Ar2 обозначены апострофом в ЯМР-анализе

E-2-(4-метокси-3-нитрофенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6a**

Желтые кристаллы (метод А 0.756 г, 21 %, метод В 2.66 г, 74 %); Т.пл. 162–166 °С; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (с, 1H, HC=), 7.56–7.51 (м, 4H, H-2', H-3,4,5), 7.33 (дд, *J* = 7.5, 1.7 Гц, 2H, H-2,6), 7.26 (дд, *J* = 8.7, 2.4 Гц, 1H, H-6'), 6.95 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, H-5'), 3.93 (с, 3H, OMe); ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 154.2, 149.8, 139.5, 136.4, 132.0, 130.5, 130.3 (2C), 129.7, 129.6 (2C), 128.0, 123.6, 113.7, 56.7; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₅H₁₆N₃O₅ 318.1084; Найдено 318.1093; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅Na 323.0638; Найдено 323.0646; [M+K]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅K 339.0378; Найдено 339.0382.

E-2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6b**

Желтые кристаллы (метод В 2.1 г, 65%) Т.пл. 155-157 °С (лит.[191] Т.пл. 159 °С), ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.44 (с, 1Н, СН=), 8.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3',5'), 7.33 (м, 3Н, Н-2',6',4), 7.43 (м, 4Н, Н-2,3,5,6).

E-2-(4-этоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6d**

Желтые кристаллы (метод В 2.10 г 65 %); Т.пл. 147–149 °С (лит.[242] Т.пл. 145 °С), ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (с, 1Н, СН=), 7.49 (м, 3Н, Н-2, 4, 6), 7.33 (м, 2Н, Н-3, 5), 7.02 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-2',6'), 6.72 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-3',5'), 3.99 (q, *J* = 7.0 Гц, 2Н, ОСН₂), 1.38 (т, *J* = 7.0 Гц, 3Н, СН₃); ¹³С ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 161.2, 147.3, 135.1, 133.2 (2С), 131.1, 130.6 (2С), 129.9, 129.3 (2С), 123.4, 114.8 (2С), 63.7, 14.6.

E-2-(4-метоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6e**

Желтые кристаллы (метод А 1.042 г, 34 %, метод В 2.26 г, 74 %); Т.пл. 147–149 °С (лит.[243] Т.пл. 147–149 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.32 (с, 1Н, НС=), 7.57 – 7.52 (м, 3Н, Н-3, 4, 5), 7.42 – 7.37 (м, 2Н, Н-2, 6), 7.12 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, Н-2',4'), 6.86 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, Н-3',5'), 3.74 (с, 3Н, ОМе).

E-2-(3-метоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6f**

Желтые кристаллы (метод В 1.9 г, 61 %); Т.пл. 77– 80 °С (лит.[244] Т.пл. 80–80.5 °С);

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.19 (с, 1Н, НС=), 7.51 – 7.46 (м, 3Н, Н-3,4,5), 7.36 – 7.33 (м, 2Н, Н-2,6), 7.15 (т, *J* = 8.0 Гц, 1Н, Н-5'), 6.85 (дд, *J* = 8.3, 2.6 Гц, 1Н, Н-6'), 6.78 (дд, *J* = 7.6, 1.4 Гц, 1Н, Н-4'), 6.51 (т, *J* = 2.1 Гц, 1Н, Н-2'), 3.48 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 159.4, 149.6, 134.7, 132.3, 130.6 (2С), 130.0, 129.7, 129.2 (2С), 124.4, 117.7, 117.6, 114.7, 54.8.

E-2-(2-метоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6g**

Желтые кристаллы (метод В 2.14 г, 70 %); Т.пл. 116-118 °С (лит.[171] Т.пл. 115–116 °С); ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.61 (с, 1Н, СН=), 7.46 – 7.41 (м, 3Н, Н-3,4,5), 7.31 (д, *J* = 7.5 Гц, 2Н, Н-2,6), 7.27 (тд, *J* = 8.0, 1.7 Гц, 1Н, Н-5'), 6.88 (д, *J* = 8.3 Гц, 1Н, Н-3'), 6.69 (дд, *J* = 7.9, 1.7 Гц, 1Н, Н-6'), 6.62 (т, *J* = 7.6 Гц, 1Н, Н-4), 3.89 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 159.6, 150.2, 132.9, 131.7, 131.3 (2С), 131.1, 130.5, 130.4, 129.7 (2С), 129.1, 121.0, 111.6, 56.4.

E-2-(3,4-диметоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6h**

Желтые кристаллы (метод А 1.096 г, 32 %, метод В 3.184 г, 93 %); Т.пл. 100–102 °С (лит.[245] Т.пл. 109 °С); ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (с, 1Н, НС=), 7.54 – 7.49 (м, 3Н, Н-3,4,5), 7.37 (д, *J* = 6.9 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.94 (дд, *J* = 8.3, 2.1 Гц, 1Н, Н-6'), 6.78 (д, *J* = 8.4 Гц, 1Н, Н-5'), 6.39 (д, *J* = 2.1 Гц, 1Н, Н-2'), 3.86 (с, 3Н, ОМе), 3.39 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 151.6, 148.7, 147.3, 135.3, 131.3, 130.9 (2С), 129.9, 129.4 (2С), 127.2, 123.8, 112.1, 110.8, 55.9, 55.1.

E-2-(3,4,5-триметоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6i**

Желтые кристаллы (метод А, 2.57 г, 68%); Т.пл. 148-150 °С (лит.[246] 147 °С); R_f = 0.31 (бензол); ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.19 (1Н, с, НС=), 7.53 (3Н, м, Н-2,4,6), 7.39 (2Н, м, Н-3,5), 6.36 (2Н, с, Н-2',6'), 3.85 (3Н, с, ОМе), 3.57 (6Н, с, 2xОМе).

E-2-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **E-6k**

Желтые кристаллы (метод А 2.608 г, 66 %; метод В 3.08 г, 78 %), Т.пл. 142–144 °С (лит.[243]Т.пл. 142–144 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.44 (с, 1Н, НС=), 7.58 – 7.52 (м, 3Н, Н-3,4,5), 7.42 (дд, *J* = 7.6, 1.8 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.08 (с, 2Н, ОСН₂О), 5.84 (с, 1Н, Н-6'), 3.96 (с, 3Н, ОМе), 3.17 (с, 3Н, ОМе); ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.60 (с, 1Н, НС=), 7.53 – 7.47 (м, 3Н, Н-3,4,5), 7.37 (дд, *J* = 7.5, 2.0 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.02 (с, 2Н, ОСН₂О), 5.91 (с, 1Н, Н-6'), 4.05 (с, 3Н, ОМе), 3.25 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 147.8, 139.9, 138.6, 138.5, 138.2, 131.1, 130.7 (2С), 129.9, 129.4 (2С), 128.6, 116.0, 108.2, 102.7, 60.6, 55.3.

Z-2-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **Z-6k**

Был получен УФ-облучением раствора, содержащего 0.13 ммоль **E-6k** в CCl₄ (5 мл) в пенициллиновом пузырьке в течение 14 ч (контроль ТСХ не показывает полной конверсии). Полученную реакционную смесь концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали колоночной хроматографией с градиентным элюированием смесью гексан-гексан-этилацетат. R_f = 0,48 в смеси гексан-этилацетат 10:1; разница между **E-6k** и **Z-6k** составляет R_f ~ 0,1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.45 (м, 5Н, Ph), 7.02 (с, 1Н, НС=), 6.56 (с, 1Н, Н-6'), 6.03 (с, 2Н, ОСН₂О), 3.97 (с, 3Н, ОМе), 3.85 (с, 3Н, ОМе).

E-2-(2,3-диметокси-4,5-метилендиоксифенил)-1-фенил-1-нитроэтилен **6l**

Желтые кристаллы (метод А 1.8 г, 47 %; метод В 3.56 г, 93 %); Т.пл. 137–138 °С (лит. Т.пл. 137–138 °С [171]); ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.53 (с, 1Н, НС=), 7.48 (м, 3Н, Ph), 7.30 (м, 2Н, Ph), 5.85 (с, 2Н, ОСН₂O), 5.75 (с, 1Н, Н-6'), 4.01 (с, 3Н, OMe), 3.92 (с, 3Н, OMe)

E-1-(4-этоксифенил)-2-фенил-1-нитроэтилен **6m**

Желтые кристаллы (метод В 2.55 г, 79 %); Т.пл. 98–100 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (с, 1Н, НС=), 7.31 (т, *J* = 7.3 Гц, 1Н, Н-4'), 7.27 – 7.22 (м, 4Н, Н-3', 5', 2, 6), 7.13 (д, *J* = 7.3 Гц, 2Н, Н-2', 6'), 6.97 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3,5), 4.09 (q, *J* = 7.0 Гц, 2Н, ОСН₂), 1.46 (т, *J* = 7.0 Гц, 3Н, СН₃); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 160.3, 149.8, 134.3, 132.1 (2С), 131.6, 131.1 (2С), 130.6, 128.7 (2С), 122.3, 115.2 (2С), 63.7, 14.8; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Расч. для C₁₆H₁₆NO₃ 270.1125; Найдено 270.1134; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₆H₁₅NO₃Na 292.0944; Найдено 292.0949; [M+K]⁺ Расч. для C₁₆H₁₅NO₃K 308.0684; Найдено 308.0685.

1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1-нитроэтилен **6n**

Желтые кристаллы (метод А 0.980 г, 32 %, метод В 2.236 г, 73 %); Т.пл. 102–103 °С (лит. Т.пл. 100-102 °С [174]); ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (с, 1Н, НС=), 7.31 (т, *J* = 7.3 Гц, 1Н, Н-4'), 7.26 – 7.21 (м, 4Н, Н-2', 3', 5', 6'), 7.13 (д, *J* = 7.3 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.99 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.87 (с, 3Н, OMe); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 160.8, 149.7, 134.3, 132.1 (2С), 131.5, 131.1 (2С), 130.6, 128.7 (2С), 122.5, 114.7 (2С), 55.3; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₅H₁₇N₂O₃ 273.1234; Найдено 273.1240; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₅H₁₃NO₃Na 278.0788; Найдено 278.0785

E-1-(4-метоксифенил)-2-(4-нитрофенил)-1-нитроэтилен **6o**

Желтые кристаллы (метод А 2.054 г, 57 %, метод В 2.378 г, 66 %); Т.пл. (1) 127–129 °С, (2) 142–143 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.13 (с, 1Н, НС=), 8.09 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н, Н-3', 5'), 7.30 (д, *J* = 8.4 Гц, 2Н, Н-2', 6'), 7.23 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.99 (д, *J* = 8.0 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.88 (с, 3Н, OMe); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 161.3, 152.6, 148.1, 138.1, 132.0 (2С), 131.3 (2С), 130.9, 123.7 (2С), 121.0, 114.9 (2С), 77.2, 77.0, 76.7, 55.4; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅ 323.0638; Найдено 323.0647.

E-1-(4-метоксифенил)-2-(3-нитрофенил)-1-нитроэтилен **6p**

Желтые кристаллы (метод В 1.946 г, 54 %); Т.пл. 160–166 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.17 – 8.14 (м, 2Н, Н-2',5'), 8.00 (с, 1Н, НС=), 7.45 – 7.41 (м, 2Н, Н-4',6'), 7.25 (д, *J* = 8.4 Гц, 2Н, 2,6), 7.01 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.88 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 161.4, 152.1, 148.3, 136.0, 133.4, 131.9 (2С), 131.2, 129.7, 125.4, 124.7, 121.1, 115.0 (2С), 55.5; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅Na 323.0638; Найдено 323.0632.

E-1-(4-метоксифенил)-2-(2-нитрофенил)-1-нитроэтилен **6q**

Желтые кристаллы (метод В 2.23 г, 62 %); Т.пл. 82–85 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.37 (с, 1Н, НС=), 8.14 (д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, Н-3'), 7.47 (т, *J* = 7.7 Гц, 1Н, Н-5'), 7.41 (т, *J* = 7.7 Гц, 1Н, Н-4'), 7.14 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н, Н-2,6), 7.03 (д, *J* = 7.6 Гц, 1Н, Н-6'), 6.83 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н, Н-3,5), 3.79 (с, 3Н, ОМе); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 160.8, 151.8, 148.1, 133.5, 132.3 (2С), 131.6, 130.8, 130.0, 128.8, 124.9, 120.8, 114.1 (2С), 55.3; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅Na 323.0638; Найдено 323.0635; [M+K]⁺ Расч. для C₁₅H₁₂N₂O₅K 339.0378; Найдено 339.0375

E-1-(4-метоксифенил)-2-(1-метил-пиразол-4-ил)нитроэтилен **6r**

Желтые кристаллы (метод А 1.369 г, 44 %; метод В 2.33 г, 75 %); Т.пл. 151–153 °С (лит.[247] Т.пл. 151–153 °С); ¹Н ЯМР (500 Гц, CDCl₃) δ 8.15 (1Н, с, СН=), 7.25 (2Н, д, *J* = 8.5 Гц, Н-2,6), 7.14 (1Н, с, Н-3'), 7.04 (2Н, д, *J* = 8.5 Гц, Н-3,5), 6.98 (1Н, с, Н-4'), 3.92 (3Н, с, ОМе), 3.82 (3Н, с, N-Me); ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 160.2, 145.3, 140.0, 134.0, 131.6 (2С), 127.6, 123.1, 114.7 (2С), 114.0, 55.2, 38.75.

E-1-(4-метоксифенил)-2-(2-тиофенил)-1-нитроэтилен **6s**

Желтые кристаллы (метод А 1.975 г, 63 %; метод В 2.32 г, 74 %); Т.пл. 145–147 °С (лит.[243] Т.пл. 145–147 °С); ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.48 (1Н, с, СН=), 7.39 (1Н, д, *J* = 5.0 Гц, Н-5'), 7.36 (1Н, д, *J* = 3.5 Гц, Н-3'), 7.28 (2Н, д, *J* = 8.5 Гц, Н-2,6), 7.06 (2Н, д, *J* = 8.5 Гц, Н-3,5), 7.01 (1Н, т, *J* = 4.5 Гц, Н-4'), 3.91 (3Н, с, ОМе);

E-1-(4-метоксифенил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)-1-нитроэтилен **6t**

Желтые кристаллы (метод А 1.865 г, 45 %, метод В 2.942 г, 71 %); Т.пл. 136–138 °С (лит.[243] Т.пл. 136–138 °С); *R_f* = 0.48 (бензол). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (с, 1Н, СН=), 7.29 (д, *J* = 8.5 Гц, 2Н, Н-2,6), 7.02 (д, *J* = 8.5 Гц, 2Н, Н-3,5), 6.40 (с, 2Н, Н-2',6'), 3.86 (с, 3Н, ОМе), 3.84 (с, 3Н, ОМе), 3.61 (с, 6Н, 2 × ОМе); ¹³С ЯМР (126

МГц, CDCl_3) δ 160.5, 152.6 (2С), 148.3, 139.8, 134.7, 132.3 (2С), 126.4, 122.7, 114.8 (2С), 109.0 (2С), 60.2, 55.5 (2С), 55.4.

E-1-(4-бромфенил)-2-(4-метоксифенил)-1-нитроэтилен **бу**

Желтые кристаллы (метод В 3.088 г, 77 %); Т.пл. 107–110 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.24 (с, 1H, HC=), 7.63 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-2,6), 7.21 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-3,5), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3',5'), 3.79 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 162.0, 146.2, 135.6, 133.2 (2С), 132.6 (2С), 132.4 (2С), 130.0, 124.4, 123.2, 114.5 (2С), 55.4; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ 334.0073, 336.0053; Найдено 334.0068, 336.0052.

2-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-1-нитроэтилен **бv**

Желтые кристаллы (метод А 0.808 г, 18 %, метод В (бутильное основание Шиффа **23** было использовано) 1.168 г, 26 %); Т.пл. 139–141 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.66 (с, 1H, CH=), 8.36 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3,5), 7.58 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-2,6), 6.04 (с, 2H, OCH_2O), 5.82 (с, 1H, H-6'), 4.05 (с, 3H, OMe), 3.33 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, АРТ) δ 148.5 (+), 146.1(+), 140.7 (+), 139.0 (+), 138.6 (+), 138.1 (+), 133.0 (-), 131.0 (-), 124.6 (-), 115.9 (+), 109.0 (-), 103.2 (+), 60.9 (-), 56.0 (-); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ 397.0642; Найдено 397.0654.

1-(4-метокси-3-нитрофенил)-2-(4-метоксифенил)-1-нитроэтилен **бw**

Желтые кристаллы (метод В 1.982 г, 50 %); Т.пл. 114–117 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.28 (с, 1H, HC=), 7.85 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-2), 7.52 (дд, $J = 8.7, 2.2$ Гц, 1H, H-6), 7.22 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H-5), 7.09 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.80 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3',5'), 4.05 (с, 3H, OMe), 3.80 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 162.2, 153.8, 144.6, 139.9, 136.8, 136.3, 133.2 (2С), 128.3, 123.1, 122.9, 114.6 (2С), 114.3, 56.7, 55.4; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6$ 331.0925; Найдено 331.0920; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6$ 348.1190; Найдено 348.1183; $[\text{M}+\text{K}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}$ 369.0483; Найдено 369.0475.

1-(3,4,5-триметоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-1-нитроэтилен **бx**

Желтые кристаллы (метод В 3.067 г, 75 %); Т.пл. 142–146 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (с, 1H, HC=), 7.09 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3',5'), 6.54 (с, 2H, H-2,6), 3.94 (с, 3H, OMe), 3.81 (с, 6H, $2 \times \text{OMe}$), 3.80 (с, 3H,

OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 161.9, 154.1 (2C), 147.2, 139.3, 134.9, 133.4 (2C), 126.2, 123.5, 114.4 (2C), 107.5 (2C), 61.0, 56.3 (2C), 55.4; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ 346.1285; Найдено 346.1277; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ 368.1105; Найдено 368.1098.

Соли пиридина **7**

Пиридин (20-40 ммоль) и соответствующий хлорацетамид (10 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 40 мин, по возможности пиридин упаривали на роторном испарителе затем осадок отфильтровывали и промывали MeCN, кристаллы сушили на воздухе.

1-(2-амино-2-оксоэтил)пиридиний хлорид **7a**

Сероватые кристаллы (15.4г, 92.2%), Т.пл.= $205-207^\circ\text{C}$ (разл.), (лит.Т.пл.= $207-209^\circ\text{C}$ [248]). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц) δ 9.05 (2H, д, $J = 7.6$ Гц, Py: H-2,6), 8.68 (1H, т, $J = 7.7$ Гц, Py: H4), 8.32 (1H, с, CONH $_2$), 8.18 (2H, т, $J = 7.1$ Гц, Py: H-3,5), 7.7 (1H, с, CONH $_2$), 5.52 (2H, с, CH $_2$).

1-(2-(этиламино)-2-оксоэтил)пиридиний хлорид **7b**

Фиолетовые кристаллы (1.72 г, 86%), Т.пл. $180-185^\circ\text{C}$ (лит.[241] Т.пл. $177-179^\circ\text{C}$); ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.03 (д, $J = 6.2$ Гц, 2H, H-2,6-Py), 8.95 (1H, br.c, CONH), 8.65 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-4-Py), 8.17 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H, H-3,5-Py), 5.49 (с, 2H, CH $_2$ CO), 3.15 (м, $J = 6.6$ Гц, 2H, CH $_2$ CH $_3$), 1.07 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH $_2$ CH $_3$).

1-(2-(3,4-метилendioксибензиламино)-2-оксоэтил)пиридиний хлорид **7c**

Бежевые кристаллы (2.6 г, 85%), Т.пл. $198-202^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.62 (с, 1H, NH), 9.12 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H, H-2,6-Py), 8.67 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-4-Py), 8.20 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H, H-3,5-Py), 6.93 (с, 1H, H-2-Ar), 6.85 (д, $J = 7.8$ Гц, H-6-Ar), 6.80 (д, $J = 7.8$ Гц, H-5-Ar), 6.00 (с, 2H, OCH $_2$ O), 5.57 (с, 2H, CH $_2$ Ar), 4.27 (д, $J = 5.4$ Гц, 2H, CH $_2$ NH); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 164.3 (CO), 147.2 (C-4-Ar), 146.2 (2C, C-2,6-Py), 146.1 (C-3-Ar), 145.9 (C-4-Py), 132.3 (C-1-Ar), 127.4 (2C, C-3,5-Py), 120.6 (C-6-Ar), 108.0 (C-2-Ar), 107.9 (C-5-Ar), 100.8 (OCH $_2$ O), 61.3 (CH $_2$ CO), 42.2 (NHCH $_2$); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 271.1077; Найдено 271.1071.

1-(2-(3,4-диметоксифенилэтил)амино-2-оксоэтил)пиридиный хлорид **7d**

Темные кристаллы (3.33 г, 99%), Т.пл. 95–98 °С; ¹Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.23 (1H, br.c, CONH), 9.05 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H, H-2,6-Py), 8.67 (т, *J* = 5.4 Гц, 1H, H-4-Py), 8.19 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, H-3,5-Py), 6.87-6.85 (м, 2H, H-2,6-Ar), 6.75 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H-5-Ar), 5.55 (с, 2H, CH₂-Py), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.34 (q, *J* = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 2.71 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, CH₂); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 164.2 (CO), 148.7 (C-4-Ar), 147.3 (C-3-Ar), 146.2 (2C, C-2,6-Py), 146.1 (C-4-Py), 131.6 (C-1-Ar), 127.5 (2C, C-3,5-Py), 120.5 (C-6-Ar), 112.7 (C-2-Ar), 112.0 (C-5-Ar), 61.6 (CH₂CO), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 41.0 (CH₂NH), 34.5 (CH₂Ar); HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Расч. для C₁₇H₂₁N₂O₃ 301.1547; Найдено 301.1552.

1-(2-((4-бромифенил)амино)-2-оксоэтил)пиридиный хлорид **7e**

Бежевые кристаллы (2.33г, 89%) Т.пл. 235-236°С (Лит.Т.пл. 235-237°С[249]) ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300.13 МГц) δ 11.45 (1H, с, NH), 9.10 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, Py: H-2,6), 8.71 (1H, т, *J* = 8.1 Гц, Py: H-4), 8.21 (2H, д, *J* = 8.1 Гц, Py: H-3,5), 7.67 (2H, д, *J* = 7.5 Гц, Ph: H-2,6), 7.57 (2H, д, *J* = 7.5 Гц, Ph: H-3,5), 5.74 (2H, с, CH₂).

1-(2-(4-(хлордифторметокси)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиридиный хлорид **7f**

Бежевые кристаллы (2.7 г, 77.5%), Т.пл. 215–217 °С; ¹Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.84 (с, 1H, NHCO), 9.17 (д, *J* = 6.1 Гц, 2H, Py:H-2,6), 8.71 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, Py: H-4), 8.23 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, Py: H-3,5), 7.81 (д, *J* = 9.1 Гц, 2H, Ar: H-2,6), 7.35 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar: H-3,5), 5.84 (с, 2H, CH₂); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 163.5 (CO), 146.4 (2C, Py: C-2,6), 146.2 (Py: C-4), 145.0 (Ar: C-4), 137.6 (Ar: C-1), 127.5 (2C, Py: C-3,5), 124.9 (т, *J* = 286.7 Гц, OCF₂Cl), 122.0 (2C, Ar: C-2,6), 120.5 (2C, Ar: C-3,5), 62.1 (CH₂); HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Расч. для C₁₄H₁₂ ClF₂N₂O₂ 313.0550; Найдено 313.0545.

1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридиный хлорид **7g**

Белые кристаллы (8.46 г, 92%). Т.пл. 70 °С ¹Н ЯМР (300,13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.16 (м, 2H, Py: H-2,6), 8.73 (т, *J*=7.8 Гц, 1H, Py: H-4), 8.26 (т, *J*=7.0 Гц, 2H, Py: H-3,5), 5.80 (с, 2H, CH₂N), 4.25 (q, *J*= 6.9 Гц, 2H, CH₂-CH₃), 1.27 (т, *J*= 6.9 Гц, 3H, CH₂-CH₃)

1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридиный бромид **7h**

Белые кристаллы (8.46 г, 92%). Т.пл. 130-132 °С (Лит. Т.пл. 134-136 °С[250]) ¹Н ЯМР (300,13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.1 (д, *J* = 6.1 Гц, 2Н, Р_у: Н-2,6), 8,75 (т, *J*=7.8 Гц, 1Н, Р_у: Н-4), 8.25 (т, *J*=7.0 Гц, 2Н, Р_у: Н-3,5), 5.70 (с, 2Н, СН₂Н), 4.30 (q, *J*= 6.9 Гц, 2Н, СН₂-СН₃), 1.30 (т, *J*= 6.9 Гц, 3Н, СН₂-СН₃)

4,5-Дигидроизоксазол-N-оксиды **8**

Нитростильбены **6** (1.5 ммоль) растворяли в 10 мл метанола (в случае использования **7h** - ацетонитрила) при необходимости при нагревании. Затем добавляли соль пиридиния **7** (3 ммоль) и после этого добавляли триэтиламин (4,35 ммоль) при перемешивании при 50 °С (в отдельных случаях указана иная температура и время реакции). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч (контроль ТСХ). После завершения реакции растворитель упаривали в вакууме, продукт промывали водой и экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракты сушили сульфатом магния и растворитель упаривали в вакууме, получая 4,5-дигидроизоксазол-N-оксиды **8**.

4-(4-Метоксифенил)-5-карбамоил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ea**

Белые кристаллы (290мг, 61%), Т.пл. 195–198 °С очищали колоночной хроматографией (градиент бензол бензол–этил ацетат 1:1); *R*_f = 0.6 (бензол–этил ацетат 1:1); ¹Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.91 (д, *J* = 7.6 Гц, 2Н, Н-2,6), 7.86 (с, 1Н, NH), 7.65 (с, 1Н, NH), 7.40 (т, *J*=7.1 Гц, 2Н, Н-3,5), 7.35 (т, *J* = 7.0, 1Н, Н-4), 7.31 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-2',6'), 6.93 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-3',5'), 5.27 (д, *J* = 2.6 Гц, 1Н, Н-4-iso), 4.82 (д, *J* = 2.6 Гц, 1Н, Н-5-iso), 3.71 (с, 3Н, ОСН₃); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 170.3 (CONH₂), 159.0 (С-4'), 131.2 (С-1'), 129.5 (С-4), 128.8 (2С, С-2,6), 128.6 (2С, С-2',6'), 126.6 (2С, С-3,5), 125.6 (С-1), 115.7 (С-3-iso), 114.6 (2С, С-3',5'), 79.4 (С-5-iso), 55.2 (С-4-iso), 52.1 (ОСН₃); IR (KBr) ν = 3458, 3144, 1697, 1614, 1512, 1252, 1178 cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Расч. для C₁₇H₁₇N₂O₄ 313.1183; Найдено 313.1184; [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₇H₂₀N₃O₄ 330.1448; Найдено 330.1445; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₇H₁₆N₂O₄Na 335.1002; Найдено 335.0998; [M+K]⁺ Расч. для C₁₇H₁₆N₂O₄K 351.0742; Найдено 351.0737.

4-(3,4-диметоксифенил)-5-карбамоил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ha**
 Белые кристаллы (280 мг, 55%), Т.пл. 195–198 °С; $R_f = 0.3$ (бензол–этил ацетат 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.92 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H-2,6), 7.85 (с, 1H, NH), 7.64 (с, 1H, NH), 7.41 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, H-3,5), 7.36 (т, $J = 4.4$, 1H, H-4), 7.03 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-2'), 6.92 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-5'), 6.84 (дд, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H, H-6'), 5.24 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H-4-iso), 4.85 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H-5-iso), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 170.1 (CONH), 149.0 (C-4'), 148.4 (C-3'), 131.4 (C-1'), 129.4 (C-4), 128.6 (2C, C-2,6), 126.4 (2C, C-3,5), 125.6 (C-1), 119.2 (C-5'), 115.5 (C-3-iso), 112.1 (C-2'), 111.1 (C-6'), 79.2 (C-5-iso), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 52.3 (C-4-iso); IR (KBr) $\nu = 3430, 2937, 1685, 1615, 1517, 1261, 1143$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M+H]⁺ Расч. для C₁₈H₁₉N₂O₅ 343.1288; Найдено 343.1291; [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₈H₂₂N₃O₅ 360.1554; Найдено 360.1550; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₈H₁₈N₂O₅Na 365.1108; Найдено 365.1103; [M+K]⁺ Расч. для C₁₈H₁₈N₂O₅K 381.0847; Найдено 381.0844;

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-5-карбамоил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ka**

Светлые кристаллы (430 мг, 75%), Т.пл. 98–101 °С; $R_f = 0.25$ (hexane–этил ацетат 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.86 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H-2,6), 7.83 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H, NH), 7.42 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, H-3,5), 7.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4), 6.57 (с, 1H, H-6'), 6.03 (br.с, 2H, OCH₂O), 5.36 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-4 iso), 4.82 (д, $J = 4.0$, 1H, H-5 iso), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 170.6 (CONH), 139.4 (C-3'), 139.3 (C-5'), 137.0 (C-4'), 136.2 (C-2'), 129.8 (C-4), 129.2 (2C, C-2,6), 126.7 (2C, C-3,5), 126.2 (C-1), 124.5 (C-1'), 115.2 (C-3-iso), 108.4 (C-6'), 102.4 (OCH₂O), 79.0 (C-5-iso), 60.59 (OCH₃), 57.2 (OCH₃), 48.9 (C-4-iso); IR (KBr) $\nu = 3336, 3195, 1678, 1614, 1501, 1450, 1064$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M + H]⁺ Расч. для C₁₉H₁₉N₂O₇ 387.1187; Найдено 387.1193; [M + NH₄]⁺ Расч. для C₁₉H₂₂N₃O₇ 404.1452; Найдено 404.1457; [M + Na]⁺ Расч. для C₁₉H₁₈N₂O₇Na 409.1006; Найдено 409.1014; [M + K]⁺ Расч. для C₁₉H₁₈N₂O₇K 425.0746; Найдено 425.0758.

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-5-этилкарбамоил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8kb**

Светлые кристаллы (220 мг, 35%), Т.пл. 98–101 °С (гептан); $R_f = 0.64$ (бензол–этил ацетат 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.45 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H, NH), 7.85 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.42 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, H-3,5), 7.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4), 6.56 (с, 1H, H-6'), 6.02 (br.c, 2H, OCH₂O), 5.36 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H, H-4-iso), 4.82 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H, H-5-iso), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃) ; ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 167.7 (CONH), 139.0 (C-3'), 138.9 (C-5'), 136.6 (C-4'), 135.8 (C-2'), 129.4 (C-4), 128.8 (2C, C-2,6), 126.3 (2C, C-3,5), 125.8 (C-1), 124.0 (C-1'), 114.8 (C-3-iso), 108.0 (C-6'), 102.1 (OCH₂O), 78.8 (C-5-iso), 60.2 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 48.7 (C-4-iso) ; IR (KBr) $\nu = 3373, 2941, 1679, 1613, 1507, 1457, 1217, 1139, 1068$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M+H]⁺ Расч. для C₂₁H₂₃N₂O₇ 415.1500; Найдено 415.1494; [M+NH₄]⁺ Расч. для C₂₁H₂₆N₃O₇ 432.1765; Найдено 432.1760;

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-5-(3,4-диметоксифенилэтил)карбамоил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8kd**

Условия реакции: 6 эквивалентов триэтиламина, 60 °С, 5.5 ч. Бежевые кристаллы (520 мг, 64%), Т.пл. 65–68 °С; $R_f = 0.64$ (бензол–этил ацетат 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.45 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H, NH), 7.85 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H-2,6), 7.43 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, H-3,5), 7.37 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4), 6.80 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H-2"), 6.72 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-5"), 6.67 (дд, $J = 8.1, 1.8$ Гц, 1H, H-6"), 6.53 (с, 1H, H-6'), 6.01 (br.c, 2H, OCH₂O), 5.30 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-4-iso), 4.84 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-5-iso), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.37 (м, 2H, CH₂N), 2.70 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂Ar) ; ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.3 (CONH), 149.1 (C-4"), 147.7 (C-3"), 139.4 (C-3'), 139.3 (C-5'), 137.0 (C-4'), 136.2 (C-2'), 132.0 (C-1"), 129.8 (C-4), 129.2 (2C, C-2,6), 126.7 (2C, C-3,5), 126.2 (C-1), 124.5 (C-1'), 120.9 (C-6"), 115.2 (C-3-iso), 113.0 (C-5"), 112.2 (C-2"), 108.4 (C-6'), 102.5 (OCH₂O), 79.1 (C-5-iso), 60.6 (OCH₃), 57.3 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 49.0 (C-4-iso), 40.8 (CH₂NH), 34.8 (CH₂Ar) ; IR (KBr) $\nu = 3406, 2936, 1683, 1616, 1515, 1451, 1236, 1140, 1064$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M + H]⁺ Расч. для C₂₉H₃₁N₂O₉ 551.2024; Найдено 551.2015; [M + K]⁺ Расч. для C₂₉H₃₀N₂O₉K 589.1583; Найдено

589.1572; $[M + Na]^+$ Расч. для $C_{29}H_{30}N_2O_9Na$ 573.1841; Найдено 573.1835; $[M + NH_4]^+$ Расч. для $C_{29}H_{34}N_3O_9$ 568.2290; Найдено 589.1572.

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-5-(4-

дифторхлорметоксифенил)карбамоил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8kf**

Бежевые кристаллы (315 мг, 37%), Т.пл. 81–83 °С (бензол); $R_f = 0.55$ (бензол–этил ацетат 10:1); 1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.66 (с, 1H, NH), 7.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.80 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H-2",6"), 7.44 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-3,5), 7.37 (м, 3H, H-4,3",5"), 6.65 (с, 1H, H-6'), 6.03 (br.c, 2H, OCH₂O), 5.52 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-4-iso), 5.07 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-5-iso), 3.81 (с, 3H, OCH₃) 3.74 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , АРТ) 167.4 (+CONH), 145.8 (+C-4"), 139.4 (+C-3'), 139.2 (+C-5'), 137.8 (+C-4'), 137.1 (+C-1"), 136.3 (+C-2'), 129.8 (-C-4), 129.2 (-2C, C-2,6), 126.8 (-2C, C-3,5), 126.2 (+C-1), 125.4 (+т, $^3J = 286.7$ Гц, OCF₂Cl), 124.1 (+C-1'), 122.5 (-2C, C-3",5"), 121.8 (-2C, C-2",6"), 115.0 (+C-3-iso), 108.8 (-C-6'), 102.5 (+OCH₂O), 79.3 (-C-5-iso), 60.5 (-OCH₃), 57.3 (-OCH₃), 49.3 (-C-4-iso); IR (KBr) $\nu = 3392, 2939, 1695, 1618, 1533, 1508, 1200$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Расч. для $C_{26}H_{22}ClF_2N_2O_8$ 563.1027; Найдено 563.1013; $[M + K]^+$ Расч. для $C_{26}H_{21}ClF_2N_2O_8K$ 601.0586; Найдено 601.0567

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-5-(4-бромфенил)карбамоил-

4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ke**

Белые кристаллы (480 мг, 59%), Т.пл. 105–109 °С; $R_f = 0.8$ (бензол–этил ацетат 10:1); 1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.45 (с, 1H, NH), 7.86 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H-2,6), 7.64 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3",5"), 7.52 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-2",6"), 7.42 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, H-3,5), 7.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4), 6.66 (с, 1H, H-6'), 6.01 (br.c, 2H, OCH₂O), 5.50 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-4-iso), 5.03 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-5-iso), 3.82 (с, 3H, OCH₃) 3.74 (3H, с, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 167.2 (CONH), 139.4 (C-3'), 139.2 (C-5'), 137.9 (C-1"), 137.2 (C-4'), 136.3 (C-2'), 132.0 (2C, C-3",5"), 129.8 (C-4), 129.1 (2C, C-2,6), 126.7 (2C, C-3,5), 126.2 (C-1), 124.0 (C-1'), 122.3 (2C, C-2",6"), 116.4 (C-4"), 115.0 (C-3-iso), 108.8 (C-6'), 102.4 (OCH₂O), 79.4 (C-5-iso), 60.5 (OCH₃), 57.3 (OCH₃), 49.1 (C-4-iso); IR (KBr) $\nu = 3394, 2934, 1687, 1618, 1525, 1450, 1397, 1225, 1140, 1064$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Расч. для $C_{25}H_{22}N_2O_7Br$ 541.0605;

Найдено 541.0596; $[M + NH_4]^+$ Расч. для $C_{25}H_{25}N_3O_7Br$ 558.0870; Найдено 558.0861; $[M + Na]^+$ Расч. для $C_{25}H_{21}N_2O_7BrNa$ 563.0424; Найдено 563.0409.

5-карбамоил-3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ta**

Светлые кристаллы (360 мг, 60%), Т.пл. 81–85 °С (бензол); $R_f = 0.75$ (этил ацетат); 1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.90 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 2H, H-2,6), 7.82 (с, 1H, NH), 7.63 (с, 1H, NH), 6.99 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-3,5), 6.68 (с, 2H, H-2',3'), 5.20 (с, 1H, H-4-iso), 4.86 (с, 1H, H-5-iso), 3.74 (с, 9H, 3 \times OCH₃) 3.63 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 170.2 (CONH), 159.8 (C-4), 153.2 (2C, C-3',5'), 137.0 (C-1'), 135.0 (C-4'), 128.2 (2C, C-2,6), 117.8 (C-1), 115.1 (C-3-iso), 114.2 (2C, C-3,5), 104.6 (2C, C-2',6'), 78.8 (C-5-iso), 59.8 (OCH₃), 55.8 (2C, OCH₃), 55.2 (OCH₃), 52.9 (C-4-iso); IR (KBr) $\nu = 3396, 2960, 2939, 2839, 1676, 1609, 1510, 1460, 1260, 1127$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Расч. для $C_{20}H_{23}N_2O_7$ 403.1500; Найдено 403.1488; $[M + Na]^+$ Расч. для $C_{20}H_{22}N_2O_7Na$ 425.1319; Найдено 425.1304; $[M + K]^+$ Расч. для $C_{20}H_{22}N_2O_7K$ 441.1059; Найдено 441.1043.

5-(3,4-метилендиоксифенил)метилкарбамоил-3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8tc**

Светлые кристаллы (410 мг, 51%), Т.пл. 82–85 °С (бензол); $R_f = 0.8$ (бензол–этил ацетат 1:1); 1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.93 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H, NH), 7.90 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-2,6), 6.99 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3,5), 6.86 (с, 1H, H-2"), 6.82 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-6"), 6.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-5"), 6.68 (с, 2H, H-2',6'), 5.95 (с, 2H, OCH₂O), 5.25 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, H-4-iso), 4.96 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, H-5-iso), 4.27 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H, NHCH₂), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 6H, 2 \times OCH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.1 (CONH), 159.9 (C-4), 153.3 (2C, C-3',5'), 147.3 (C-3"), 146.2 (C-4"), 137.1 (C-1'), 135.0 (C-4'), 132.7 (C-1"), 128.4 (2C, C-2,6), 120.6 (C-2"), 117.9 (C-1), 115.2 (C-3-iso), 114.3 (2C, C-3,5), 108.1 (C-5"), 108.0 (C-6"), 104.7 (2C, C-2',6'), 100.9 (OCH₂O), 79.2 (C-5 iso), 60.0 (OCH₃), 56.0 (2C, 2 \times OCH₃), 55.3 (OCH₃), 53.2 (C-4-iso), 42.2 (NHCH₂); IR (KBr) $\nu = 3436, 1686, 1618, 1508, 1459, 1259, 1128$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{28}H_{29}N_2O_9$ 537.1868; Найдено 537.1856; $[M+K]^+$ Расч. для $C_{28}H_{28}N_2O_9K$ 575.1426; Найдено 575.1420.

3-фенил-4-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-
N-оксид **8ah**

Условия реакции: 1 ч, комнатная температура. Желтоватая стеклообразная масса (86%), Т.пл. 137–140 °С; $R_f = 0.63$ (бензол – этилацетат 9:1); ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.99 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-2`), 7.92 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5`), 7.63 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H-6`), 7.44 (м, 3H, H-3,4,5), 7.39 (д, $J = 8.22$ Гц, 2H, H-2,6), 5.58 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, H-4iso), 5.23 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H-5iso), 4.26 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 3.91 (с, 3H, OMe), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6), 168.5 (C=O), 151.97 (C-4`), 139.2 (C-3`), 133.3 (C-2`), 130.7 (C-1), 129.8 (C-4), 128.9 (2C-Ph), 126.6 (2C-Ph), 124.9 (C-1`), 124.2 (C-6`), 115.4 (C-3iso), 114.7 (C-5`), 77.5 (C-5iso), 61.9 (ArOCH₃), 56.8 (COOCH₂), 51.3 (C-4iso), 13.9 (CH₃(Et)).

4-(4-нитрофенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8bh**

Условия реакции: 1 ч, +10 °С, Белые кристаллы (42%) Т.пл. 80 – 82 °С; $R_f = 0.7$ (бензол – этилацетат 10:1); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.27 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3`,5`), 7.89 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H-2,6), 7.69 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-2`,6`), 7.51 – 7.28 (м, 3H, H-3, 4, 5), 5.70 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H-4 iso), 5.25 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-5iso), 4.28 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.38, 147.45, 145.94, 129.90, 128.96, 128.96, 126.57, 124.96, 124.54, 114.60, 77.02, 62.01, 52.13, 13.97.

3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4-(4-этоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8dh

Белые кристаллы (70%). R_f (Бензол) = 0.15; ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.9 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, H-2,6), 7.4 (м, 3H, H-3,4,5), 7.28 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-2`,6`), 6.93 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-3`,5`), 5.35 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-4iso), 5.05 (д, $J = 2.7$ Гц 1H, H-5iso), 4.25 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, COOCH₂), 3.97 (м, 2H, Ar-O-CH₂-), 1.29 (м, 6H, CH₃).

4-(4-метоксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8eh

Условия реакции: 1 ч, +25 °С, Белые кристаллы (85%). Т.пл. 98–100 °С (лит. Т.пл. 99–101 °С). $R_f = 0.50$ (бензол – этилацетат 9:1); ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.90 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, H-2,6), 7.40 (м, 3H, H-3,4,5), 7.28 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-2`,6`),

6.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H-3',5'), 5.35 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц H-4iso), 5.05 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-5iso), 4.25 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 3.70 (с, 3H, OMe), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) 168.8 (C=O), 159.1 (C-4'), 130.7 (C-1), 129.6 (C-4), 128.8 (2C-Ph), 128.5 (2C-Ph), 126.6 (2C, PhOMe), 125.4 (C-1'), 115.1 (1C-3iso), 114.7 (2C, PhOMe), 78.0 (5iso), 61.8 (PhOCH₃), 61.8 (COOCH₂), 52.1 (4iso), 13.9 (COOCH₂CH₃); HRMS (ESI/ QTOF) m/z : [M+ Na]⁺ Расчет для C₁₉H₁₉NO₅Na 364.1155; Эксп. 364.1150; [M + K]⁺ Расчет для C₁₉H₁₉NO₅K 380.0895; Эксп. 380.0892.

4-(3-метоксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8fh

Условия реакции: 2,5 ч, +25 °С, Белые кристаллы (0.97 г, 66%); Т.пл. 116–118 °С; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.91 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H-2,6), 7.47–7.35 (м, 3H, H-3,4,5), 7.31 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-5'), 6.96–6.88 (м, 3H, H-2',4',6'), 5.41 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-4 iso), 5.13 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-5 iso), 4.26 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 168.7, 159.8, 140.3, 130.6, 129.7, 128.8 (2C), 126.6 (2C), 125.4, 119.2, 115.0, 113.4, 113.3, 77.7, 61.8, 55.2, 52.7, 14.0; HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M+H]⁺ Расч. для C₁₉H₂₀NO₅ 342.1336; Найдено 342.1337; [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₉H₂₃N₂O₅ 359.1601; Найдено 359.1601; [M+Na]⁺ Расч. для C₁₉H₁₉NO₅Na 364.1155; Найдено 364.1155; [M+K]⁺ Расч. для C₁₉H₁₉NO₅K 380.0895; Найдено 380.0892.

4-(2-метоксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8gh

Белые кристаллы (0.91 г, 71%); Т.пл. 101–103 °С; ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7.87 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H-2,6), 7.37–7.25 (м, 4H, H-3,4,5,4'), 7.12 (дд, $J = 7.3, 1.7$ Гц, 1H, H-6'), 6.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-3'), 6.88 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5'), 5.48 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H-4 iso), 4.80 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, H-5 iso), 4.32 (м, 2H, OCH₂), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 1.34 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (150.9 МГц, АРТ, CDCl₃) δ 169.2(-), 156.4 (-), 129.9 (+), 129.6 (+), 128.8 (2C, +), 128.4 (+), 126.8 (2C,+), 126.0 (-), 125.97 (-), 121.3 (+), 114.7 (-), 111.1 (+), 78.5 (+), 62.3 (-), 55.8 (+), 48.2 (+), 14.2 (+); HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M+H]⁺ Расч. для C₁₉H₂₀NO₅ 342.1336; Найдено 342.1334; [M+Na]⁺

Расч. для $C_{19}H_{19}NO_5Na$ 364.1155; Найдено 364.1153; $[M+K]^+$ Расч. для $C_{19}H_{19}NO_5K$ 380.0895; Найдено 380.0891.

4-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8hh**

Очищали колоночной хроматографией (градиент бензол – бензол/этил ацетат 1:1), Желтое масло (53%); 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.91 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, H-2,6), 7.46 – 7.39 (м, 3H, H-3,4,5), 7.01 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-2'), 6.94 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-5'), 6.86 (дд, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H, H-6'), 5.35 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H-4 iso), 5.11 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H-5 iso), 4.25 (м, 2H, OCH₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.8, 149.2, 148.7, 131.0, 129.6, 128.8 (2C), 126.6 (2C), 125.5, 119.4, 115.1, 112.3, 111.0, 78.0, 61.8, 55.6, 52.5, 55.51, 14.0; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{20}H_{22}NO_6$ 372.1442; Найдено 372.1434; $[M+NH_4]^+$ Расч. для $C_{20}H_{25}N_2O_6$ 389.1707; Найдено 389.1700; $[M+Na]^+$ Расч. для $C_{20}H_{21}NO_6Na$ 394.1261; Найдено 394.1256; $[M+K]^+$ Расч. для $C_{20}H_{21}NO_6K$ 410.1000; Найдено 410.1001.

4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8ih**

Белые кристаллы (0.42г, 58%) Т.пл.= 129-131°C; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500МГц) δ 7.93 (2H, д, $J=8.0$ Гц, H-2,6), 7.46-7.37 (3H, м, H-3,4,5), 6.70 (2H, с, H-2',6'), 5.38 (1H, д, $J=2.5$ Гц, H-4iso), 5.19 (1H, д, $J=2.6$ Гц, H-5iso), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Гц, OCH₂), 3.74 (6H, с, OMe), 3.63 (3H, с, OMe), 1.29 (3H, т, $J=7.1$ Гц, Me). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 500МГц) δ 168.73, 153.40 (2C), 137.28, 134.37, 129.67, 128.83(2C), 126.63 (2C), 125.44, 114.98, 104.63(2C), 77.71, 61.83, 59.99, 55.98(2C), 52.99, 13.98. ESI-HRMS ($C_{21}H_{23}NO_7$) эксп. (M+H) 402.1543, расч. (M+H) 402.1547.

4-(2,5-диметокси-3,4-метилendioксифенил)-3-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8kh**

Белые кристаллы (0.3г, 56%) Т.пл.129-132 °C 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500МГц) δ 7.84 (2H, д, $J = 7.5$ Гц, H-2,6), 7.43 (2H, т, $J = 7.6$ Гц, H-3,5), 7.37 (1H, т, $J = 7.3$ Гц, H-4), 6.50 (1H, с, H-6'), 6.03(2H, с, OCH₂O), 5.44 (1H, д, $J = 3.5$ Гц, H-4iso), 5.08 (1H, д, $J=3.5$ Гц, H-5iso), 4.25 (2H, м, OCH₂CH₃), 3.83 (3H, с, OMe), 3.73 (3H, с,

OMe), 1.27 (3H, т, OCH₂CH₃, $J = 7.1$ Гц). ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆, 500МГц) δ 169.15, 139.33, 139.30, 137.15, 136.05, 129.87, 129.16(2C), 126.66(2C), 125.87, 123.89, 114.69, 108.04, 102.47, 77.46, 62.08, 60.56, 57.17, 48.85, 14.28. ESI-HRMS (C₂₁H₂₂NO₈) эксп. (M+K) 454.0893, расч. (M+K) 454.0899.

4-(фенил)-5-(этоксикарбонил)-3-(4-этоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8mh

Белые кристаллы (0.35 г, 91%). Т.пл. 112–115 °С.; ¹H ЯМР (500.13 МГц, DMCO-*d*₆), δ 7.85 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.40 (м, 5H, Ph), 6.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3,5), 5.40 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-4iso), 5.10 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-5iso), 4.25 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H, COOCH₂), 4.00 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H, PhOCH₂), 1.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H, 2 × CH₃); ¹³C ЯМР (125.76 МГц, DMCO-*d*₆), 168.9 (C=O), 159.3 (ips. C - 4), 139.0 (ips. C - 1'), 129.4 (2C, Ph), 128.4 (2C, C - 2,6), 128.3 (C - 4'), 127.3 (2C, Ph), 117.4 (C-1), 114.7 (C-3iso + 2C, C-3,5), 77.6 (C-5iso), 63.3 (PhOCH₂), 61.8 (COOCH₂), 52.8 (C-4iso), 14.5 (PhOCH₂CH₃), 14.0 (COOCH₂CH₃).

3-(4-метоксифенил)-4-(фенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид
8nh

Условия реакции: 2 ч, +10 °С, 2,3 ммоль соли **7**, 2,9 ммоль триэтиламина, белые кристаллы (0.9 г, 67%); Т.пл. 87–89 °С; $R_f = 0.55$ (бензол–этил ацетат, 10:1); ¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-*d*₆) δ 7.85 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H-2,6-Ar), 7.41-7.35 (м, 5H, Ph), 6.98 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 5.39 (д, $J = 2.5$ Гц, H-4), 5.08 (д, $J = 2.5$ Гц, H-5), 4.25 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (125.76 МГц, DMCO-*d*₆) δ 168.9, 160.1, 139.0, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.3 (2C), 117.6, 114.8, 114.4 (2C), 77.7, 61.8, 55.3, 52.8, 14.0; Элем.Расч. для C₁₉H₁₉NO₅: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10. Найдено: C, 66.90; H, 5.57; N, 4.34.

3-(4-метоксифенил)-4-(4-нитрофенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8oh**

Условия реакции – комнатная температура, 24 ч, очистка продукта производилась колоночной хроматографией (бензол/этил ацетат 19:1; 9:1); Светлые кристаллы (56%); Т.пл. 126–128 °С; $R_f = 0.44$ (бензол/этил ацетат = 9:1); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.24 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, H-3',5'), 7.75 (2H, д, $J = 9.0$ Гц, H-2,6), 7.55 (2H, д,

$J = 8.5$ Гц, Н-2',6'), 6.88 (2Н, д, $J = 9.0$ Гц, Н-3,5), 5.19 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-4iso), 4.78 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-5iso), 4, 35 (2Н, м, OCH_2), 3.80 (3Н, с, OMe), 1.36 (3Н, т, $J = 7.0$ Гц, Me); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 14.6, 54.4, 55.8, 63.4, 78.2, 114.0 (2С), 115.0 (2С), 117.6, 128.75 (2С), 128.82 (2С), 145.9, 148.5, 161.2, 169.1; ν max (KBr) 1763 (COO), 1618 (N=O), 1519 ($\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1348 ($\nu_{\text{s}} \text{NO}_2$), 1516 (PhOMe), 1262 (OEt), 1185(Ar) cm^{-1} ; EIMS m/z 386 $[\text{M}]^+$ (29), 328 (23), 313 (25), 254 (69), 29 (100). Элементн. Расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$: С, 59.07; Н, 4.70; N, 7.25. Найдено: С, 59.37; Н, 4.90; N, 7.38

4-(1-метил-пирозол-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8rh**

очистка продукта производилась колоночной хроматографией (бензол/этил ацетат 4:1; 1:1); Серые кристаллы; 0.89 г (64%); Т.пл. 92–93°C; R_f 0.31 (бензол/этил ацетат= 9:1); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.84 (2Н, д, $J = 9.0$ Гц, Н-2,6), 7.51 (1Н, с, Н-3'), 7.33 (1Н, с, Н-5'), 6.90 (2Н, д, $J = 9.0$ Гц, Н-3,5), 5.04 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-4iso), 4.77 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-5iso), 4.31 (2Н, м, OCH_2), 3.86 (3Н, с, OMe), 3.81 (3Н, с, N-Me), 1.33 (3Н, т, $J = 7.0$ Гц, Me); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 169.1, 160.5, 137.7, 128.6, 128.5 (2С), 118.9, 117.6, 114.3 (2С), 114.3, 78.9, 62.5, 62.5, 55.4, 45.2, 39.2, 29.7, 14.1; ν max (KBr) 1753 (COO), 1619 (N=O), 1514 (PhOMe), 1261 (OEt), 1182 (Ar) cm^{-1} ; EIMS m/z 345 $[\text{M}]^+$ (33), 287 (29), 213 (100), 198 (21). Элем. расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 59.12; Н, 5.55; N, 12.17. Найдено: С, 59.32; Н, 5.61; N, 12.37.

3-(4-метоксифенил)-4-(тиофен-2-ил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8sh**

очистка продукта производилась колоночной хроматографией (бензол/этил ацетат 19:1); Белые кристаллы (0.934 г, 36%), Т.пл. 132–134 °С; $R_f = 0.51$ (бензол/этил ацетат= 9:1); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.86 (2Н, д, $J = 9.0$ Гц, Н-2,6), 7.27 (1Н, д, $J = 5.0$ Гц, Н-5'), 7.05 (1Н, br д, $J = 3.5$ Гц, Н-3'), 6.96 (1Н, дд, $J = 5.0$ Гц, 3.6 Гц, Н-4'), 6.90 (1Н, д, $J = 9.0$ Гц, Н-3,5), 5.35 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-4iso), 4.88 (1Н, д, $J = 2.5$ Гц, Н-5iso), 4.33 (2Н, м, OCH_2), 3.81 (3Н, с, OMe), 1.34 (3Н, т, $J = 7.0$ Гц, Me); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 168.8, 160.5, 140.5, 128.4 (2С), 127.6,

126.3, 126.2, 117.6, 114.4, 114.3 (2C), 114.1, 78.7, 62.6, 55.4, 49.6, 14.1; ν max (KBr) 1753 (COO), 1613 (N=O), 1517 (PhOMe), 1267 (OEt) 1193 (Ar) cm^{-1} ; EIMS m/z 347 $[\text{M}]^+$ (63), 229 (21), 215 (100). Элементн. Расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: С, 58.78; Н, 4.93; N, 4.03. Найдено: С, 58.92; Н, 4.81; N, 4.13.

3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8th**

Светлые кристаллы (1.39 г, 64%); Т.пл. 155–157 °С; $R_f = 0.20$ (бензол/этил ацетат = 9:1); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (2H, д, $J = 9.0$ Гц, Н-2,6), 6.89 (2H, д, $J = 9.0$ Гц, Н-3,5), 6.53 (2H, с, Н- 2',6'), 4.90 (1H, д, $J = 3.0$ Гц, Н-4iso), 4.80 (1H, д, $J = 3.0$ Гц, Н-5iso), 4.34 (2H, м, OCH_2), 3.83 (9H, с, OMe), 3.81 (3H, с, OMe), 1.35 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, Me); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 169.3, 160.5, 154.1 (2C), 138.1, 134.0, 128.5 (2C), 117.9, 114.4, 114.3 (2C), 104.0 (2C), 78.6, 62.6, 60.8, 56.3 (2C), 55.4, 54.9, 14.1; ν max (KBr) 1751 (COO), 1614 (N=O), 1516 (PhOMe), 1258 (OEt), 1127 (Ar) cm^{-1} ; EIMS m/z 431 $[\text{M}]^+$ (46), 373 (15), 299 (100). Элементн. Расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_8$: С, 61.25; Н, 5.84; N, 3.25. Найдено: С, 61.44; Н, 5.62; N, 3.51.

4-(4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **8xh**

Условия реакции - комнатная температура, 1ч. Темное масло (95%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.28 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Н-2'6'), 7.14 (с, 2H, Н-2,6), 6.91 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Н-3',5'), 4.99 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, Н-4iso), 4.81 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, Н-5iso), 4.38 – 4.28 (м, 2H, OCH_2), 3.83 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 6H, 2xOMe), 1.35 (тд, $J = 7.2, 1.1$ Гц, 3H, CH_3); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 169.1, 159.8, 153.1, 139.2, 130.5, 128.3, 120.7, 115.0, 104.4, 78.7, 62.5, 60.8, 56.1, 55.3, 54.2, 14.1.

Изоксазол-5-карбоксамиды **9**

К раствору 0,4 ммоль соответствующего 4,5-дигидроизоксазол-N-оксида **8** в 3,5 мл сухого ацетонитрила добавляли ДБУ (0,44 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при 40 °С (или до полной конверсии, контролируемой по ТСХ). Затем растворитель упаривали в вакууме, сырой продукт промывали водой (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Полученную смесь сушили над

сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением соответствующего изоксазола **9**.

4-(4-метоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9ea**

Белые кристаллы (63 мг, 54%), Т.пл. 196–198 °С (EtOH); $R_f = 0.7$ (бензол/этил ацетат, 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.22 (с, 1H, NH₂), 7.96 (с, 1H, NH₂), 7.47-7.35 (м, 5H, Ph), 7.20 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.93 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-3',5'), 3.78 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 162.0 (CONH), 159.8 (C-3-iso), 158.9 (C-4'), 157.8 (C-5-iso), 131.4 (2C, C-2,6), 129.8 (C-4), 128.6 (2C, C-2',6'), 128.3 (2C, C-3,5), 128.0 (C-1), 120.0 (C-1'), 119.9 (C-4-iso), 113.5 (2C, C-3',5'), 55.0 (OCH₃); IR (KBr) $\nu = 3359, 3177, 1695, 1634, 1603, 1515, 1353, 1248$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₁₇H₁₄N₂O₄+H⁺: 295.1077 [M+H]⁺; Найдено 295.1081; m/z Расч. для C₁₇H₁₄N₂O₃+NH₄⁺: 312.1343 [M+NH₄]⁺; Найдено 312.1345; m/z Расч. для C₁₇H₁₄N₂O₃+K⁺: 333.0636 [M+K]⁺; Найдено 333.0636.

4-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9ha**

Белые кристаллы (74 мг, 57%), Т.пл. 196–198 °С (EtOH); $R_f = 0.55$ (бензол/этил ацетат, 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.19 (с, 1H, NH₂), 7.97 (с, 1H, NH₂), 7.48-7.38 (м, 5H, Ph), 6.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-5'), 6.89 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-2'), 6.82 (дд, $J = 2.0, 8.2$ Гц, 1H, H-6'), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.60 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 162.5 (CONH), 159.4 (C-3-iso), 158.4 (C-5-iso), 149.2 (C-4'), 148.5 (C-3'), 130.2 (C-4), 129.1 (2C, C-2,6), 128.8 (2C, C-3,5), 128.4 (C-1), 123.2 (C-5'), 120.6 (C-1'), 120.4 (C-4-iso), 114.5 (C-2'), 111.7 (C-6'), 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃); IR (KBr) $\nu = 3435, 3225, 1690, 1601, 1586, 1518, 1250$ cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₁₈H₁₆N₂O₄+H⁺: 325.1183 [M+H]⁺; Найдено 325.1189; m/z Расч. для C₁₈H₁₆N₂O₄+Na⁺: 347.1002 [M+Na]⁺; Найдено 347.1005; m/z Расч. для C₁₈H₁₆N₂O₄+K⁺: 363.0742 [M+K]⁺; Найдено 363.0745.

4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9ka**

Белые кристаллы (94 мг, 64%), Т.пл. 234–237 °С (EtOH); $R_f = 0.75$ (бензол/этил ацетат, 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.14 (с, 1H, NH₂), 7.91 (с, 1H, NH₂), 7.47-7.39 (м, 5H, Ph), 6.55 (с, 1H, H-6'), 6.05 (с, 2H, OCH₂O), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 162.3 (CONH), 159.8 (C-3-iso),

157.5 (C-5-iso), 138.5 (C-3'), 138.0 (C-5'), 136.9 (C-4'), 135.6 (C-2'), 129.8 (C-4), 128.7 (2C, C-2,6), 128.2 (C-1), 127.5 (2C, C-3,5), 116.4 (C-4-iso), 114.1 (C-1'), 110.3 (C-6'), 101.8 (OCH₂O), 58.9 (OCH₃), 56.5 (OCH₃) ; IR (KBr) ν = 3161, 1687, 1602, 1500, 1432, 1344 cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₁₉H₁₆N₂O₆+H⁺: 369.1081 [M + H]⁺; Найдено 369.1073; m/z Расч. для C₁₉H₁₆N₂O₆+Na⁺: 391.0901 [M + Na]⁺; Найдено 391.0887.

N-этил 4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9kb**

Очистка продукта осуществлялась колоночной хроматографией (градиент бензол, бензол/ этил ацетат, 3:1). Белые кристаллы (67 мг, 42%), Т.пл. 148–151 °С; R_f = 0.8 (бензол/ этил ацетат, 1:1); ¹H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.85 (т, J = 5.5 Гц, 1H, NH), 7.47-7.40 (м, 5H, Ph), 6.55 (с, 1H, H-6'), 6.05 (с, 2H, OCH₂O), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.24 (р, J = 6.5 Гц, 2H, OCH₂), 1.09 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃) ; ¹³C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162.4 (CONH), 160.0 (C-3-iso), 155.8 (C-5-iso), 138.6 (C-3'), 138.1 (C-5'), 137.1 (C-4'), 135.8 (C-2'), 130.0 (C-4), 128.8 (2C, C-2,6), 128.3 (C-1), 127.6 (2C, C-3,5), 116.2 (C-4-iso), 114.1 (C-1'), 110.6 (C-6'), 101.9 (OCH₂O), 59.0 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 30.7 (CH₂NH), 14.5 (CH₃) ; IR (KBr) ν = 3308, 1670, 1520, 1439, 1238, 1060 cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₂₁H₂₀N₂O₆+H⁺: 397.1394 [M+H]⁺; Найдено 397.1390; [M+K]⁺ Расч. для C₂₁H₂₀N₂O₆+K⁺: 435.0953; Найдено 435.0952.

N-3,4-диметоксифенилэтил 4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9kd**

Условия реакции : 30 °С, 5.5 ч. Очистка продукта осуществлялась колоночной хроматографией (градиент бензол, бензол/ этил ацетат, 3:1). Белые кристаллы (79 мг, 37%), Т.пл. 150–153 °С; R_f = 0.45 (бензол–этил ацетат 10:1); ¹H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.88 (т, J = 5.3 Гц, 1H, NH), 7.47-7.39 (м, 5H, Ph), 6.85(д, J = 8.1 Гц, 1H, H-5"), 6.81 (с, 1H, H-2"), 6.71 (д, J = 8.1, 1H, H-6"), 6.52 (с, 1H, H-6'), 6.05 (с, 2H, OCH₂O), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.37 (с, 3H, OCH₃), 3.44 (q, J = 6.8 Гц, 2H, CH₂NH), 2.75 (т, J = 7.3, 2H, CH₂Ar) ; ¹³C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162.3 (CONH), 159.7 (C-3-iso), 155.8 (C-5-iso), 148.5 (C-4"), 147.2

(C-3"), 138.5 (C-3'), 138.0 (C-5'), 136.9 (C-4'), 135.6 (C-2'), 131.4 (C-1"), 129.9 (C-4), 128.7 (2C, C-2,6), 128.2 (C-1), 127.5 (2C, C-3,5), 120.3 (C-6"), 116.2 (C-4-iso), 113.9 (C-1'), 112.3 (C-5"), 111.7 (C-2"), 110.3 (C-6'), 101.8 (OCH₂O), 58.9 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 40.3 (CH₂NH), 34.2 (CH₂Ar) ; IR (KBr) ν = 3390, 2947, 1681, 1514, 1236, 1160 cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₂₉H₂₈N₂O₈+H⁺: 533.1918 [M + H]⁺; Найдено 533.1912; m/z Расч. для C₂₉H₂₈N₂O₈+K⁺: 571.1477 [M + K]⁺; Найдено 571.1472.

N-4-дифторхлорметоксифенил 4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9kf**

Белые кристаллы (105 мг, 48%), Т.пл. 232–233 °С (MeCN); R_f = 0.85 (бензол/ этил ацетат, 10:1); ¹H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.06 (с, 1H, NH), 7.88 (д, J = 8.9 Гц, 1H, H-3",5"), 7.50-7.45 (м, 5H, Ph), 7.36 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H-2",6"), 6.61 (с, 1H, H-6'), 6.06 (с, 2H, OCH₂O), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.42 (с, 3H, OCH₃) ; ¹³C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162.5 (CONH), 159.2 (C-3-iso), 154.5 (C-5-iso), 145.5 (C-4"), 138.5 (C-3'), 138.0 (C-5'), 137.1 (C-4'), 137.0 (C-1"), 135.6 (C-2'), 130.0 (C-4), 128.8 (2C, C-2,6) 128.0 (C-1), 127.6 (2C, C-3,5), 124.9 (OCF₂Cl), 121.9 (4C, C-2",3",5",6"), 117.5 (C-4-iso), 113.6 (C-1'), 110.3 (C-6'), 101.9 (OCH₂O), 59.0 (OCH₃), 56.5 (OCH₃) ; IR (KBr) ν = 3315, 1693, 1606, 1542, 1199, 1021 cm⁻¹; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для C₂₆H₁₉ClF₂N₂O₇+H⁺: 545.0922 [M + H]⁺; Найдено 545.0919; m/z Расч. для C₂₆H₁₉ClF₂N₂O₇+Na⁺: 567.0741 [M + Na]⁺; Найдено 567.0734.

N-4-бромфенил 4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамид **9ke**

Белые кристаллы (115 мг, 55%), Т.пл. 240–243 °С (MeCN); R_f = 0.9 (бензол/ этил ацетат, 10:1); ¹H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.95 (br.с, 1H, NH), 7.72 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H-3",5"), 7.54 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H-2",6"), 7.49-7.43 (м, 5H, Ph), 6.59 (с, 1H, H-6'), 6.05 (с, 2H, OCH₂O), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.42 (с, 3H, OCH₃) ; ¹³C ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162.5 (CONH), 159.4 (C-3-iso), 154.5 (C-5-iso), 138.5 (C-3'), 138.0 (C-5'), 137.3 (C-1"), 137.0 (C-4'), 135.6 (C-2'), 131.5 (2C, C-3",5"), 130.0 (C-4), 128.7 (2C, C-2,6), 128.0 (C-1), 127.6 (2C, C-3,5), 122.4 (2C, C-2",6"), 117.3 (C-4"), 116.2 (C-4-iso), 113.6 (C-1'), 110.3 (C-6'), 101.8 (OCH₂O), 58.9 (OCH₃), 56.5 (OCH₃) ; IR (KBr)

$\nu = 3293, 1684, 1594, 1527, 1492, 1232, 1057, 1020 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br} + \text{H}^+$: 523.0499 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено 523.0491; m/z Расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br} + \text{Na}^+$: 545.0319 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; Найдено 545.0313.

3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-5-карбоксамид **9ta**

Условия реакции: 50 °C, 5 ч. Белые кристаллы (86 мг, 56%), Т.пл. 183–186 °C (этил ацетат); $R_f = 0.5$ (бензол/ этил ацетат, 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.06 (с, 1H, NH₂), 7.88 (с, 1H, NH₂), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-3,5), 6.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-2,6), 6.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-2,6), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (с, 6H, 2×OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 161.5 (CONH₂), 160.4 (C-3-iso), 159.0 (C-4), 157.9 (C-5-iso), 152.4 (2C, C-3',5'), 137.2 (C-4'), 129.7 (2C, C-2,6), 123.6 (C-1'), 120.0 (C-1), 119.8 (C-4-iso), 114.0 (2C, C-3,5), 107.9 (2C, C-2',6'), 60.0 (OCH₃), 55.8 (2C, 2×OCH₃), 55.2 (OCH₃); IR (KBr) $\nu = 3447, 1702, 1459, 1255, 1133 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$: 385.1394 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено 385.1390; m/z Расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{NH}_4^+$: 402.1660 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$; Найдено 402.1656.

N-3,4-метилендиоксифенилметил

3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-

триметоксифенил)изоксазол-5-карбоксамид **9tc**

Белые кристаллы (151 мг, 73%), Т.пл. 168–171 °C; $R_f = 0.2$ (бензол/ этил ацетат, 10:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.31 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H, NH), 7.35 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-3,5), 6.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 6.85 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, H-2"), 6.83 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5"), 6.74 (дд, $J = 1.5, 8.0$, 1H, H-6"), 6.59 (с, 2H, H-2',6'), 5.98 (с, 2H, OCH₂O), 4.33 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.60 (с, 6H, 2×OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6 , АРТ) δ 161.9 (+CONH₂), 161.0 (+C-3-iso), 159.5 (+C-4), 156.9 (+C-5-iso), 153.0 (+2C, C-3',5'), 147.7 (+C-4"), 146.6 (+C-3"), 138.0 (+C-4'), 132.9 (+C-1"), 130.2 (-2C, C-2,6), 123.9 (+C-1'), 121.1 (-C-2"), 120.4 (+C-1), 120.2 (+C-4-iso), 114.6 (-2C, C-3,5), 108.4 (-2C, C-2',6'), 108.3 (-2C, C-5",6"), 101.3 (+OCH₂O), 60.5 (-OCH₃), 56.3 (-2C, OCH₃), 55.7 (-OCH₃), 42.5 (+CH₂); IR (KBr) $\nu = 3351, 2939, 1681, 1584, 1243, 1128 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}^+$: 519.1762 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено 519.1751; m/z Расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{Na}^+$: 541.1581 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; Найдено 541.1571.

5-Гидрокси-4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-6Н-1,2-оксазин-6-он **10**

К раствору 0.2 г (0.48 ммоль) N-оксида **8kh** в 4.4 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 0.52 ммоль (0.08 г) ДБУ и оставляли на ночь. Растворитель упаривали в вакууме, добавляли воду (2 мл) и затем по каплям добавляли водн. HCl до достижения pH 1,0-2,0. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом магния и этилацетат упаривали. Продукт **10** перекристаллизовывали из EtOH.

Бежевые кристаллы (60 мг, 33%), Т.пл. 176–182 °С; $R_f = 0.2$ (бензол/ этил ацетат, 1:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц ДМСО- d_6) δ 11.90 (с, 1H, OH), 7.38-7.30 (м, 3H, H-3,4,5-Ph), 7.23 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H-2,6-Ph), 6.48 (с, 1H, CH), 5.96 (br.c, 2H, OCH₂O), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.42 (с, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 163.1, 159.2, 146.3, 138.3, 137.4, 136.9, 135.2, 132.7, 129.3, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 115.9, 115.5, 110.0, 101.6, 58.9, 56.48; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_7 + \text{H}^+$: 370.0920 [M + H]⁺; Найдено 370.0909; m/z Расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_7 + \text{K}^+$: 408.0480 [M + K]⁺; Найдено 408.0478.

5-Незамещенные изоксазолы **11**

Смесь соответствующих 3,4-диарил-5-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксидов **8** (1,5 ммоль), 2% раствора NaOH в этаноле (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 5–6 ч, затем этанол упаривали в вакууме. Остаток суспендировали в хлористом метиле (60 мл) и промывали водой, слои разделяли. Органический слой сушили сульфатом магния, растворитель упаривали и получали изоксазолы **11**. Промывные воды объединяли, подкисляли 10% водн. HCl (до pH 1-2) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили сульфатом магния, растворитель упаривали, остаток растирали с бензолом, получали кристаллы соответствующей 3,4-диарилизоксазол-5-карбоновой кислоты **12**, которые отфильтровывали и сушили в вакууме.

4-(4-Этоксифенил)-3-фенилизоксазол **11d**

Светлые кристаллы (32%); Т.пл. 74–76 °С; $R_f = 0.6$ (бензол); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8.44 (с, 1H, H-5 iso), 7.50 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H-2,6), 7.43 – 7.31 (м, 3H, H-3,4,5), 7.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.86 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H-3',5'), 4.03 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH_2), 1.42 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, АРТ, CDCl_3) δ 159.7 (-), 158.4 (-), 155.3 (+), 129.6 (2C, +), 129.0 (+), 128.3 (-), 128.2 (2C, +), 128.1 (2C,+), 120.5 (-), 119.5 (-), 114.2 (2C,+), 63.0 (-), 14.3 (+); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 266.1176; Найдено 266.1173; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ 288.0995; Найдено 288.0988

4-(4-Метоксифенил)-3-фенилизоксазол **11e**

Светлые кристаллы (33%); R_f (Бензол) = 0.57, лит.Т.пл. = 42–46 °С; ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ 9.16 (с, 1H, H-5iso), 7.45 (м, 5 H, Ph), 7.19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.95 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, H-3',5'), 3.75 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ 159.40 (3 iso), 155.82 (C-5 iso), 119.86 (C-4 iso); 130.03 (C-2,6), 129.52 (C-4), 128.69 (C-1), 128.56 (C-3,5); 160.13 (C-4'), 128.63 (C-2',6'), 121.04 (C-1'), 114.17 (C-3',5'), 55.24 MeO; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Расчет для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019; Эксп. 252.1023.

4-(3-метоксифенил)-3-фенилизоксазол **11f**

Желтоватое масло (35%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.51 (с, 1H, H-5 iso), 7.52 (м, 2H, H-2,6), 7.44 – 7.31 (м, 3H, H-3,4,5), 7.25 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-5'), 6.88 (дд, $J = 8.3, 2.6$ Гц, 1H, H-6'), 6.84 (дт, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 1H, H-4'), 6.77 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-2'), 3.71 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CDCl_3) δ 160.2, 159.8, 156.3, 130.3, 129.8, 129.7, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 121.2, 120.2, 114.4, 113.7, 55.2; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019; Найдено 252.1017; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ 274.0838; Найдено 274.0836

4-(2-метоксифенил)-3-фенилизоксазол **11g**

Желтоватое масло (29%), ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (с, 1H, H-5 iso), 7.47 (м, 2H, H-2,6), 7.39-7.27 (м, 4H, H-3,4,5,4'), 7.15 (дд, $J = 7.4, 1.7$ Гц, 1H, H-6'), 6.91 (м, 2H, H-3',5'), 3.55 (с, 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 157.3, 156.9, 131.1, 129.8, 129.7, 129.3, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 120.7, 118.1, 115.9, 111.2, 55.2;

HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{16}H_{14}NO_2$ 252.1019; Найдено 252.1026; $[M+Na]^+$ Расч. для $C_{16}H_{13}NO_2Na$ 274.0838; Найдено 274.0845

4-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилизоксазол **11h**

Светлые кристаллы (25%); Т.пл. 86–88 °С, (лит.[39]Т.пл. 97.5–98.5 °С); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.49 (с, 1H, H-5 iso), 7.52 (м, 2H, H-2,6), 7.45 – 7.34 (м, 3H, H-3,4,5), 6.85 (с, 2H, H-5',6'), 6.69 (с, 1H, H-2'), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 3.69 (с, 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, $CDCl_3$) δ 160.2, 155.8, 148.98, 148.95, 129.6, 128.79 (2C), 128.75, 128.6 (2C), 121.4, 121.3, 120.1, 112.1, 111.4, 56.0, 55.8; HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{17}H_{16}NO_3$ 282.1125; Найдено 282.1126; $[M+Na]^+$ Расч. для $C_{17}H_{15}NO_3Na$ 304.0944; Найдено 304.0942

4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-фенилизоксазол **11i**

Белые кристаллы (54%); Т.пл. 72–77 °С; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.55 (1H, с, H-5), 7.55 (2H, д, $J = 7.5$ Гц, H-2,6), 7.43-7.37 (3H, м, H-3,4,5), 6.44 (2H, с, H-2',6'), 3.87 (3H, с, OMe), 3.71 (6H, с, OMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 160.2, 155.9, 153.4 (2C), 137.8, 129.7, 128.8 (2C), 128.64, 128.56, 124.3, 120.3, 106.0 (2C), 60.9, 56.0 (2C); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{18}H_{18}NO_4$ 312.1230; Найдено 312.1231; $[M+Na]^+$ Расч. для $C_{18}H_{17}NO_4Na$ 334.1050; Найдено 334.1046. Элементн. Расч. для $C_{18}H_{17}NO_4$: С, 69.44; Н, 5.50; N, 4.50. Найдено: С, 69.64; Н, 5.55; N, 4.80

4-(2,5-диметокси-3,4-метилendioксифенил)-3-фенилизоксазол **11k**

Белые кристаллы (51%); Т.пл. 166–168 С; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9.04 (1H, с, H-5iso), 7.46-7.40 (5H, м, Ph), 6.51(1H, с, H-6'), 6.06 (2H, с, OCH_2O), 3.69 (3H, с, OMe), 3.40 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$, АРТ) δ 160.7 (-), 158.9 (+), 139.1 (-), 138.0 (-), 137.2 (-), 136.0 (-), 130.0 (+), 129.5 (+2C), 129.2 (-), 128.0 (+2C), 115.9 (-), 114.6 (-), 110.2 (+), 102.3 (-), 59.5 (+), 56.9 (+); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{18}H_{16}NO_5$ 326.1023; Найдено 326.1019; $[M+K]^+$ Расч. для $C_{18}H_{15}NO_5K$ 364.0582; Найдено 364.0582. Элементн. Расч. для $C_{18}H_{15}NO_5$: С, 66.46; Н, 4.65; N, 4.31. Найдено: С, 66.61; Н, 4.54; N, 4.52

3-(4-этоксифенил)-4-фенилизоксазол **11m**

Очищали колоночной хроматографией (градиентное элюирование бензол-бензол/этил ацетат 10:1), стекло (32%) Т.пл. 98–101 °С; 1H ЯМР (500.13 МГц,

ДМСО - d_6), δ 8.46 (с, 1H, H-5iso), 7.41 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.34 (м, 3H, Ph), 7.26 (м, 2H, Ph), 6.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-3,5), 4.05 (q, 2H, OCH_2CH_3), 1.41 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C ЯМР (127.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 160.06 (C-4), 159.84 (C-3iso), 156.10 (C-5iso), 130.00 (2C, Ph), 129.21 (C-1'), 128.88 (2C, PhOEt), 128.72 (2C, Ph), 127.95 (C-4'), 120.45 (C-1), 120.08 (C-4iso), 114.53 (2C, C-4,5), 63.47 (CH_2CH_3), 14.76 (CH_2CH_3).

3-(4-метоксифенил)-4-фенилизоксазол **11n**

Очищали колоночной хроматографией (градиент гексан–бензол 1:1, бензол). Стеклообразные кристаллы (24%); Т.пл. 40–42 °С, (лит. Т.пл. 42–46 °С [51]); $R_f = 0.55$ (бензол); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.48 (с, 1H, H-5iso), 7.45 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.37-7.34 (м, 3H, H-3',4',5'), 7.27 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.88 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-3,5), 3.82 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CDCl_3) δ 160.7 (C-4), 159.8 (C-3iso), 156.1 (CH-5iso), 130.0 (2C, CH-2',6'), 129.2 (C-1'), 128.9 (2C, CH-2,6), 128.7 (2C, CH-3',5'), 128.0 (CH-4'), 120.8 (C-4iso), 120.1 (C-1), 114.0 (2C, C-3,5), 55.3 (OMe); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019; Найдено 252.1016.

3-(4-метоксифенил)-4-(4-нитрофенил)изоксазол **11o**

Условия реакции: 20 °С, 190 ч; Бежевые кристаллы (15%); Т.пл. 111-113 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.64 (с, 1H, H-5iso), 8.21 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-3',5'), 7.44 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-2,6), 7.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-2',6'), 6.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-3,5), 3.85 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 161.0, 159.7, 157.0, 147.3, 136.0, 130.0 (2C), 129.3 (2C), 124.0 (2C), 119.8, 118.4, 114.3 (2C), 55.3; EIMS m/z 296 $[\text{M}]^+(100)$, 268 (23), 253 (20), 207 (18). Элементн. Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.86; H, 4.08; N, 9.45. Найдено: C, 64.72; H, 4.18; N, 9.36.

3-(4-метоксифенил)-4-(1-метил-пиразол-4-ил)изоксазол **11r**

Белые кристаллы (67%); Т.пл. 86-88 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.47 (с, 1H, H-5iso), 7.52 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-2,6), 7.43 (с, 1H, H-3'), 7.26 (с, 1H, H-5'), 6.93 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H-3,5), 3.88 (с, 3H, OMe), 3.85 с, (3H, NMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 160.7, 159.9, 155.3, 138.6, 129.8 (2C), 128.7, 120.9, 114.0 (2C), 111.3, 109.4, 55.2,

39.1; EIMS m/z 255 $[M]^+(100)$, 227 (10), 212 (21), 184 (8). Элементн. Расч. для $C_{14}H_{13}N_3O_2$: С, 65.87; Н, 5.13; N, 16.46. Найдено: С, 65.68; Н, 5.23; N, 16.64.

3-(4-метоксифенил)-4-(тиофен-2-ил)изоксазол **11s**

Серые кристаллы (33%); Т.пл. 75–77 °С; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.51 (с, 1H, H-5iso), 7.50 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2,6), 7.29 (дд, $J = 5.2$ Гц, 1H, $J = 1.1$ Гц, H-5'), 7.01 (дд, $J = 5.2$ Гц, 1H, $J = 3.6$ Гц, H-4'), 6.93 (дд, $J = 3.6$, 1.1 Гц, 1H, H-3'), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-3,5), 3.83 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 160.8, 159.8, 156.3 (2C), 130.1, 129.4 (2C), 128.3, 127.3, 125.9, 120.4, 114.3 (2C), 55.2; EIMS m/z 257 $[M]^+(100)$, 229 (18), 214 (35), 186 (13). Элементн. Расч. для $C_{14}H_{11}NO_2S$: С, 65.35; Н, 4.31; N, 5.44. Найдено: С, 65.58; Н, 4.42; N, 5.64.

3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол **11t**

Белые кристаллы (46%); Т.пл. 143–145 °С; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.48 (с, 1H, H-5iso), 7.49 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-2,6), 6.90 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3,5), 6.46 (с, 2H, H-2',6'), 3.88 (с, 3H, OMe), 3.83 (3H, с, OMe), 3.74 (с, 6H, OMe); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 160.7, 159.7, 155.9 (2C), 153.4, 137.8, 130.1 (2C), 124.6, 120.8, 120.0, 114.0 (2C), 106.1 (2C), 61.0, 56.1 (2C), 55.3; EIMS m/z 341 $[M]^+(38)$, 326 (4), 92 (71), 77 (100). Элементн. Расч. для $C_{19}H_{19}NO_5$: С, 66.85; Н, 5.61; N, 4.10. Найдено: С, 66.77; Н, 5.52; N, 4.38

4-(4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол **11x**

Очистка продукта производилась колоночной хроматографией (градиент бензол – бензол/этил ацетат 1:10) Светлое масло (37%); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.45 (с, 1H, H-5 iso), 7.24 – 7.21 (м, 2H, H-2',6'), 6.93 – 6.89 (м, 2H, H-3',5'), 6.76 (с, 2H, H-2,6), 3.87 (с, 3H, OMe), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.70 (с, 6H, 2 x OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 159.8, 159.6, 156.0, 153.2, 139.1, 130.5(2C), 123.9, 121.2, 119.8, 114.2(2C), 105.8(2C), 60.9, 56.0(2C), 55.4. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Расч. для $C_{19}H_{20}NO_5$ 342.1338; Найдено 342.1336.

Изоксазол-5-карбоновые кислоты **12** (см методику получения изоксазолов **11**)

4-(4-Нитрофенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоновая кислота **12b**

Получена из эфира **14b**: растворили эфир **14b** (190 мг; 0,56 ммоль) в этаноле (6.1 мл), далее при комнатной температуре и перемешивании прикапали 0,23 мл 10%-го водного раствора гидроксида натрия и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем растворитель упарили, остаток экстрагировали этилацетатом. Отделили органический слой. Водный слой подкислили до pH = 1 – 2, экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили, сушили сульфатом магния, упарили. Жёлтые кристаллы (82%), ¹H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО - d₆) δ 8.35 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2',6'), 8.20 (д, J = 8.6 Гц, 2H, 3',5'), 7.65 (дд, J = 8.2, 6.4 Гц, 2H, H-2,6), 7.51 (т, J = 7.6 Гц, 2H, H-3,5), 7.41 (т, J = 7.6 Гц, 1H, H-4); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 162.1, 157.5, 157.4, 147.5, 135.6, 131.9, 130.3, 129.0, 128.4, 127.2, 123.3, 121.4.

4-(2,5-Диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоновая кислота **12k** (получена из **8kh**)

Белые кристаллы (18%); Т.пл. 198–200 °С; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.48-7.40 (м, 5H, Ph), 6.62 (с, 1H, H-6'), 6.09 (с, 2H, OCH₂O), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.42 (с, 3H, OMe); ¹³C ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 162.6, 157.9, 157.5, 138.6, 138.0, 137.2, 135.6, 130.1, 128.8 (2C), 128.2, 127.6 (2C), 119.2, 114.0, 110.4, 102.0, 59.1, 56.6; HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M+H]⁺ Расч. для C₁₉H₁₆NO₇ 370.0921; Найдено 370.0913; [M+K]⁺ Расч. для C₁₉H₁₅NO₇K 408.0480; Найдено 408.0484. Элементн. Расч. для C₁₉H₁₅NO₇: C, 61.79; H, 4.09; N, 3.79. Найдено: C, 61.63; H, 4.22; N, 3.54

3-(4-Метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-5-карбоновая кислота **12t** (получена из **8th**)

Белые кристаллы (25%); Т.пл. 203–205 С; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.1 (br с, 1H, COOH), 8.33 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H-2,6), 7.97 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H-3,5), 6.64 (с, 2H, H-2',6'), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.64 (с, 6H, 2xOMe); EIMS m/z 385 [M]⁺(33), 342 (38), 312 (34), 298 (63), 77 (100). Элементн. Расч. для C₂₀H₁₉NO₇: C, 62.33; H, 4.97; N, 3.63. Найдено: C, 62.52; H, 4.80; N, 3.81.

5-Карбокси-4-(4-метоксифенил)-3-фенил4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **13e**

Эфир **8eh** (1 ммоль) суспендировали в 12 мл этанола и прибавляли 1,13 ммоль гидроксида натрия в формате 10% водного раствора, и перемешивали при

комнатной температуре 2 часа, затем осадок фильтровали, к нему добавляли 15 мл воды и 15 мл этилацетата, смесь подкисляли водн. HCl до кислой реакции при перемешивании, слои разделяли, воду экстрагировали 10 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили сульфатом магния и растворитель упаривали, получали 230 мг прозрачного масла. Маточный этанольный раствор упаривали, добавляли воду и водн. раствор гидроксида натрия до pH=8-9, промывали воду этилацетатом, затем воду подкисляли до кислой реакции водн. HCl и экстрагировали этилацетатом, органический слой отделяли, сушили сульфатом магния, растворитель упаривали, получали еще 68 мг прозрачного масла, фракции объединяли.

Прозрачное масло (298 мг, 93%), ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.92 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H-2',6'), 7.43 – 7.28 (м, 5H, Ph), 6.94 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-3',5'), 5.32 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-4iso), 4.96 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-5iso), 3.72 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170.4, 159.1, 130.9, 129.5, 128.8, 128.4, 126.6, 125.5, 115.3, 114.7, 78.2, 55.2, 52.1, 40.0, 39.9, 39.7, 39.5, 39.4, 39.2, 39.0.

Эфиры изоксазол-5-карбоновых кислот **14**

Растворяли измельченный стильбен **6** (1 ммоль) в ацетонитриле (6.3 мл) при нагревании, далее при комнатной температуре и перемешивании добавляли пиридиниевую соль **7h** (1.5 ммоль), прикапывали триэтиламин (0.42 мл; 3 ммоль) и оставляли при перемешивании при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали на роторном испарителе без нагрева бани, продукт растирали с минимальным количеством этанола, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством ледяного этанола, получали бежевые кристаллы (фракция 1). Маточный раствор упаривали, растворяли в 1 мл бензола, и пропускали через подушку силикагеля на фильтре Шотта, промывали бензолом. Полученный раствор упаривали, получали фракцию 2. Состав фракций идентичный.

Этил 4-(4-метокси-3-нитрофенил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксилат **14a**

Условия реакции: 40 °С, 4 ч; Белые кристаллы **8** (170 мг, 18%). ¹Н ЯМР (300.13 МГц, ДМСО - *d*₆), δ 7.98 (д, *J* = 2.2 Гц, 1Н, Н-2'), 7.60 – 7.35 (м, 7Н, Н-2,3,4,5,6,5',6'), 4.27 (q, *J* = 7.1 Гц, 2Н, СН₂), 3.95 (с, 3Н, ОМе), 1.18 (т, *J* = 4.7 Гц, 3Н, СН₃); HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Расч. для C₁₉H₁₇N₂O₆ 369.1081; Найдено 369.1085; [M+NH₄]⁺ Расч. для C₁₉H₂₀N₃O₆ 386.1347, Найдено 386.1349; [M+K]⁺ Расч. для C₁₉H₁₆N₂O₆K 407.0640; Найдено 407.0641.

Этил 4-(4-нитрофенил)-3-фенилизоксол-5-карбоксилат **14b**

Условия реакции: 6 дней, комнатная температура. Светлые кристаллы (70%), Т.пл. 114-116 °С; ¹Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ 8.25 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-2',6'), 7.7 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, Н-3',5'), 7.5-7.3 (м, 5Н, Ph), 4.28 (q, *J* = 7.1 Гц, 2Н, СН₂), 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н, СН₃); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ 162.12, 156.29, 156.13, 147.59, 135.26, 131.89, 130.39, 129.00, 128.43, 126.97, 123.27, 121.82, 62.09, 13.65.

Этил 3-(4-метоксифенил)-4-(4-нитрофенил)изоксол-5-карбоксилат **14o**

Условия реакции: этанол, 60 °С, 4 ч. Светлые кристаллы (59%), ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.29 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3',5'), 7.67 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-2',6'), 7.28 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-2,6), 6.98 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-3,5), 4.28 (q, *J* = 7.1 Гц, 2Н, ОСН₂), 3.77 (с, 3Н, ОМе), 1.18 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н, СН₃).

Халконы **16**

К охлажденной льдом смеси ацетофенона **15** (16.65 ммоль), альдегида **1** (16.65 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли измельченные гранулы NaOH (20.8 ммоль). По завершении добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли на ночь. Растворитель упаривали, остаток суспендировали в воде, подкисляли водн. HCl до pH 5 и экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением соответствующих халконов **16**.

E-3-(4-Метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он **16a**

Белые кристаллы (3.49 г, 88%); Т.пл. 75–76 °С (лит. Т.пл. 72–75 °С [251]); *R*_f = 0.35 (бензол); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.14 (д, *J* = 8.0 Гц, 2Н, Н-2,6-Ph), 7.85 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, Н-2,6-Ar), 7.81 (д, *J* = 15.6 Гц, 1Н, Н-2), 7.72 (д, *J* = 15.6 Гц, 1Н, Н-3),

7.66 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4-Ph), 7.57 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, H-3,5-Ph) 7.03 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 3.83 (с, 3H, OMe).

E-1-(4-Метоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он **16b**

Белые кристаллы; 3.77 г (95%); Т.пл. 104–106 °С (лит. Т.пл. 106–107 °С [252]); $R_f = 0.3$ (бензол); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.16 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-2,6-Ar), 7.93 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, H-2), 7.90-7.84 (м, 2H, H-2,6-Ph), 7.70 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, H-3), 7.50-7.39 (м, 3H, H-3,4,5-Ph), 7.08 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 3.87 (с, 3H, OMe).

Ацетали **17**

К интенсивно перемешиваемой суспензии халкона **16** (1.55 ммоль) и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.71 ммоль) в MeOH (7 мл) по каплям добавляли раствор 50% H_2SO_4 в метаноле (0.42 мл) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. (контроль ТСХ). Растворитель упаривали; продукт разбавляли водой (10 мл) и дважды экстрагировали хлористым метиленом (2×15 мл). Органический слой промывали водой и сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель упаривали; оставшееся масло разбавляли MeOH (5 мл), кипятили до образования прозрачного раствора и выдерживали в течение ночи при 2–6 °С. Кристаллы фильтровали, промывали холодным EtOH и сушили, получая диметилацетали **17**.

3,3-Диметокси-2-(4-метоксифенил)-1-фенилпропан-1он **17a**

Белые кристаллы (0.23 г, 50%); Т.пл. 78–81 °С (лит. Т.пл. 79–81 °С [253]); $R_f = 0.3$ (бензол); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.05 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, H-2,6-Ph), 7.60 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-4-Ph), 7.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, H-3,5-Ph), 7.36 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H-2,6-Ar), 6.86 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 5.08 (м, 2H, H-2, H-3), 3.30 (с, 3H, OMe), 3.29 (с, 3H, OMe), 3.14 (с, 3H, OMe).

3,3-Диметокси-1-(4-метоксифенил)-2-фенилпропан-1он **17b**

Белые кристаллы (0.26 г, 56%); Т.пл. 111–113 °С (лит. Т.пл. 120–121 °С [254]); $R_f = 0.4$ (бензол); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.08 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-2,6-Ar), 7.47 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-2,6-Ph), 7.30 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, H-3,5-Ph), 7.21 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-4-Ph), 7.00 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 5.12 (с, 2H, H-2, H-3), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.14 (с, 3H, OMe), 3.14 (с, 3H, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6) δ 195.6, 163.4,

135.6, 131.0 (2C), 128.9, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.1, 114.0 (2C), 105.6, 55.5, 55.1, 54.4, 52.5.

3-Незамещенные изоксазолы **18a,b**

Раствор 0,8 ммоль ацетала **17** в 4 мл этанола перемешивали и добавляли 0,8 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, смесь кипятили 2 часа. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток обрабатывали 10 мл этилацетата, органическую фазу промывали 5 мл дистиллированной воды, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением изоксазолов.

4-(4-Метоксифенил)-5-фенилизоксазол **18a**

Светлые кристаллы (175 мг, 87%); Т.пл. 68–70 °С, (лит. Т.пл. 68–70°C [75]); $R_f = 0.4$ (бензол); ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8.84 (1H, с, Н-3), 7.60 (2H, м, Н-2,6-Ph), 7.50-7.48 (3H, м, Н-3,4,5-Ph), 7.36 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, Н-2,6-Ar), 7.00 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, Н-3,5-Ar), 3.79 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, DMCO-d_6) δ 162.6 (C-5), 159.1 (C-4-Ar), 152.3 (CH-3), 130.2 (CH-4-Ph), 129.6 (2C, CH-2,6-Ph), 129.1 (2C, CH-3,5-Ph), 127.3 (C-1-Ph), 127.0 (2C, CH-2,6-Ar), 121.5 (C-1-Ar), 115.7 (C-4), 114.4 (2C, C-3,5-Ar), 55.1 (OMe); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019; Найдено 252.1010.

5-(4-Метоксифенил)-4-фенилизоксазол **18b**

Желтоватое масло (169 мг, 84%); $R_f = 0.35$ (бензол); ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8.84 (1H, с, Н-3), 7.54 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, Н-2,6-Ar), 7.45-7.43 (5H, м, Ph), 7.04 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, Н-3,5-Ar), 3.81 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, DMCO-d_6) δ 163.2 (C-5), 160.6 (C-4-Ar), 152.1 (CH-3), 129.7 (C-1-Ph), 128.9 (2C, CH-2,6-Ph), 128.5 (2C, CH-3,5-Ph), 128.2 (2C, CH-2,6-Ar), 127.8 (CH-4-Ph), 119.4 (C-1-Ar), 114.7 (C-4), 114.5 (2C, C-3,5-Ar), 55.2 (OMe); HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019; Найдено 252.1013.

3-Незамещенные изоксазолы **18c,d**

Смесь диарилэтанона **29**[262] (3,6 ммоль) и ДМФ ДМА (1 г, 8,4 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 3 часов. Смесь

концентрировали в вакууме с получением желтого кристаллического енаминона **30** (3,6 ммоль, количественный выход) который использовали без дополнительной очистки. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,9 ммоль) прибавляли к енаминону (3,6 ммоль) в метаноле (20 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, концентрировали в вакууме, остаток обрабатывали этилацетатом (50 мл) и органическую фазу промывали дистиллированной водой (2 x 25 мл), сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали, получали изоксазолы **18c,d**, которые затем дополнительно очищали колоночной хроматографией для чистоты >98% для дальнейших биологических испытаний.

5-(4-Метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол **18c**

Белые кристаллы (0.850 г, 69%); Т.пл. 143-144 °С (MeOH) (лит. [13] Без данных ЯМР и Т.пл.); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H, H-3iso), 7.62 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-2'', 6''), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H-3'', 5''), 6.58 (с, 2H, H-3', 5'), 3.90 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 6H, OMe); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.9 (C-5iso), 160.9 (C-4''), 153.6 (2C, C-3', 5''), 151.7 (C-3iso), 137.8 (C-4'), 128.8 (2C, C-2'', 6''), 125.8 (C-1'), 120.1 (C-1''), 115.0 (C-4iso), 114.1 (2C, C-3'', 5''), 105.9 (2C, C-2', 6'), 60.9 (OMe), 56.2 (2C, 2 x OMe), 55.3 (OMe); EIMS m/z 341 $[\text{M}]^+$ (60), 136 (21), 135 (100), 77 (26). Элементн. Расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: С 66.85; Н 5.61; N 4.10. Найдено: С 66.94; Н 5.71; N 3.90.

4-(4-Метоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол **18d**.

Белые кристаллы (1.07 г, 87%); Т.пл. 117-118 °С (лит.[13] Без данных ЯМР и Т.пл.); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H, H-3iso), 7.35 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-2', 6'), 6.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-3', 5'), 6.89 (с, 2H, H-2'', 6''), 3.88 (с, 3H, OMe), 3.74 (с, 3H, OMe), 3.73 (с, 6H, 2xOMe); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.2 (C-5iso), 159.5 (C-4'), 153.3 (C-3iso), 152.0 (2C, C-3'', 5''), 139.3 (C-4''), 130.1 (2C, C-2', 6'), 122.9 (C-1'), 122.3 (C-1''), 115.4 (C-4iso), 114.3 (2C, C-3', 5'), 104.3 (2C, C-2'', 6''), 60.9 (OMe), 56.0 (2C, 2xOMe), 55.3 (OMe); EIMS m/z 342 $[\text{M} + 1]^+$ (21), 341 $[\text{M}]^+$ (100), 326 (27), 298 (20), 195 (56), 168 (32), 153 (24). Элементн. Расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: С 66.85; Н 5.61; N 4.10. Найдено С 66.95; Н 5.67; N, 3.95

Спирты **20**

Соответствующий альдегид (5.5 ммоль) растворяли при нагревании в метаноле, затем остужали и при охлаждении ледяной баней прибавляли порциями боргидрид натрия (8.2 ммоль) в течение 15 мин, Далее перемешивали 2ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, добавляли воду, экстрагировали хлористым метиленом 2 x 10 мл, сушили сульфатом магния, упаривали растворитель, получали светлые кристаллы

4-Метокси-3-нитрофенилметанол **20e**

Светлые кристаллы 0,964 (95%), Т.пл. 64–66°C (лит.[255] 62-63 °C), ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.80 (с, 1H, H-2), 7.59 (дд, *J* = 8.7, 1.5 Гц, 1H, H-6), 7.32 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, H-5), 5.34 (т, *J* = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.90 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H, Ar-CH₂), 3.91 (с, 3H, OMe)

3,4,5-Триметоксифенилметанол **20j**

Прозрачное масло (1.07г, 98%), ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.62 (с, 2H, H-2,6), 5.15 (уш.с., 1H, OH), 4.42 (с, 2H, Ar-CH₂), 3.76 (с, 6H, 2xOMe), 3.63 (с, 3H, OMe)
Спектральные данные согласуются с литературными [256]

2,5-Диметокси-3,4-метилендиоксифенилметанол **20k**

Белые кристаллы (1.17г, 98%), Т.пл 84–86 °C (лит.[150] Т.пл 88 °C) ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.64 (с, 1H, H-6), 6.99 (с, 2H, OCH₂O), 4.98 (уш.т., *J* = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.40 (с, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 3H, OMe)

2,4-Диметоксифенил метанол **20m**

Белые кристаллы (0.91 г, 98%) Т.пл. 30-33 °C (лит.[257] 36-37 °C) ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.22 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, H-6), 6.50 (м, 2H, H-3,5), 4.80 (т, *J* = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.38 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H, Ar-CH₂).

Йодиды **21**

К раствору соответствующего бензилхлорида (3,3 ммоль) в ацетонитриле (3,3 мл) добавляли 4,4 ммоль NaI и перемешивали в течение 1 ч при 55–60 °C. Осадок отфильтровывали и растворитель упаривали в вакууме с получением

соответствующего бензил йодида в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

4-Нитрофенилбензил йодид **21d**

Бежевые кристаллы (0.87 г, 99 %); Т.пл. 122–125 °С (Лит.[258] 127°С); ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 Н, Н-3,5), 7.53 (д, *J* = 8.6 Гц, 2 Н, Н-2,6), 4.48 (с, 2 Н, CH₂).

4-Метокси-3-нитробензил йодид **21e**

Бежевые кристаллы (0.87 г, 90 %); Т.пл. 131–132 °С; ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.87 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, Н-2), 7.56 (дд, *J* = 8.7, 2.4 Гц, 1Н, Н-6), 7.03 (д, *J* = 8.6 Гц, 1Н, Н-5), 4.43 (с, 2Н, CH₂), 3.96 (с, 3Н, OMe); ¹³С ЯМР (125.76 МГц, CDCl₃): δ 152.4 (С-4), 139.4 (С-3), 134.5 (С-2), 131.8 (С-6), 125.7 (С-1), 114.1 (С-5), 56.7 (OMe), 2.7 (CH₂I); HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Расч. для C₈H₉INO₃ 293.9622; Найдено 293.9631, [M + Na]⁺ Расч. для C₈H₈INO₃Na 315.9441; Найдено 315.9442, [M + K]⁺ Расч. для C₈H₈INO₃K 331.9180; Найдено 331.9181.

Н-Фенил 4-метокси-3-нитрофенилметиленамин **22**

К раствору 4-метокси-3-нитробензальдегида (2,75 ммоль) в хлористом метиле (1,3 мл) по каплям добавляли анилин (2,75 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в хлористом метиле, промывали водой, сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме, получали светлые кристаллы. Светлые кристаллы 0.58 г (82%), Т.пл. 102–106 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.66 (с, 1Н, CH=N), 8.44 (д, *J* = 2.1 Гц, 1Н, Н-1), 8.24 (дд, *J* = 8.8, 2.1 Гц, 1Н, Н-6), 7.54 (д, *J* = 8.8 Гц, 1Н, Н-5), 7.44 (т, *J* = 7.7 Гц, 2Н, Н-3,4,5-Ph), 7.29 (д, *J* = 7.7 Гц, 3Н, Н-2,6-Ph), 4.03 (с, 3Н, OMe); ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 158.2, 154.2, 151.0, 139.4, 134.3, 129.3, 128.7, 126.2, 125.0, 121.1, 114.8, 57.1; *m/z*: (256) M⁺, (179) M-Ph

Н-Бутильные основания Шиффа **23**

Соответствующий альдегид (2,75 ммоль) и бутиламин (4,13 ммоль) перемешивали в хлористом метиле (1,3 мл) в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в

вакууме, остаток растворяли в хлористом метиле, промывали водой, сушили MgSO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме с получением соответствующих *N*-бутильных оснований Шиффа в виде кристаллов или масла

N-Бутил 4-метокси-3-нитрофенилметиленамин **23a**

Желтоватое масло (0.65 г, 66 %); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8.35 (с, 1H, CH=N), 8.21 (с, 1H, H-2), 8.02 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-6), 7.45 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-5), 3.98 (с, 3H, OMe), 3.57 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H, N-CH_2), 1.60 (квинтет, $J = 7.2$ Гц, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.34 (секстет, $J = 7.0$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.92 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 158.1, 153.5, 139.3, 133.4, 128.9, 123.9, 114.6, 60.0, 57.0, 32.6, 19.9, 13.8; m/z : (236) M^+ , (207) M-Et , (193) M-Pr .

N-бутил (2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)метиленамин **23v**

Загрузка реакции производилась на 9.5 ммоль Желтоватые кристаллы (2.46 г, 100 %); Т.пл. 30–33 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8.44 (т, $J = 1.5$ Гц, 1H, CH=N), 7.09 (с, 1H, H-6), 6.08 (с, 2H, OCH_2O), 3.87 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.53 (тд, $J = 6.7$, 1.3 Гц, 2H, N-CH_2), 1.57 (р, $J = 7.0$ Гц, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.32 (h, $J = 7.3$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 154.7, 139.5, 138.9, 138.4, 138.1, 121.6, 104.2, 102.3, 60.6, 60.6, 56.2, 32.7, 20.0, 13.8; m/z : (265) M^+ , (236) M-Et , (222) M-Pr , (208) 100%, M-Bu , (193) M-BuNH .

Хлорацетамиды **24**

К перемешиваемому раствору соответствующего амина (10 ммоль), растворенного в ацетонитриле (10 мл), по каплям добавляли хлорацетилхлорид (11.5 ммоль), а затем добавляли триэтиламин (13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду (5 мл) и этилацетат (2×10 мл). органический слой отделяли, сушили сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме, кристаллизовали из гексана.

2-хлорацетамид **24a** коммерчески доступен

N-этил хлорацетамид **24b**

Белые кристаллы Т.пл. 22-22.5 °С, ^1H ЯМР (300.13 Гц, CDCl_3) δ 8.20 (с, 1H, NH), 4.03 (с, 2H, CH_2Cl), 3.12 (квинтет, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.04 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_2CH_3).

N-3,4-метилендиоксифенилметил хлорацетамид **24c**

Светлые кристаллы (1.01г, 79%) Т.пл. 93–95°С (лит.[259] Т.пл. 101–103°С). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц) δ 8.40 (уш.с, 1H, NH), 6.65-6.88 (м, 3H, Ph), 5.4 (уш.с, 2H, CH_2), 4.05 (с, 2H, CH_2Cl).

N-3,4-диметоксифенилэтил хлорацетамид **24d**

Светлые кристаллы (1.12г, 79%) Т.пл. 90-92°С (лит. [260] Т.пл. 91 °С), ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц) δ 8.25 (уш.с, 1H, NH), 6.87 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-5), 6.81 (с, 1H, H-2), 6.73 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-6), 4.04 (с, 2H, CH_2Cl), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.30 (м, 2H, NHCH_2), 2.68 (т, $J = 7.2$, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$).

N-(4-бромфенил) хлорацетамид **24e**

Светлые кристаллы (2.88г, 99.9%) Т.пл.=172-175°С (Лит.[261]Т.пл.=179-180°С). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц) δ 10.44 (с, 1H, NH), 7.60-7.50 (м, 4H, BrPh), 4.27 (с, 2H, CH_2).

N-4-дифторхлорметоксифенил хлорацетамид **24f**

Светлые кристаллы (2.04 г, 75.5%), Т.пл. 104–108 °С (гексан); ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.52 (с, 1H, NH), 7.72 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, H-2,4-Ar), 7.35 (д, $J= 8.7$ Гц, 2H, H-3,5-Ar), 4.29 (с, 2H, CH_2); ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- d_6) δ 164.8 (CONH), 145.1 (C-4-Ar), 137.6 (C-1-Ar), 124.9 (т, $J=378.1$ Гц, OCF_2Cl), 121.9 (2C, C-2,6-Ar), 120.7 (2C, C-3,5-Ar), 43.4 (CH_2Cl) ; ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ -25.63 (OCF_2Cl) ; EIMS m/z 273 (11), 272 (6), 271 (67), 270 (14), 269 $[\text{M}]^+$ (100), 234 (13), 220 (15), 193 (47)

Оксим 2-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-1-фенилэтанона **25**

Смесь 1.5 ммоль соответствующего 4,5-дигидроизоксазол-N-оксида **8ka**, 10 мл 2%-ного этанольного раствора NaOH и 2 мл воды перемешивали при 60 °С в течение 5–6 ч, затем этанол удаляли в вакууме. Остаток подкисляли до pH 5,0 и добавляли хлористый метилен (50 мл), органический слой отделяли, растворитель упаривали,

продукт очищали колоночной хроматографией. (силикагель, градиент бензола, бензол/этилацетат, 1:1). Светлые кристаллы (52 мг, 11%), Т.пл. 86–88 °С; $R_f = 0.4$ (бензол/ этил ацетат, 10:1); ^1H ЯМР (500.13 МГц, CDCl_3) δ 8.40-8.10 (уш.с, 1H, NOH), 7.61 (м, 2H, H-2,6), 7.32 (м, 3H, H-3,4,5), 6.34 (с, 1H, H-6'), 5.93 (с, 2H, OCH_2O), 4.13 (с, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 158.1 (C=N), 139.1 (C-3'), 138.5 (C-4'), 136.2 (C-5'), 135.5 (C-1), 135.4 (C-2'), 129.2 (C-4), 128.4 (2C, C-3,5), 126.5 (2C, C-2,6), 121.9 (C-6'), 108.0 (OCH_2O), 59.9 (CH_3O), 56.8 (CH_3O), 25.4 (CH_2); IR (CCl_4) $\nu = 3594$ (NOH), 1643 (C=N), 1505, 1454, 1432, 1272 (NOH), 1272, 1140, 1054 cm^{-1} ; HRMS (ESI/QTOF) m/z Расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_5 + \text{H}^+$: 316.1179 [M + H] $^+$; Найдено 316.1166

Таблица 1. Кристаллографические данные для **6k** и **6s**.

Вещество	6k	6s
Эмпирическая формула	$C_{17}H_{15}NO_6$	$C_{13}H_{11}NO_3S$
масса	329.30	261.29
T , К	100.0(2)	100.0(2)
Излучение (λ), Å	0.96260	0.96260
Размер кристалла, мм	0.20×0.20×0.25	0.10×0.10×0.15
Кристаллическая решетка	моноклинная	триклинная
Пространственная группа	$C2/c$	$P-1$
a , Å	21.841(4)	8.6151(17)
b , Å	6.7692(14)	9.1087(18)
c , Å	21.035(4)	9.781(2)
α , град.	90	107.58(3)
β , град.	90.50(3)	102.92(3)
γ , град.	90	113.92(3)
V , Å ³	3109.8(10)	613.9(4)
Z	8	2
d_c , г · см ⁻³	1.407	1.413
$F(000)$	1376	272
μ , мм ⁻¹	0.227	0.597
$2\theta_{max}$, град.	76.88	76.72
Диапазон индекса	$-28 \leq h \leq 28$ $-8 \leq k \leq 8$ $-25 \leq l \leq 26$	$-11 \leq h \leq 11$ $-11 \leq k \leq 11$ $-12 \leq l \leq 12$
по. собранных рефлексов	22356	5807
по. уникальных рефлексов [R_{int}]	3377 [0.1136]	2493 [0.1189]
по. рефлексов с $I > 2\sigma(I)$	2775	1864
данные / ограничения / параметры	3377 / 0 / 220	2493 / 0 / 164
R_1 ; wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0546; 0.1314	0.0850; 0.1914
R_1 ; wR_2 (все данные)	0.0625; 0.1373	0.1003; 0.2222

GOF on F^2	1.069	0.848
T_{\min} ; T_{\max}	0.939; 0.949	0.906; 0.933
ρ_{\max} ; ρ_{\min} , eÅ ⁻³	0.347; -0.289	0.569; -0.694

Таблица 2. Кристаллографические данные для **10**.

эмпирическая формула	C ₁₉ H ₁₅ NO ₇
масса	369.32
температура	100(2) К
Длина волны	0.96260 Å
кристаллическая решетка	моноклинная
пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
параметры ячейки	$a = 11.959(2) \text{ \AA}$; $b = 7.0189(14) \text{ \AA}$; $c = 20.934(4) \text{ \AA}$ 1695.1(6) Å ³ $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 105.28(3)^\circ$; $\gamma = 90^\circ$.
Z	4
Плотность (расч.)	1.447 мг/м ³
коэффициент абсорбции	0.236 мм ⁻¹
F(000)	768
размер кристалла	0.30 x 0.20 x 0.20 мм ³
диапазон тета	3.121 to 38.493°.
Диапазон индексов	-15 ≤ h ≤ 15, -8 ≤ k ≤ 7, -27 ≤ l ≤ 27
Собранно рефлексов	13800
независимые рефлексов	3464 [R(int) = 0.1135]
соответствие тета = 35.279°	96.0 %
Коррекция абсорбции	Semi-empirical from equivalents
Макс. И мин. трансмиссия	0.940 и 0.920
уточняющий метод	Full-matrix least-squares on F ²
данные / ограничения / параметры	3464 / 0 / 250
соответствие F ²	1.077
финальные показатели R [для 2074	R1 = 0.0736, wR2 = 0.1687

рефлексов с $I > 2\sigma(I)$	
R показатели (все данные)	$R1 = 0.1321, wR2 = 0.2064$
коэффициент экстинкции	0.0084(19)
Парам. эллипсоида	0.381 и -0.395 e.Å

Таблица 3. Кристаллографические данные для **11t**.

Эмпирическая формула	$C_{19}H_{19}NO_5$
масса	341.35
T , К	120.0(2)
излучение (λ), Å	0.71073
размер кристалла, мм	0.30×0.25×0.03
кристаллическая решетка	моноклинная
пространственная группа	$P21/n$
a , Å	13.1877(11)
b , Å	7.1417(6)
c , Å	17.5042(15)
α , град.	90
β , град.	90.813(2)
γ , град.	90
V , Å ³	1648.4(2)
Z	4
d_c , г · см ⁻³	1.375
$F(000)$	720
μ , мм ⁻¹	0.100
$2\theta_{max}$, град.	65.36
диапазон индексов	$-20 \leq h \leq 19$ $-10 \leq k \leq 10$ $-26 \leq l \leq 21$
по. собранных рефлексов	20548
по. уникальных рефлексов [R_{int}]	6011 [0.0982]
по. рефлексов с $I > 2\sigma(I)$	3083
данные / ограничения / параметры	6011 / 0 / 230
$R1; wR2$ ($I > 2\sigma(I)$)	0.0654; 0.1199
$R1; wR2$ (все данные)	0.1525; 0.1465
GOF на F^2	0.963

$T_{\min}; T_{\max}$	0.959; 0.987
$\rho_{\max}; \rho_{\min}, \text{e}\text{\AA}^{-3}$	0.324; -0.350

Таблица 4. Кристаллографические данные для **11 х**.

Эмпирическая формула	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	
Масса	341.35	
температура	100.0 К	
длина волны	0.71073 \AA	
кристаллическая решетка	Triclinic	
пространственная группа	P-1	
параметры ячейки	$a = 7.60340(10) \text{\AA}$	$\alpha = 74.5640(10)^\circ$.
	$b = 10.6503(2) \text{\AA}$	$\beta = 89.5210(10)^\circ$.
	$c = 10.8878(2) \text{\AA}$	$\gamma = 75.7160(10)^\circ$.
Объем	$822.05(2) \text{\AA}^3$	
Z	2	
плотность (расч.)	1.379 г/см ³	
коэффициент абсорбции	0.100 мм ⁻¹	
F(000)	360	
Размер кристалла	0.394 x 0.389 x 0.239 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	2.411 до 32.828°.	
Диапазон индексов	-11 ≤ h ≤ 11, -16 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 16	
Собрано рефлексов	40048	
Независимые рефлексы	6112 [R(int) = 0.0485]	
Наблюдаемые рефлексы	4657	
Соответствие тета = 25.242°	99.8 %	
Коррекция абсорбции	Semi-empirical from equivalents	
Макс. И мин. Трансмиссия	0.7465 and 0.6974	
Уточняющий метод	Full-matrix least-squares on F ²	
Данные/ограничения/параметры	6112 / 0 / 230	

соответствие F^2	1.014
финальный индекс R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0447$, $wR2 = 0.1089$
Парам. эллипсоида	0.437 and -0.311 e.Å ⁻³

Методика биологических испытаний Исследование антипролиферативной активности веществ на модели зародышей морского ежа[262]. Опыты проводили в биологической лаборатории ИБР им. Н.К.Кольцова РАН на Кипре. Взрослых морских ежей *Paracentrotus lividus* L. (*Echinidae*, *Echinodermata*) собирали в прибрежной зоне и содержали в аквариуме с аэрируемой морской водой. Нерест стимулировали инъекцией в полость тела животных 1-2 мл 0.5 М КСl. Полученные яйцеклетки отмывали профильтрованной через нейлоновый фильтр морской водой и оплодотворяли добавлением нескольких капель разбавленной спермы. Зародышей (600-2000/мл) инкубировали в профильтрованной морской воде при комнатной температуре (18-23 °C) в 6-луночных культуральных платах. Исходные растворы химических соединений готовили в ДМСО, после чего разводили в 10 раз 96% этанолом. Такая процедура способствует увеличению растворимости веществ в солесодержащих средах (морской воде). Растворимость исследуемых соединений контролировали с помощью стереомикроскопа МБС-10. В качестве положительного контроля использовали комбретастин А-4 (СА4), синтезированный по описанной методике[263]. Обработку веществами проводили в 6-луночных культуральных платах. В каждую лунку помещали 5 мл суспензии оплодотворенных яйцеклеток или зародышей и добавляли соответствующий объем раствора исследуемого вещества для достижения требуемой конечной концентрации. Пробоподготовка осуществлялась посредством 10-кратного разбавления 96% этиловым спиртом исходных 10 мМ растворов исследуемых соединений в ДМСО. Это значительно увеличивало растворимость испытуемых молекул в морской воде, что подтверждалось микроскопическим исследованием образцов. При этом максимальная концентрация растворителя не превышала

предельно допустимую (1% для этанола и 0.05% для ДМСО). Для оценки антимиотической активности яйцеклетки обрабатывали веществами через 8–15 мин после оплодотворения, и через 2.5–6 ч регистрировали нарушение и/или остановку дробления. О способности веществ воздействовать на тубулин и дестабилизировать микротрубочки судили по характерному изменению плавательного поведения зародышей, обработанных веществами сразу после вылупления бластул в возрасте 8.5–10 ч. Прекращение прямолинейного плавания зародышей у поверхности воды, оседание на дно сосуда и быстрое вращение (спиннинг) вокруг анимально-вегетативной оси являются свидетельством антитубулинового механизма действия исследуемых химических соединений. В тестах использовали последовательно понижающиеся в два раза концентрации веществ до исчезновения эффекта. Активность оценивали по наименьшей (пороговой) концентрации ЕС, вызывающей нарушение дробления, остановку дробления или спиннинг зародышей. Наблюдения проводили с помощью оптического микроскопа Биолам ЛОМО (г. Санкт-Петербург, Россия) до перехода к активному питанию (средний плутеус 2)

ВЫВОДЫ

1. Разработан селективный способ синтеза 5-незамещенных 3,4-диарилизоксазолов – высокоактивных дестабилизаторов микротрубочек, аналогов природного цитостатика комбретастина А-4.
2. Методом рециклизации 5-карбоксамидо-изоксазолин-N-оксидов в присутствии DBU с высокими выходами синтезированы 3,4-диарилизоксазол-5-карбоксамиды, которые являются близкими аналогами противоопухолевых изоксазолов ингибиторов белка теплового шока Hsp-90. При рециклизации 5-этоксикарбонил-3,4-диарилизоксазолин-N-оксидов в присутствии DBU был получен представитель редкого класса гетероциклов – диарил-оксазинон (5-гидрокси-4-(2,5-диметокси-3,4-метилендиоксифенил)-3-фенил-6H-1,2-оксазин-6-он).
3. Установлено, что при наличии нитро-групп а арильных заместителях рециклизация изоксазолин-N-оксидов протекает атипично, приводя к эфирам 3,4-диарил-5-карбоновых кислот, омыление которых с высокими выходами позволяет получить соответствующие карбоновые кислоты, представляющие интерес в качестве противовоспалительных лекарственных средств нового поколения.
4. Разработаны эффективные препаративные способы синтеза ключевых полупродуктов - арилнитрометанов - как с акцепторными, так и с донорными заместителями, в том числе с природными полиалкокси-фрагментами.
5. Разработан эффективный способ получения α -нитростильбенов – нитрозамещенных аналогов комбретастина А-4, реакцией метильных оснований Шиффа бензальдегидов с арилнитрометанами, что позволило увеличить выходы α -нитростильбенов в 2 - 3 раза.
6. При исследовании антимиотической и противоопухолевой активности орто-диарилизоксазолов на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus* и на 60 линиях опухолевых клеток человека, были выявлены молекулы, более активные, чем природный цитостатик комбретастин А-4, подавляющие деление опухолевых клеток в концентрации 1-10 нМ.
7. Способность о-дифенилизоксазолов взаимодействовать с колхициновым сайтом тубулина подтверждена методами компьютерного моделирования, в том числе

методом молекулярной динамики расчетом аффинности связывания на примерах монометоксизамещенных изомеров диарилизоксазолов. Рассчитанные величины ΔG согласуются с данными биологических испытаний.

8. По комплексу противоопухолевых и физико-химических свойств среди о-диарилизоксазолов выбран **18d**, разработана его водорастворимая форма на основе плуроника F-127, которая в настоящее время проходит доклинические испытания в НМИЦ радиологии им. П.А. Герцена. По предварительным данным, **18d** при однократной дозе 10мг/кг на четвертые сутки после введения ингибирует рост саркомы мышей S37 на 50%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tron G.C., Piralì T., Sorba G., Pagliai F., Busacca S., Genazzani A.A. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions // *J. Med. Chem.* – 2006. – Т.49. – № 11. – С. 3033–3044.
2. Marrelli M., Conforti F., A. Statti G., Cachet X., Michel S., Tillequin F., Menichini F. Biological Potential and Structure–Activity Relationships of Most Recently Developed Vascular Disrupting Agents: An Overview of New Derivatives of Natural Combretastatin A-4 // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Т.18. – № 20. – С. 3035–3081.
3. Claisen L., Lowman O. Zur Kenntniss des Benzoylacetons // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* – 1888. – Т.21. – С. 1149–1157.
4. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. Rings in Drugs // *J. Med. Chem.* – 2014. – Т.57. – С. 5845–5859.
5. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* – 2014. – Т.57. – № 24. – С. 10257–10274.
6. Gandour R.D., Walker D.A., Nayak A., Newkome G.R. 3-Benzoyloxyisoxazole System in Construction of Tetracyclines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Т.100. – № 11. – С. 3609–3611.
7. Charest M.G., Lerner C.D., Brubaker J.D., Siegel D.R., Myers A.G. A convergent enantioselective route to structurally diverse 6-deoxytetracycline antibiotics // *Science.* – 2005. – Т.308. – № 5720. – С. 395–398.
8. Sysak A., Obmińska-Mrukowicz B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Т.137. – С. 292–309.
9. Lang S.A.J., Lin Y.–. 4.16 Isoxazoles and their Benzo Derivatives. – 1984. – С. – 1–130.
10. Quilico A. Isoxazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1962. – С. 5–94.
11. Giomi D., Cordero F.M., Machetti F. 4.03 - Isoxazoles. Oxford: Elsevier, 2008. – С. 365–485.

12. Cordero F.M., Giomi D., Lascialfari L. Chapter 5.7 - Five-Membered Ring Systems: With O and N Atoms // *Prog. Heterocycl. Chem.* – T.30. – Elsevier, 2018. – C. 279–309.
13. Sun C.-M., Lin L.-G., Yu H.-J., Cheng C.-Y., Tsai Y.-C., Chu C.-W., Din Y.-H., Chau Y.-P., Don M.-J. Synthesis and cytotoxic activities of 4,5-diarylisoaxazoles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – T.17. – №4. – C. 1078—1081.
14. Shin K.D., Yoon Y.J., Kang Y.-R., Son K.-H., Kim H.M., Kwon B.-M., Han D.C. KRIBB3, a novel microtubule inhibitor, induces mitotic arrest and apoptosis in human cancer cells // *Biochemical Pharmacology.* – 2008. – T.75. – № 2. – C. 383–394.
15. Sharp S.Y., Prodromou C., Boxall K., Powers M. V, Holmes J.L., Box G., Matthews T.P., Cheung K.-M.J., Kalusa A., James K., Hayes A., Hardcastle A., Dymock B., Brough P.A., Barril X., Cansfield J.E., Wright L., Surgenor A., Foloppe N., Hubbard R.E., Aherne W., Pearl L., Jones K., McDonald E., Raynaud F., Eccles S., Drysdale M., Workman P. Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone in vitro and in vivo by novel, synthetic, potent resorcinyl pyrazole/isoxazole amide analogues // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – T.6. – № 4. – C. 1198–1211.
16. Brough P.A., Aherne W., Barril X., Borgognoni J., Boxall K., Cansfield J.E., Cheung K.-M.J., Collins I., Davies N.G.M., Drysdale M.J., Dymock B., Eccles S.A., Finch H., Fink A., Hayes A., Howes R., Hubbard R.E., James K., Jordan A.M., Lockie A., Martins V., Massey A., Matthews T.P., McDonald E., Northfield C.J., Pearl L.H., Prodromou C., Ray S., Raynaud F.I., Roughley S.D., Sharp S.Y., Surgenor A., Walmsley D.L., Webb P., Wood M., Workman P., Wright L. 4,5-Diarylisoaxazole Hsp90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer // *J. Med. Chem.* – 2008. – T.51. – № 2. – C. 196–218.
17. Lee S., Kim J.N., Lee H.K., Yoon K.S., Shin K.D., Kwon B.-M., Han D.C. Biological evaluation of KRIBB3 analogs as a microtubule polymerization inhibitor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – T.21. – № 3. – C. 977–979.

18. Shan Y.S., Zhang J., Liu Z., Wang M., Dong Y. Developments of Combretastatin A-4 Derivatives as Anticancer Agents // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – T.18. – № 4. – C. 523–538.
19. Cordero F.M., Giomi D., Lascialfari L. Chapter 5.7 - Five-Membered Ring Systems with O & N Atoms – T.26 . – Elsevier, 2014. – C. 319–348.
20. Cordero F.M., Giomi D., Lascialfari L. Chapter 5.7 - Five-Membered Ring Systems With O and N Atoms– T. 29 . – Elsevier, 2017. – C. 353–382.
21. Ravi T., Komal U., Onkar S. Pain Management Drugs Market. – 2020. – C. 1–266.
22. Gürses T., Olğaç A., Garscha U., Gür Maz T., Bal N.B., Uludağ O., Çalışkan B., Schubert U.S., Werz O., Banoglu E. Simple heteroaryl modifications in the 4,5-diarylisoxazol-3-carboxylic acid scaffold favorably modulates the activity as dual mPGES-1/5-LO inhibitors with in vivo efficacy // *Bioorg. Chem.* – 2021. – T.112. – C. 104861.
23. Li J., Lin Z., Lin Z., Jiang H., Wu W. , CN112645896 (A) - Method for synthesizing 4-aryl isoxazole derivative; опубли. 2021.
24. Maloney A., Workman P. HSP90 as a new therapeutic target for cancer therapy: the story unfolds // *Expert Opin. Biol. Ther.* –2002. – T.2. –№ 1. C. 3–24.
25. Chen D., Shen A., Li J., Shi F., Chen W., Ren J., Liu H., Xu Y., Wang X., Yang X., Sun Y., Yang M., He J., Wang Y., Zhang L., Huang M., Geng M., Xiong B., Shen J. Discovery of potent N-(isoxazol-5-yl)amides as HSP90 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – T.87. – C. 765–781.
26. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rcsb.org>.
27. Marcyk P.T., LeBlanc E. V, Kuntz D.A., Xue A., Ortiz F., Trilles R., Bengtson S., Kenney T.M.G., Huang D.S., Robbins N., Williams N.S., Krysan D.J., Privé G.G., Whitesell L., Cowen L.E., Brown L.E. Fungal-Selective Resorcylate Aminopyrazole Hsp90 Inhibitors: Optimization of Whole-Cell Anticryptococcal Activity and Insights into the Structural Origins of Cryptococcal Selectivity // *J. Med. Chem.* – 2021. – T.64. – № 2. – C. 1139–1169.
28. Whitesell L., Robbins N., Huang D.S., McLellan C.A., Shekhar-Guturja T., LeBlanc E. V, Nation C.S., Hui R., Hutchinson A., Collins C., Chatterjee S., Trilles

- R., Xie J.L., Krysan D.J., Lindquist S., Porco J.A., Tatu U., Brown L.E., Pizarro J., Cowen L.E. Structural basis for species-selective targeting of Hsp90 in a pathogenic fungus // *Nature Commun.* – 2019. – T.10. – № 1. – C. 402.
29. Rubin C.I., Atweh G.F. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle // *J. Cell. Biochem.* – 2004. – T.93. – № 2. – C. 242–250.
30. Debs G.E., Cha M., Liu X., Huehn A.R., Sindelar C. V. Dynamic and asymmetric fluctuations in the microtubule wall captured by high-resolution cryoelectron microscopy // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – T.117. – № 29. – C. 16976–16984.
31. Wang Y., Benz F.W., Wu Y., Wang Q., Chen Y., Chen X., Li H., Zhang Y., Zhang R., Yang J. Structural Insights into the Pharmacophore of Vinca Domain Inhibitors of Microtubules // *Mol. Pharm.* – 2016. – T.89. – № 2. – C. 233 – 242.
32. Prota A.E., Danel F., Bachmann F., Bargsten K., Buey R.M., Pohlmann J., Reinelt S., Lane H., Steinmetz M.O. The Novel Microtubule-Destabilizing Drug BAL27862 Binds to the Colchicine Site of Tubulin with Distinct Effects on Microtubule Organization // *J. Mol. Biol.* – 2014. T.426. – № 8. – C. 1848–1860.
33. Gaspari R., Prota A.E., Bargsten K., Cavalli A., Steinmetz M.O. Structural Basis of cis- and trans-Combretastatin Binding to Tubulin // *Chem.* 2017. – T.2. – № 1. – C. 102–113.
34. Lee S., Kim J.N., Min J.H., Yoon K.S., Shin K.D., Kwon B.M., Han D.C. Synthesis and biological evaluation of KRIBB3 analogues on a proliferation of HCT-116 colorectal cancer cells // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – T.31. – № 12. – C. 3800–3802.
35. Wang G., Liu W., Huang Y., Li Y., Peng Z. Design, synthesis and biological evaluation of isoxazole-naphthalene derivatives as anti-tubulin agents // *Arab. J. Chem.* – 2020. – T.13. – № 6. – C. 5765–5775.
36. Kaffy J., Pontikis R., Carrez D., Croisy A., Monneret C., Florent J.C. Isoxazole-type derivatives related to combretastatin A-4, synthesis and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – T.14. – № 12. – C. 4067–4077.
37. Tsyganov D. V., Khrustalev V.N., Konyushkin L.D., Raihstat M.M., Firgang S.I., Semenov R. V., Kiselyov A.S., Semenova M.N., Semenov V. V. 3-(5-)Amino-o-

- diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – T.73. – C. 112–125.
38. Bast K., Christ M., Huisgen R., Mack W., Sustmann R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, 70. Additionen des Benzonitriloxids an olefinische und acetylenische Dipolarophile // *Chemische Berichte.* – 1973. – T.106. – № 10. – C. 3258–3274.
39. Barrett A.G.M., Quayle P. Synthesis of β -lactams from imines and 1-lithio-oxy-2-phenylacetylene // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.-1.* – 1982. – № 0. – C. 2193–2196.
40. Jia Q.F., Benjamin P.S., Huang J., Du Z., Zheng X., Zhang K., Conney A.H., Wang J. Synthesis of 3,4-disubstituted isoxazoles via enamine [3+2] cycloaddition // *Synlett.* – 2013. – T.24. – № 1. – C. 79–84.
41. Slagbrand T., Kervefors G., Tinnis F., Adolfsson H. An Efficient One-pot Procedure for the Direct Preparation of 4,5-Dihydroisoxazoles from Amides // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – T.359. – № 11. – C. 1990–1995.
42. Reddy A.R., Goverdhan G., Sampath A., Mukkanti K., Reddy P.P., Bandichhor R. Application of [3 + 2]-Cycloaddition in the Synthesis of Valdecoxib // *Synth. Commun.* – 2012. – T.42. – № 5. – C. 639–649.
43. Lasri J., Mukhopadhyay S., Charmier M.A.J., Charmier M.A.J. Efficient regioselective synthesis of 4- and 5-substituted isoxazoles under thermal and microwave conditions // *J. Het. Chem.* – 2008. – T.45. – № 5. – C. 1385–1389.
44. Himbert G., Kuhn H., Barz M. Cycloadditionen, 18. 5-Aminoisoxazole durch Cycloaddition von Nitriloxiden an Inamine // *Liebigs Ann. der Chemie.* – 1990. – № 4. – C. 403–407.
45. Kuehne M.E., Sheeran P.J. Reactions of ynamines // *J. Org. Chem.* – 1968. – T.33. – № 12. – C. 4406–4413.
46. Bianchetti G., Pocar D., Torricelli C., Arlandini E., Gioia B. XVI. The interaction of synthetic isoflavone analogs with hydroxylamine // *Gazz. Chim. Ital.* – 1981. – T.111. – № 7/8. – C. 315–324.
47. Caramella P., Albin E., Bandiera T., Corsico Coda A., Grünanger P., Albin F.M. Selectivity in cycloadditions—XI: Cycloadditions of nitrile oxides to methyl styryl

- sulfides, sulfoxides and sulfones. regiochemistry // *Tetrahedron*. – 1983. – T.39. – № 4. – C. 689–699.
48. Barzagli M., Beltrame P.L., Dalla Croce P., Del Buttero P., Licandro E., Maiorana S., Zecchi G. Regioselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions of (phenylsulfinyl)- and (phenylsulfonyl)alkenes // *J. Org. Chem.* – 1983. – T.48. – № 21. – C. 3807–3810.
49. Cao G., Wang Y., Cui T., Huang L., Teng D. Synthesis of 3,4,5-trisubstituted isoxazoles via 1,3-dipolar cycloaddition/SO₂ extrusion of benzoisothiazole-2,2-dioxide-3-ylidenes with nitrile oxides // *RSC Advances*. – 2016. – T.6. – № 27. – C. 22519–22525.
50. Easton C.J., Heath G.A., Hughes C.M.M., Lee C.K.Y., Savage G.P., Simpson G.W., Tiekink E.R.T., Vuckovic J., Webster R.D. Electrochemical and yeast-catalysed ring-opening of isoxazoles in the synthesis of analogues of the herbicide Grasp ® // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 2001. – C. 1168–1174.
51. Baranski A., Cholewka E. Studies on the thermolysis of regio and stereoisomeric diarylnitro-D₂-isoxazolines // *Pol. J. Chem.* – 1989. – C. 483–494.
52. Baranski A. Synthesis and properties of azoles and their derivatives/ part V. Regiochemistry in [2+3] cycloaddition reactions of benzonitrile N-oxide with *b*-substituted nitroethylenes // *Pol. J. Chem.* – 1982. – T.56. – № 2. – C. 257–266.
53. L'Abbe G., Mathys G., Toppet S. Thermolysis of heterocyclic azides. Rearrangement involving acyl migration from carbon to nitrogen // *J. Org. Chem.* – 1974. – T.39. – № 23. – C. 3449–3451.
54. L'Abbe G., Mathys G. 1,3-Dipolar cycloadditions of nitrile oxides with α - and β -azidovinyl ketones // *J. Org. Chem.* – 1974. – T.39. – № 9. – C. 1221–1225.
55. Coffman K.C., Palazzo T.A., Hartley T.P., Fettinger J.C., Tantillo D.J., Kurth M.J. Heterocycle–Heterocycle Strategies: (2-Nitrophenyl)isoxazole Precursors to 4-Aminoquinolines, 1H-Indoles, and Quinolin-4(1H)-ones // *Org. Lett.* – 2013. – T.15. – № 8. – C. 2062–2065.
56. Pati M.L., Vitale P., Ferorelli S., Iaselli M., Miciaccia M., Boccarelli A., Di Mauro G.D., Fortuna C.G., Souza Domingos T.F., Rodrigues Pereira da Silva L.C., de Pádula M., Cabral L.M., Sathler P.C., Vacca A., Scilimati A., Perrone M.G.

- Translational impact of novel widely pharmacological characterized mofezolac-derived COX-1 inhibitors combined with bortezomib on human multiple myeloma cell lines viability // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – T.164. – C. 59–76.
57. Caramella P., Cellerino G., Houk K.N., Albini F.M., Santiago C. Selectivity in cycloadditions. 6. Cycloadditions of nitrile oxides to benzofuran. *Regiochemistry // J. Org. Chem.* – 1978. – T.43. – № 15. – C. 3006–3010.
 58. Sasaki T., Yoshioka T. Studies of Heteroaromaticity. IV. The Thermal 1,3-Dipolar Cycloaddition of Fur- and 5-Nitro-2-furhydroxamoyl Chlorides with Olefinic and Acetylenic Compounds // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1967. – T.40. – № 11. – C. 2604–2607.
 59. Sangepu B., Gandu B., Anupoju G., Jetti V. Synthesis of Isoxazole, 1, 2, 4-Oxadiazole and (1H-Pyrazol-4-yl)-methanone Oxime Derivatives from N-Hydroxy-1H-pyrazole-4-carbimidoyl Chloride and their Biological Activity // *J. Het. Chem.* – 2016. – T.53. – № 3. – C. 754–761.
 60. Hansen T. V, Wu P., Fokin V. V. One-Pot Copper (I) -Catalyzed Synthesis of 3 , 5-Disubstituted Isoxazoles S CHEME 1 . One-Pot Synthesis of and organic azides to give exclusively 1 , 4-disubstituted limited to azides as dipoles , and nitrones , nitrile oxides , aldoxime via reaction wi // *Synthesis.* – 2005. – № I. – C. 7761–7764.
 61. Reddy M.V.R., Bell S.C. , US 2003/0162813 A1 Processes for the preparation of substituted isoxazoles and 2-isoxazolines; *опубл.* 2003.
 62. Bloom J.D. , US 2003/0162813 A1 Isoxazole-containing thiourea inhibitors useful for treatment of *varicella zoster* virus; *опубл.* 2004.
 63. Grecian S., Fokin V. V. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of nitrile oxides and alkynes: Practical synthesis of isoxazoles // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2008. – T.47. – № 43. – C. 8285–8287.
 64. Oakdale J.S., Sit R.K., Fokin V. V. Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5-Halotriazoles // *Chem. – A Eur. J.* – 2014. – T.20. – № 35. – C. 11101–11110.

65. Feng Q., Huang H., Sun J. Ru-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Oxides and Electron-Rich Alkynes with Reversed Regioselectivity // *Org. Lett.* – 2021. – T.23. – № 7. – C. 2431–2436.
66. Guo D.-C., Zhang C., Li F., Zhang F., Yu F., He Y.-P. Synthesis of Tricyclic Isoxazoles via Sequential [3+2] Dipolar Cycloaddition- and Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation Reactions // *Synthesis.* – 2017. – T.49. – № 06. – C. 1356–1370.
67. Dannhardt G., Laufer S., Obergrusberger I. Eine neue Synthese für 3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole und ihre Überführung in 5-[N-(ω -Aminoalkyl)amino]isoxazole und 5-(2-Aminoethylthio)isoxazole // *Synthesis.* – 1989. – № 04. – C. 275–280.
68. Dannhardt G., Dominiak P., Laufer S. Hypertensiv wirksame 5-(β -Aminoethyl)aminoisoxazole: Synthese und Prüfung von Derivaten mit teilrigidisierter C-5-Seitenkette bzw. ω -ständigem Heterocyclus // *Archiv der Pharmazie.* – 1990. – T.323. – № 9. – C. 571–578.
69. Adembri G., Camparini A., Ponticelli F., Tedeschi P. Thermally induced isomerisation of isoxazol-5-ylhydrazines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1977. – № 9. – C. 971–979.
70. Dannhardt G., Dominiak P., Laufer S. Hypertensiv wirksame 5-(ω -Aminoalkyl)aminoisoxazole: Synthese und Prüfung von Verbindungen mit einer Sulfamid- oder Carboxyl-Gruppe am Ende der Seitenkette // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 1990. – T.323. – № 8. – C. 517–519.
71. Takagi S., Yasuda H. Studies on the Syntheses of 4, 5-Disubstituted Isoxazoles and their Cleavage Reaction with Sodium Ethoxide. I // *YAKUGAKU ZASSHI.* – 1959. – T.79. – № 4. – C. 467–470.
72. Bodunov V.A., Galenko E.E., Galenko A. V, Novikov M.S., Khlebnikov A.F. Synthesis of Substituted Indole-3-carboxylates by Iron(II)-Catalyzed Domino Isomerization of 3-Alkyl/aryl-4-aryl-5-methoxyisoxazoles // *Synthesis.* – 2018. – T.50. – № 14. – C. 2784–2798.

73. Fuerstner A., Weintritt H., Hupperts A. A New, Titanium-Mediated Approach to Pyrroles: First Synthesis of Lukianol A and Lamellarin O Dimethyl Ether // *J. Org. Chem.* – 1995. – T.60. – № 20. – C. 6637–6641.
74. Tsyganov D. V, Semenova M.N., Konyushkin L.D., Ushkarov V.I., Raihstat M.M., Semenov V. V. A convenient synthesis of cis-restricted combretastatin analogues with pyrazole and isoxazole cores // *Mendeleev Commun.* – 2019. – T.29. – № 2. – C. 163–165.
75. Kamal R., Sharma D., Wadhwa D., Prakash O. The Chemistry of α,β -Ditosyloxy Ketones: A New and Convenient Route to 4,5-Diarylisoxazoles from α,β -Chalcone Ditosylates // *Synlett.* – 2012. – T.23. – № 01. – C. 93–96.
76. PRAGI, JAGDEEP S.D., JITENDER S. Chalcone Ditosylates as Potent Precursor for Synthesis of Some 4,5-Disubstituted Isoxazoles with Antioxidant and Anti-inflammatory Activities // *Asian J. Chem.* – 2019. – T.31. – № 8. – C. 1847–1850.
77. SanMartín R., de Marigorta E.M., Domínguez E. A convenient alternative route to β -aminoketones // *Tetrahedron.* – 1994. – T.50. – № 7. – C. 2255–2264.
78. Olivera R., SanMartín R., Domínguez E., Solans X., Urriaga M.K., Arriortua M.I. A convenient strategy for the synthesis of 4,5-bis(o-haloaryl)isoxazoles // *J. Org. Chem.* – 2000. – T.65. – № 20. – C. 6398–6411.
79. Olivera R., SanMartín R.R., Domínguez E. A Straightforward Synthetic Pathway to Phenanthro[9,10-d]heterocycles // *Synlett.* – 2000. – № 07. – C. 1028–1030.
80. Olivera R., SanMartín R., Tellitu I., Domínguez E. The amine exchange/biaryl coupling sequence: A direct entry to the phenanthro[9,10-d]heterocyclic framework // *Tetrahedron.* – 2002. – T.58. – № 15. – C. 3021–3037.
81. Rajitha C., Dubey P.K., Sunku V., Javier Piedrafita F., Veeramaneni V.R., Pal M. Synthesis and pharmacological evaluations of novel 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one derivatives as a new class of anti-cancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – T.46. – № 10. – C. 4887–4896.
82. Domínguez E., Ibeas E., De Marigorta E.M., Palacios J.K., SanMartín R. A convenient one-pot preparative method for 4,5-diarylisoxazoles involving amine exchange reactions // *J. Org. Chem.* – 1996. – T.61. – № 16. – C. 5435–5439.

83. Straker R.N., Majhail M.K., Willis M.C. Exploiting rhodium-catalysed ynamide hydroacylation as a platform for divergent heterocycle synthesis // *Chem. Sci.* – 2017. – Т.8. – № 12. – С. 7963–7968.
84. Dissanayake A.A., Odom A.L. Regioselective conversion of alkynes to 4-substituted and 3,4-disubstituted isoxazoles using titanium-catalyzed multicomponent coupling reactions // *Tetrahedron.* – 2012. – Т.68. – № 3. – С. 807–812.
85. Nishiwaki T., Saito T. Studies on heterocyclic chemistry. Part IX. Reaction of 2-(carbonyl)-2H-azirines with hydrazine. A novel and unequivocal synthesis of 1,2,4-triazin-6-ones // *J. Chem. Soc. C: Organic.* – 1971. – № 0. – С. 2648–2652.
86. Семенов В.В., Семенова В.В. Полиалкоксифлавоноиды – Ингибиторы Деления Клеток // *Успехи Химии.* – 2015. – Т.84. – № 2. – С. 134–158.
87. Borda J., Szabo V., Nemeth, Bokor G. Synthesis of 4,5-diphenylisoxazoles and their insecticidal derivatives // *Acta Chim. Acad. Sci. Hungaricae.* – 1980. – Т.104. – № 4. – С. 389–396.
88. Szabo, Borda, Theisz. Ring transformation of chromones into 4-hydroxycoumarins // *Chim. Acad. Sci. Hungaricae.* – 1980. – Т.103. – № 3. – С. 271–279.
89. Szabo V., Borbely J., Theisz E., Szabo A. Selective reaction of 2-hydroxychromanones with hydroxylamine // *Acta Chim. Hungarica.* – 1984. – Т.115. – № 4. – С. 331–334.
90. Khilya V.P., Aitmambetov A., Golubushina G.M. Synthetic and modified isoflavonoids XVI. The interaction of synthetic isoflavone analogs with hydroxylamine // *Chem. Nat. Comp.* – 1994. – Т.30. – № 5. – С. 584–587.
91. Descamps M., Binon F., Van der Elst J. Recherches dans la serie des benzofurannes. XI - Synthese de pyrazoles et d'isoxazoles a partir de composes ceto-3 benzofuranniques // *Bull. des Soc. Chim. Belges.* – 1964. – Т.73. – С. 459–482.
92. Moskvina V.S., Shilin S. V., Khilya V.P. Condensation of 2-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dihydroxyphenyl) ethanone with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal: An effective approach to 3-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-4H-chromen-4-one, N,O- and

- N,N-heterocycles // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2015. – T.51. – № 9. – C. 799–803.
93. Shokol T. V., Gorbulenko N. V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. Synthesis of 6-Isoxazolyl Derivatives of 4-Methylumbelliferone // *Chem. Nat. Comp.* – 2017 – T.53. – № 4. – C. 642–645.
94. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. Synthesis Of 4-Aryl-5-[2-Hydroxy-4-(2-Cytisin-12-Ylethoxy)Phenyl]Isoxazoles // *Chem. Nat. Comp.* – 2016. – T.52. – № 3. – C. 463–467.
95. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P. Reaction of natural isoflavonoids and their analogs with hydroxylamine // *Chem. Nat. Comp.* – 2007. – T.43. – № 4. – C. 402–407.
96. Lozinski O.A., Shokol T. V., Zubatyuk R.I., Shishkin O. V., Khilya V.P. An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2018. – T.54. – № 1. – C. 96–99.
97. Drysdale M.J., Dymock B.W., Finch H., Webb P., Mcdonald E., James K.E., Cheung K.M., Mathews T.P. , WO2004072051 (A1) - Isoxazole compounds as inhibitors of heat shock proteins; *опубл.* 2004.
98. Borda J., Szabo V., Borbely J. Reactions of 4-thionochromones and 4-thionoisoflavones with hydroxylamine (preliminary communication) // *Acta Chim. Hungarica.* – 1983. – T.114. – № 2. – C. 103–106.
99. Jones R.A.Y., Sadighi N. N-oxides, N-imides, and N-ylides of five-membered heterocycles. Part 5. Reactions of 2,4,5-triphenyl-3H-pyrrol-3-one 1-oxide // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1976. – № 21. – C. 2259–2264.
100. Eicher T., Böhm S., Ehrhardt H., Harth R., Lerch D. Zur Reaktion von Diphenylcyclopropenon, seinen funktionellen Derivaten und Imoniumsalzen mit Aminen // *Liebigs Ann. der Chemie.* – 1981. – № 5. – C. 765–788.

101. Buechi G., Vederas J.C. Interchange of functionality in conjugated carbonyl compounds through isoxazoles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – T.94. – № 26. – С. 9128–9132.
102. Rogers R.S., Talley J.J., Brown D.L., Nagarajan S., Carter J.S., Weiner R.M., Stealey M.A., Collins P.W., Seibert K., J G.M., Xu X., Partis R. , EP1223167 (A2) - Substituted isoxazoles for the treatment of inflammation; опубли. 2002.
103. Banoglu E., Çelikoğlu E., Völker S., Olgaç A., Gerstmeier J., Garscha U., Çalışkan B., Schubert U.S., Carotti A., Macchiarulo A., Werz O. 4,5-Diarylisoaxazol-3-carboxylic acids: A new class of leukotriene biosynthesis inhibitors potentially targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. – T.113.. С. 1–10.
104. Habeeb A.G., Praveen Rao P.N., Knaus E.E. Design and synthesis of 4,5-diphenyl-4-isoxazolines: Novel inhibitors of cyclooxygenase-2 with analgesic and antiinflammatory activity // *J. Med. Chem.* – 2001. – T.44. – № 18. – С. 2921–2927.
105. Hansen J.F., Kim Y.I., Mccrotty S.E., Strong S.A., Zimmer D.E. Halogenation of vinyl ketoximes. Synthesis of isoxazoles and preparation and silver ion-promoted reactions of 4-halo-2-isoxazolines // *J. Het. Chem.* – 1980. – T.17. – № 3. – С. 475–479.
106. Colau R., Viel C. Preparation de β -alcoxy acrylonitriles et d' amino-5 isoxazoles a partir d' α -cyano β -nitro-styrenes et -stilbenes // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1980. – T.2. – № 3–4. – С. 163–167.
107. Bellec C., Bertin D., Colau R., Deswarte S., Maitte P., Viel C. Préparation, configuration et réduction électrochimique d' α -cyano β -nitrostyrènes. Synthèse d' amino-5 isoxazoles // *J. Het. Chem.* – 1979. – T.16. – № 8. – С. 1611–1616.
108. Golushko A.A., Sandzhieva M.A., Ivanov A.Y., Boyarskaya I.A., Khoroshilova O. V, Barkov A.Y., Vasilyev A. V. Reactions of 3,3,3-Trihalogeno-1-nitropropenes with Arenes in the Superacid $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$: Synthesis of (Z)-3,3,3-Trihalogeno-1,2-diarylpropan-1-one Oximes and Study on the Reaction Mechanism // *J. Org. Chem.* – 2018. – T.83. – № 17. – С. 10142–10157.

109. Talley J.J. , US5859257 (A) - Isoxazole compounds as cyclooxygenase inhibitors; опубли. 1999.
110. Talley J.J., Brown D.L., Nagarajan S., Carter J.S., Weier R.M., Stealey M.A., Collins P.W., Rogers R.S., Seibert K. US005633272A Substituted isoxazoles for the treatment of inflammation 1997.
111. Yamawaki I., Ogawa K. Synthesis and biological activity of the metabolites of [3,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]acetic acid // Chem. Pharm. Bull. – 1988. – T.36. – № 8. – C. 3142–3146.
112. Di Nunno L., Vitale P., Scilimati A., Tacconelli S., Patrignani P. Novel Synthesis of 3,4-Diarylisoazole Analogues of Valdecoxib: Reversal Cyclooxygenase-2 Selectivity by Sulfonamide Group Removal // J. Med. Chem. – 2004. – T.47. – № 20. – C. 4881–4890.
113. Choi E., Knight J.D., Malatanos M.D., Rhett J.M., Walters M.J., Dunn S.P., Beam C.F. Preparation of 4,5-Dihydronaphth[2,1-c]isoxazoles from Dilithiated 2-Tetralone Oxime and Select Esters // Synth. Commun. – 2008. – T.38. – № 5. – C. 713–722.
114. Vakhitov T.R., Veretennikov E.A., Shtabova O. V. Formation of an isoxazole ring from phenylacetic acid amidoximes // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – T.43. – № 1. – C. 118–119.
115. Harsányi K., Takács K., Horváth K. Amidoxime, IV. Dehydrierung eines β -Hydroxylamino-amidoxims mit Azodicarbonsäureester // Chemische Berichte. – 1974. – T.107. – № 8. – C. 2563–2568.
116. Shigenobu M., Takenaka K., Sasai H. Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Isoxazoles at the 5-Position // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2015. – T.54. – № 33. – C. 9572–9576.
117. Dong H., Hao L., Sun Y., Meng X., Zhang K., Xiaoqi F., Huali X. , CN110240570A. Preparation method of parecoxib sodium impurity; опубли. 2019.
118. Morita T., Fuse S., Nakamura H. Generation of an 4-Isoxazolyl Anion Species: Facile Access to Multifunctionalized Isoxazoles // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2016. – T.128. – № 43. – C. 13778–13782.

119. Eskandari R., Navidpour L., Amini M., Shafiee A., Shafaroodi H., Shafiee A. A convenient synthesis of 5-alkylthio-3,4-diarylisoxazoles by palladium-catalyzed coupling reactions // *J. Het. Chem.* – 2007. – T.44. – № 2. – C. 449–453.
120. Galenko E.E., Puzyk A.M., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. An Isoxazole Strategy for Molybdenum-Mediated Synthesis of 5-Mono- and 4,5-Disubstituted 1H-Pyrrole-2,3-diones // *J. Org. Chem.* – 2022. – T.87. – № 9. – C. 6459–6470.
121. Vickers C.F., Silva A.P.G., Chakraborty A., Fernandez P., Kurepina N., Saville C., Naranjo Y., Pons M., Schnettger L.S., Gutierrez M.G., Park S., Kreiswith B.N., Perlin D.S., Thomas E.J., Cavet J.S., Taberero L. Structure-Based Design of MptpB Inhibitors That Reduce Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Survival and Infection Burden in Vivo // *J. Med. Chem.* – 2018. – T.61. – № 18. – C. 8337–8352.
122. Cheng J.-F., Chen M., Liu B., Hou Z., Arrhenius T., Nadzan A.M. Design and synthesis of heterocyclic malonyl-CoA decarboxylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – T.16. – № 3. – C. 695–700.
123. Dileep Kumar J.S., Ho M.K.M., Leung J.M., Toyokuni T. Convenient Approach to 3,4-Diarylisoxazoles Based on the Suzuki Cross-Coupling Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2002. – T.344. – № 10. – C. 1146–1151.
124. Denmark S.E., Kallemeyn J.M. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles via Sequential [3 + 2] Cycloaddition/Silicon-Based Cross-Coupling Reactions // *J. Org. Chem.* 2005. – T.70. – № 7. – C. 2839–2842.
125. Fall Y., Reynaud C., Doucet H., Santelli M. Ligand-free-palladium-catalyzed direct 4-arylation of isoxazoles using aryl bromides // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 24. – C. 4041–4050.
126. Albini F.M., Albini E., Bandiera T., Caramella P. No Title // *J. Chem. Res., Miniprint.* – 1984. – № 2. – C. 443–467.
127. Thomsen I., Torssell K.B.G. Synthesis of Simple Quinoline Alkaloids. A Novel Quinazoline Synthesis. // *Acta chim. Scand.* – 1988. – № B24. – C. 309–313.
128. Weïwer M., Bittker J.A., Lewis T.A., Shimada K., Yang W.S., MacPherson L., Dandapani S., Palmer M., Stockwell B.R., Schreiber S.L., Munoz B. Development

- of small-molecule probes that selectively kill cells induced to express mutant RAS // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – T.22. – № 4. – C. 1822–1826.
129. Vasilenko D.A., Averina E.B., Zefirov N.A., Wobith B., Grishin Y.K., Rybakov V.B., Zefirova O.N., Kuznetsova T.S., Kuznetsov S.A., Zefirov N.S. Synthesis and antimitotic activity of novel 5-aminoisoxazoles bearing alkoxyaryl moieties // *Mendeleev Commun.* – 2017. – T.27. – № 3. – C. 228–230.
130. Mukhopadhyay S., Barak D.S., Avasthi I., Batra S. Efficient Transformation of Alkyl 3-nitro-5-(aryl/alkyl)isoxazole-4-carboxylates into 3-amino- and 3-hydrazinyl-5-aryl/alkyl-isoxazole-4-carboxylates in Aqueous Solution // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – T.359. – № 22. – C. 4050–4056.
131. Beccalli E.M., Manfredi A., Marchesini A. Alkynes from 5-aminoisoxazoles // *J. Org. Chem.* – 1985. – T.50. – № 13. – C. 2372–2375.
132. Coutouli-Argyropoulou // *J. Chem. Res., Miniprint.* 1990. № 7. C. 1557.
133. Lin C.M., Ho H.H., Pettit G.R., Hamel E. Antimitotic natural products combretastatin A-4 and combretastatin A-2: studies on the mechanism of their inhibition of the binding of colchicine to tubulin. // *Biochemistry.* – 1989. – T.28. – № 17. – C. 6984–6991.
134. Cushman M., Nagarathnam D., Gopal D., Chakraborti A.K., Lin C.M., Hamel E. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization // *J. Med. Chem.* – 1991. – T.34. – № 8. – C. 2579–2588.
135. Mikstacka R., Stefański T., Rózański J. Tubulin-interactive stilbene derivatives as anticancer agents // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2013. – T.18. – № 3. – C. 368–397.
136. Nam N.-H. Combretastatin A-4 Analogues as Antimitotic Antitumor Agents // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – T.10. – № 17. – C. 1697–1722.
137. Sun L., Borella C., Li H., Jiang J., Chen S., Koya K., Inoue T., Du Z., Foley K., Wu Y., Zhang M., Ying W. , WO2006089177 . Preparation of isoxazoles as tubulin polymerization inhibitors and vascular targeting agents for treating proliferative disorders; опубли. 2006.

138. Karmanova I.B., Firgang S.I., Konyushkin L.D., Khrustalev V.N., Ignatov A. V., Kuznetsov L.A., Pinchuk Y.A., Kozlov I.A., Semenov V. V. Dill and parsley seed extracts in scale up synthesis of aminopolyalkoxybenzenes - Beneficial synthons for fused nitrogen polyalkoxyheterocycles // *Mendeleev Commun.* – 2016. – T.26. – № 1. – С. 66–68.
139. Moorthy N.V.G., Dyapa R., Pansare S. V. Formal Synthesis of (+)-Lasubine II and (-)-Subcosine II via Organocatalytic Michael Addition of a Ketone to an α -Nitrostyrene // *Org. Lett.* – 2015. – T.17. – № 21. – С. 5312–5315.
140. Gonzalez A.Z., Eksterowicz J., Bartberger M.D., Beck H.P., Canon J., Chen A., Chow D., Duquette J., Fox B.M., Fu J., Huang X., Houze J.B., Jin L., Li Y., Li Z., Ling Y., Lo M.C., Long A.M., McGee L.R., McIntosh J., McMinn D.L., Oliner J.D., Osgood T., Rew Y., Saiki A.Y., Shaffer P., Wortman S., Yakowec P., Yan X., Ye Q., Yu D., Zhao X., Zhou J., Olson S.H., Medina J.C., Sun D. Selective and potent morpholinone inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction // *J. Med. Chem.* – 2014. – T.57. – № 6. – С. 2472–2488.
141. Nietzold F., Rubner S., Berg T. The hydrophobically-tagged MDM2-p53 interaction inhibitor Nutlin-3a-HT is more potent against tumor cells than Nutlin-3a // *Chem. Commun.* – 2019. – T.55. – № 95. – С. 14351–14354.
142. Uraguchi D., Oyaizu K., Noguchi H., Ooi T. Chiral ammonium betaine-catalyzed highly stereoselective aza-henry reaction of α -aryl nitromethanes with aromatic N-boc imines // *Chem. - An Asian J.* – 2015. – T.10. – № 2. – С. 334–337.
143. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ Л.: Химия, 1981. – 312 с.
144. Bosch E., Kochi J.K. Thermal and Photochemical Nitration of Aromatic Hydrocarbons with Nitrogen Dioxide // *J. Org. Chem.* – 1994. – T.59. – № 12. – С. 3314–3325.
145. Nishiwaki Y., Sakaguchi S., Ishii Y. An efficient nitration of light alkanes and the alkyl side-chain of aromatic compounds with nitrogen dioxide and nitric acid catalyzed by N-hydroxyphthalimide // *J. Org. Chem.* – 2002. – T.67. – № 16. – С. 5663–5668.

146. Isozaki S., Nishiwaki Y., Sakaguchi S., Ishii Y. Nitration of alkanes with nitric acid catalyzed by N-hydroxyphthalimide // *Chem. Commun.* – 2001. – № 15. – C. 1352–1353.
147. Yamaguchi K., Shinachi S., Mizuno N. [VO(H₂O)₅]H[PMo₁₂O₄₀]-catalyzed nitration of alkanes with nitric acid // *Chem. Commun.* – 2004. – № 4. – C. 424–425.
148. Occhipinti G., Liguori L., Tsoukala A., Bjørsvik H.R. A switchable oxidation process leading to two various versatile pharmaceutical intermediates // *Org. Process Res. Dev.* – 2010. – T.14. – № 6. – C. 1379–1384.
149. Feuer H., Friedman H. Alkyl nitrate nitration of active methylene compounds. XI. Nitration of toluenes. Facile preparation of stilbenes // *J. Org. Chem.* – 1975. – T.40. – № 2. – C. 187–190.
150. Tsyganov D. V., Konyushkin L.D., Karmanova I.B., Firgang S.I., Strelenko Y.A., Semenova M.N., Kiselyov A.S., Semenov V. V. Cis -restricted 3-aminopyrazole analogues of combretastatins: Synthesis from plant polyalkoxybenzenes and biological evaluation in the cytotoxicity and phenotypic sea urchin embryo assays // *J. Nat. Prod.* – 2013. – T.76. – № 8. – C. 1485–1491.
151. Manna M.S., Mukherjee S. Organocatalytic enantioselective formal C(sp²)-H alkylation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – T.137. – № 1. – C. 130–133.
152. Ballini R., Marcantoni E., Petrini M. Synthesis of functionalized nitroalkanes by oxidation of oximes with urea-hydrogen peroxide complex and trifluoroacetic anhydride // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – T.33. – № 33. – C. 4835–4838.
153. Cardona F., Soldaini G., Goti A. Methyltrioxorhenium-catalyzed oxidation of aromatic aldoximes // *Synlett.* – 2004. – № 9. – C. 1553–1556.
154. Vara B.A., Mayasundari A., Tellis J.C., Danneman M.W., Arredondo V., Davis T.A., Min J., Finch K., Guy R.K., Johnston J.N. Organocatalytic, Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Nonsymmetric cis-Stilbene Diamines: A Platform for the Preparation of Single-Enantiomer cis-Imidazolines for Protein–Protein Inhibition // *J. Org. Chem.* – 2014. – T.79. – № 15. – C. 6913–6938.

155. Olah G., Ramaiah P., Lee C.-S., Prakash G.K.S. Convenient oxidation of oximes to nitro compounds with sodium perborate in glacial acetic acid // *Synlett.* – 1992. – C. 337.
156. Petrosyan V.A., Niyazymbetov M.E., Ul'yanova E. V. Anodic electrolysis of ketoximes and aldoximes: Mechanism // *Bull. Acad. S. USSR, Division of Chemical Science (English Translation)* . – 1990. – T.39. – № 3.2. – C. 546–550.
157. Carrondo M.A.A.F. de C.T., Skapski A.C. Refinement of the X-ray crystal structure of the industrial bleaching agent disodium tetrahydroxo-di- μ -peroxo-diborate hexahydrate, $\text{Na}_2[\text{B}_2(\text{O}_2)_2(\text{OH})_4]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ // *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* – 1978. – T.34. – № 12. – C. 3551–3554.
158. Flanagan J., Griffith W.P., Powell R.D., West A.P. Nature of peroxoborate species in aqueous solution: A study by boron-11 nuclear magnetic resonance and Raman spectroscopy // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1989. – № 9. – C. 1651–1655.
159. Chernyshov, Brovkina, Kavun, Pashnina. No Title // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 1996. – T.41. – № 11. – C. 1705–1709.
160. Lobachev V.L., Dyatlenko L.M., Zubritskii M.Y. Kinetics and mechanism of diethyl sulfide oxidation by sodium peroxoborate in aqueous solutions // *Kinetics and Catalysis.* – 2016. – T.57. – № 6. – C. 742–749.
161. Vishnuvarthan M., James Paterson A., Raja R., Piovano A., Bonino F., Gianotti E., Berlier G. Spectroscopic investigation into the nature of the active sites for epoxidation reactions using vanadium-based aluminophosphate catalysts // *Microporous and Mesoporous Mater.* – 2011. – T.138. – № 1–3. – C. 167–175.
162. Raja R., Thomas J.M., Greenhill-Hooper M., Doukova V. A high-performance selective oxidation system for the facile production of fine chemicals // *Chem. Commun.* – 2007. – № 19. – C. 1924–1926.
163. Bose D.S., Vanajatha G. A versatile method for the conversion of oximes to nitroalkanes // *Synth. Commun.* – 1998. – T.28. – № 24. – C. 4531–4535.
164. Emmons W., Pagano A. Peroxytrifluoroacetic Acid. VI. The Oxidation of Oximes to Nitroparaffins // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – T.917. – № 6. – C. 4557–4559.
165. Pinnick H.W. *The Nef Reaction.* John Wiley & Sons, Inc, 1990.

166. McKillop A., Sanderson W.R. Sodium perborate and sodium percarbonate: Further applications in organic synthesis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – № 4. – C. 471–476.
167. Gawley R.E. *The Beckmann Reactions: Rearrangements, Elimination-Additions, Fragmentations, and Rearrangement-Cyclizations.* John Wiley & Sons, Inc, 1988.
168. Kornblum N., Smiley R.A., Blackwood R.K., Iffland D.C. The Mechanism of The Reaction of Silver Nitrite with Alkyl Halides. The Contrasting Reactions of Silver And Alkali Metal Salts with Alkyl Halides. The Alkylation of Ambient Anions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – T.77. – C. 6269.
169. Walvoord R.R., Berritt S., Kozlowski M.C. Palladium-catalyzed nitromethylation of aryl halides: An orthogonal formylation equivalent // *Org. Lett.* – 2012. – T.14. – № 16. – C. 4086–4089.
170. Stroylov V.S., Svitanko I.V., Maksimenko A.S., Kislyi V.P., Semenova M.N., Semenov V.V. Computational modeling and target synthesis of monomethoxy-substituted o-diphenylisoxazoles with unexpectedly high antimitotic microtubule destabilizing activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – T.30. – № 23. – C.127608.
171. Silyanova E.A., Samet A. V., Salamandra L.K., Khrustalev V.N., Semenov V. V. Formation of 3,4-Diarylpyrrole- and Pyrrolocoumarin Core of Natural Marine Products via Barton–Zard Reaction and Selective O-Demethylation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – T. 2020. – № 14. – C. 2093–2100.
172. Greger J.G., Yoon-Miller S.J.P., Bechtold N.R., Flewelling S.A., MacDonald J.P., Downey C.R., Cohen E.A., Pelkey E.T. Synthesis of unsymmetrical 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones utilizing pyrrole weinreb amides // *J. Org. Chem.* – 2011. – T.76. – № 20. – C. 8203–8214.
173. Mo Guoning. Пат. CN201810862551 20180801, CN108912030 (A) - Synthetic method of imrecoxib; опубли. 2018.
174. Silyanova E.A., Ushkarov V.I., Samet A. V, Maksimenko A.S., Koblov I.A., Kislyi V.P., Semenova N., Semenov V. V. A comparative evaluation of monomethoxy

- substituted *o*-diarylazoles as antiproliferative microtubule destabilizing agents Mendeleev Commun. – 2022. – T.32. – C. 120–122.
175. Bianchi L., MacCagno M., Petrillo G., Rizzato E., Sancassan F., Spinelli D., Tavani C. Access to 2,3-diaryl-4-nitrothiochroman *S,S*-dioxides from 3-nitrobenzo[b]thiophene // Tetrahedron. – 2011. – T.67. – № 42. – C. 8160–8169.
176. McPhee W.D., Erickson E.S., Salvador U.J. The Catalytic Reduction of α -Nitrostilbenes to α , β -Diphenylethylamines // J. Am. Chem. Soc. – 1946. – T.68. – № 9. – C. 1866.
177. Wang J., Li P., Yang Z., Chen N., Xu J. Insights into the diastereoselective control in the sulfa-Michael addition of thiols to nitroalkenes: Stereoelectronic effect in the cyclic chelated transition state // Tetrahedron. – 2016. – T.72. – № 3. – C. 370–378.
178. The Dow Chemical Company., GB827357A - Halonitrostilbenes; опубли. 1958.
179. Robertson D.N., US2914570 A - Hydroxynitrostilbenes; опубли. 1959.
180. Muniz-Miranda F., Pedone A., Muniz-Miranda M. Spectroscopic and DFT investigation on the photo-chemical properties of a push-pull chromophore: 4-Dimethylamino-4'-nitrostilbene // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2018. – T.190. – C. 33–39.
181. Zhao A., Jiang Q., Jia J., Xu B., Liu Y., Zhang M., Liu Q., Luo W., Guo C. K₂S₂O₈-mediated nitration of alkenes with NaNO₂ and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl: Stereoselective synthesis of (*E*)-nitroalkenes // Tetrahedron Lett. – 2016. – T.57. – № 1. – C. 80–84.
182. Chen K.H., Gao X., Zou H., Xiao G.S., Peng X.H. Copper-Catalyzed Direct α -Nitration of Nitrostilbenes with Nitrogen Dioxide // Synlett. – 2019. – T.30. – № 7. – C. 833–836.
183. Xu J.H., Wei J.P., Hao Z., Ma Q.G., Peng X.H. Highly double selective nitration of nitrostilbenes over zeolite // Chem. Commun. – 2014. – T.50. – № 73. – C. 10710–10713.

184. Das J.P., Sinha P., Roy S. A Nitro-Hunsdiecker Reaction: From Unsaturated Carboxylic Acids to Nitrostyrenes and Nitroarenes // *Org. Lett.* – 2002. – T.4. – № 18. – C. 3055–3058.
185. Chang M.Y., Lin C.H., Tai H.Y. Palladium-catalyzed synthesis of substituted nitroolefins // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – T.54. – № 24. – C. 3194–3198.
186. Bianchi L., Dell’Erba C., Maccagno M., Morganti S., Novi M., Petrillo G., Rizzato E., Sancassan F., Severi E., Spinelli D., Tavani C. Easy access to 4-nitrothiochroman S,S-dioxides via ring-enlargement from 3-nitrobenzo[b]thiophene // *Tetrahedron.* – 2004. – T.60. – № 23. – C. 4967–4973.
187. Dell’erba C., Gabellini A., Novi M., Petrillo G., Tavani C., Cosimelli B., Spinelli D. Ring opening of 2-substituted 4-nitrothiophenes with pyrrolidine. Access to new functionalized nitro-unsaturated building blocks // *Tetrahedron.* – 2001. – T.57. – № 38. – C. 8159–8165.
188. Ganesh M., Namboothiri I.N.N. Stereospecific approach to α,β -disubstituted nitroalkenes via coupling of α -bromonitroalkenes with boronic acids and terminal acetylenes // *Tetrahedron.* – 2007. – T.63. – № 48. – C. 11973–11983.
189. Satyanarayana I., Yang D.Y., Liou T.J. Synthesis of lamellarin R, lukianol A, lamellarin O and their analogues // *RSC Advances.* – 2020. – T.10. № 70. C. 43168–43174.
190. Bratton L.D., Miller S.R., Pfefferkorn J.A., Sorenson R.J., Song Y., Sun K.-L., Trivedi B.K., Unangst P.C., Cheng X.-M., Lee C., Poel T.-J. Пат. WO2004IB03871 20041122, N-Alkyl Pyrroles As Hmg-Coa Reductase Inhibitors.
191. Robertson D.N. Phenylnitromethane. I. An Improved Synthesis of α -Nitrostilbenes // *J. Org. Chem.* – 1960. – T.25. – № 1. – C. 47–49.
192. Pfefferkorn J.A., Bowles D.M., Kissel W., Boyles D.C., Choi C., Larsen S.D., Song Y., Sun K.L., Miller S.R., Trivedi B.K. Development of a practical synthesis of novel, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors // *Tetrahedron.* – 2007. – T.63. – № 34. – C. 8124–8134.

193. Radulović N.S., Miltojević A.B., Vukićević R.D. Simple and efficient one-pot solvent-free synthesis of N-methyl imines of aromatic aldehydes // *Comptes Rendus Chimie.* – 2013. – T.16. – № 3. – C. 257–270.
194. Raiford L.C., Fox D.E. Condensation of vanillin substitution products with nitromethane // *J. Org. Chem.* – 1944. – T.9. – № 2 – C. 170.
195. Waldeck D.H. Photoisomerization dynamics of stilbenes // *Chem. Rev.* – 1991. – T.91. – № 3. – C. 415–436.
196. Laane J. Chapter 4 - Vibrational Potential Energy Surfaces in Electronic Excited States. First edit (1) Elsevier B.V., –2009. 63–132 c.
197. Abramczyk H. Ultrafast Chemical and Physical Processes // *Introd. to Laser Spectrosc.* –2005. –C. 219–270.
198. Blake K.W., Jaques B. Anisotropic effects in α -substituted methoxystilbenes // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1973. – № 12. – C. 1660–1663.
199. Kohler E.P. A new type of cyclic compounds // *J. Am. Chem. Soc.* 1924. – T.46. – № 2. – C. 503–517.
200. Kohler E.P. Isoxazoline oxides IV. Benzoyl-diphenyl-isoxazoline oxide: Second Paper // *J. Am. Chem. Soc.* – 1925. – T.47. – № 12. – C. 3030–3036.
201. Takahashi K., Kaji E., Zen S. A Convenient Synthesis of Substituted Benzofuroc[3,3a-d]-1) Isoxazole-3,4-Dicarboxylates and the Reaction Mechanism // *Synth. Commun.* – 1984. – T.14. – № 2. – C. 139–145.
202. Kaji E., Zen S. Synthetic and Mechanistic Aspects of 4-Substituted-3, 5-bis (methoxycarbonyl) isoxazoline N-Oxides and the Corresponding 3, 5-Bis-(butylcarbamoyl) isoxazoles derived therefrom // *Chem. Pharm. Bull.* – 1980. – T.28. – № 2. – C. 479–486.
203. Dornow A., Wiehler G. Über die Umsetzung von Aldehyden mit Nitroessigester. Über aliphatische Nitroverbindungen; III // *Liebigs Ann. der Chemie.* – 1952. – T.578. – № 1. – C. 113–121.
204. Li J.J. Dornow-Wiehler isoxazole synthesis BT - Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2002. – C. 107–108.

205. Chen K.-P., Chen Y.-J., Chuang C.-P. Ethyl α -Nitrocinnamates in the Synthesis of Highly Functionalized Isoxazoles // *European J. Org. Chem.* – 2010. – № 27. – C. 5292–5300.
206. Vinograd L.K., Suvorov N.N. Indole derivatives // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1970. – T.6. – № 11. – C. 1403–1405.
207. Katritzky A.R., Grzeskowiak N.E., Alvarez-Builla J., Tarraga-Tomas A. Michael Reactions of Pyridinium-1-alkylacetamides // *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* . – 1983. – T.325. – № 2. – C. 177–187.
208. Meng T., Zhang D., Xie Z., Yu T., Wu S., Wyder L., Regenass U., Hilpert K., Huang M., Geng M., Shen J. Discovery and Optimization of 4,5-Diarylisoxazoles as Potent Dual Inhibitors of Pyruvate Dehydrogenase Kinase and Heat Shock Protein 90 // *J. Med. Chem.* – 2014. – T.57. – № 23. – C. 9832–9843.
209. Eccles S.A., Massey A., Raynaud F.I., Sharp S.Y., Box G., Valenti M., Patterson L., de Haven Brandon A., Gowan S., Boxall F., Aherne W., Rowlands M., Hayes A., Martins V., Urban F., Boxall K., Prodromou C., Pearl L., James K., Matthews T.P., Cheung K.-M., Kalusa A., Jones K., McDonald E., Barril X., Brough P.A., Cansfield J.E., Dymock B., Drysdale M.J., Finch H., Howes R., Hubbard R.E., Surgenor A., Webb P., Wood M., Wright L., Workman P. NVP-AUY922: a novel heat shock protein 90 inhibitor active against xenograft tumor growth, angiogenesis, and metastasis. // *Cancer research.* – 2008. – T.68. – № 8. – C. 2850–2860.
210. clinical trials [Электронный ресурс] <https://clinicaltrials.gov>.
211. Smirnov A.Y., Zaitseva E.R., Belozerova O.A., Alekseyev R.S., Baleeva N.S., Zagudaylova M.B., Mikhaylov A.A., Baranov M.S. Nitroacetic Esters in the Regioselective Synthesis of Isoxazole-3,5-dicarboxylic Acid Derivatives // *J. Org. Chem.* – 2019. – T.84. – № 23. – C. 15417–15428.
212. Sodergren E., Weinstock G.M., Davidson E.H., Cameron R.A., Gibbs R.A., Angerer R.C., Angerer L.M., Arnone M.I., Burgess D.R., Burke R.D., Coffman J.A., Dean M., Elphick M.R., Ettensohn C.A., Foltz K.R., Hamdoun A., Hynes R.O., Klein W.H., Marzluff W., McClay D.R., Morris R.L., Mushegian A., Rast

J.P., Smith L.C., Thorndyke M.C., Vacquier V.D., Wessel G.M., Wray G., Zhang L., Elsik C.G., Ermolaeva O., Hlavina W., Hofmann G., Kitts P., Landrum M.J., Mackey A.J., Maglott D., Panopoulou G., Poustka A.J., Pruitt K., Sapojnikov V., Song X., Souvorov A., Solovyev V., Wei Z., Whittaker C.A., Worley K., Durbin K.J., Shen Y., Fedrigo O., Garfield D., Haygood R., Primus A., Satija R., Severson T., Gonzalez-Garay M.L., Jackson A.R., Milosavljevic A., Tong M., Killian C.E., Livingston B.T., Wilt F.H., Adams N., Bellé R., Carbonneau S., Cheung R., Cormier P., Cosson B., Croce J., Fernandez-Guerra A., Genevière A.-M., Goel M., Kelkar H., Morales J., Mulner-Lorillon O., Robertson A.J., Goldstone J. V, Cole B., Epel D., Gold B., Hahn M.E., Howard-Ashby M., Scally M., Stegeman J.J., Allgood E.L., Cool J., Judkins K.M., McCafferty S.S., Musante A.M., Obar R.A., Rawson A.P., Rossetti B.J., Gibbons I.R., Hoffman M.P., Leone A., Istrail S., Materna S.C., Samanta M.P., Stolc V., Tongprasit W., Tu Q., Bergeron K.-F., Brandhorst B.P., Whittle J., Berney K., Bottjer D.J., Calestani C., Peterson K., Chow E., Yuan Q.A., Elhaik E., Graur D., Reese J.T., Bosdet I., Heesun S., Marra M.A., Schein J., Anderson M.K., Brockton V., Buckley K.M., Cohen A.H., Fugmann S.D., Hibino T., Loza-Coll M., Majeske A.J., Messier C., Nair S. V, Pancer Z., Terwilliger D.P., Agca C., Arboleda E., Chen N., Churcher A.M., Hallböök F., Humphrey G.W., Idris M.M., Kiyama T., Liang S., Mellott D., Mu X., Murray G., Olinski R.P., Raible F., Rowe M., Taylor J.S., Tessmar-Raible K., Wang D., Wilson K.H., Yaguchi S., Gaasterland T., Galindo B.E., Gunaratne H.J., Juliano C., Kinukawa M., Moy G.W., Neill A.T., Nomura M., Raisch M., Reade A., Roux M.M., Song J.L., Su Y.-H., Townley I.K., Voronina E., Wong J.L., Amore G., Branno M., Brown E.R., Cavalieri V., Duboc V., Duloquin L., Flytzanis C., Gache C., Lapraz F., Lepage T., Locascio A., Martinez P., Matassi G., Matranga V., Range R., Rizzo F., Röttinger E., Beane W., Bradham C., Byrum C., Glenn T., Hussain S., Manning G., Miranda E., Thomason R., Walton K., Wikramanayke A., Wu S.-Y., Xu R., Brown C.T., Chen L., Gray R.F., Lee P.Y., Nam J., Oliveri P., Smith J., Muzny D., Bell S., Chacko J., Cree A., Curry S., Davis C., Dinh H., Dugan-Rocha S., Fowler J., Gill R., Hamilton C., Hernandez J., Hines S., Hume J., Jackson L., Jolivet A., Kovar C.,

- Lee S., Lewis L., Miner G., Morgan M., Nazareth L. V., Okwuonu G., Parker D., Pu L.-L., Thorn R., Wright R. The genome of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*. // *Science (New York)* . – 2006. – T.314. – № 5801. – C. 941–952.
213. Méndez-Sánchez D., Lavandera I., Gotor V., Gotor-Fernández V. Novel chemoenzymatic oxidation of amines into oximes based on hydrolase-catalysed peracid formation // *Org. Biomol. Chem.* –2017. – T.15. № 15. –C. 3196–3201.
214. Jiang X., Xu X., Lin Y., Yan Y., Li P., Bai R., Xie Y. A mild system for synthesis of aldoximes and ketoximes in the presence of N-hydroxyphthalimide in aqueous system // *Tetrahedron*. – 2018. – T.74. – № 40. – C. 5879–5885.
215. Patil V. V, Gayakwad E.M., Shankarling G.S. m-CPBA Mediated Metal Free, Rapid Oxidation of Aliphatic Amines to Oximes // *J. Org. Chem.* – 2016. – T.81. – № 3. – C. 781–786.
216. Blackwell M., Dunn P.J., Graham A.B., Grigg R., Higginson P., Saba I.S., Thornton-Pett M. X-Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 56: Cascade 1,3-azaprotio cyclotransfer-cycloaddition reactions between aldoximes and divinyl ketone: The effect of oxime E/Z isomerism on cycloaddition stereoselectivity // *Tetrahedron*. – 2002. – T.58. – № 38. – C. 7715–7725.
217. Brady O.L., Manjunath L.B. The Isomerism of the Oximes. Part X VII. Some Bromo- and Nitro-substituted Mono- and Di-methoxybenzaloximes. // *J. Chem. Soc.* – 1924. –T. 125. – C. 1060–1068.
218. Costa C.F. da, Souza M.V.N. de, Lourenço M.C. da S., Coimbra E.S., Carvalho G. da S.L., Wardell J., Granato S.L.C. and J. da T. Granato, Synthesis and SAR Study of Simple Aryl Oximes and Nitrofuranyl Derivatives with Potent Activity Against *Mycobacterium tuberculosis*. // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2020. – T.17. – №1. –C. 12–20.
219. Vo Q. V, Trenerry C., Rochfort S., Wadeson J., Leyton C., Hughes A.B. Synthesis and anti-inflammatory activity of aromatic glucosinolates // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. –T.21. – № 19. – C. 5945–5954.
220. Shi L., Hu R., Wei Y., Liang Y., Yang Z., Ke S. Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating aryl-isoxazoline pharmacophore as potential anticancer

- agents: Design, synthesis and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – T.54. – C. 549–556.
221. Ignatov A. V., Varakutin A.E., Solov'eva I.N., Karmanova I.B., Kozlov I.A., Semenova M.N., Semenov V. V. Efficient hydrogenation of benzaldoximes and Schiff bases on ceramic high-porosity palladium catalysts // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – T.67. – № 8. – C. 1394–1400.
222. Aakeröy C.B., Sinha A.S., Epa K.N., Spartz C.L., Desper J. A versatile and green mechanochemical route for aldehyde–oxime conversions // *Chem. Commun.* – 2012. – T.48. – № 92. – C. 11289–11291.
223. Avery S.P., Butler A.R. Bromopicrin reaction. Part III. Kinetics of the ionisation of α -nitrotoluene in alkaline solution // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1973. – № 8. – C. 1110–1112.
224. Alaime T., Delots A., Pasquinet E., Suzenet F., Guillaumet G. Scalable, easy synthesis, and efficient isolation of aryl nitromethanes: a revival of the Victor Meyer reaction // *Tetrahedron.* – 2016. – T.72. – № 10. – C. 1337–1341.
225. Fuchs R., Carlton D.M. Multiple Substituent Effects in the Solvolysis and Thiosulfate Reactions of 4-Substituted α -Chloro-3-nitrotoluenes // *J. Org. Chem.* – 1962. – T.27. – № 5. – C. 1520–1523.
226. Huy P.H., Filbrich I. A General Catalytic Method for Highly Cost- and Atom-Efficient Nucleophilic Substitutions // *Chem. – A Eur. J.* – 2018. – T.24. – № 29. – C. 7410–7416.
227. Mikstacka R., Wierzchowski M., Dutkiewicz Z., Gielara-Korzańska A., Korzański A., Teubert A., Sobiak S., Baer-Dubowska W. 3,4,2'-Trimethoxy-trans-stilbene – a potent CYP1B1 inhibitor // *MedChemComm.* – 2014. – T.5. – № 4. – C. 496–501.
228. Musso H., Maassen D., Bormann D. Die Autoxydation des 4.5.6-Trimethyl-resorcins // *Chemische Berichte.* – 1962. – C. 2837.
229. Nicoletti T.M., Raston C.L., Sargent M. V. A new synthesis of anthraquinones using dihydro-oxazoles and Grignard reagents derived from Mg(Anthracene)(THF)₃ // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1990. – № 1. – C. 133–138.

230. Alexakis A., Aujard I., Kanger T., Mangeney P., Magomedov N., Hart D.J. (R,R)- and (S,S)-N,N'-Dimethyl-1,2-Diphenylethylene-1,2-Diamine // *Org. Synth.* – 1999. – T.76. – C. 23.
231. Khaligh N.G., Ling O.C., Mihankhah T., Johan M.R., Ching J.J. Mechanochemistry of *N*-Methyl Imines Using Recyclable Imidazole-Based Acid-Scavenger: In Situ Formed Ionic Liquid as Catalyst and Dehydrating Agent // *Austr. J. Chem.* – 2019. – T.72. – № 3. – C. 194–199.
232. Blokhin A.V., Bundel Y.G., Terenin V.I., Kurtz A.L. Activating effect of the iminium group in aromatic nucleophilic substitution of an alkoxy group and halogen atoms by the action of nitrogen bases // *J. Org. Chem. USSR (English Translation)* . – 1987. – T.23. – № 11. – C. 2116–2406.
233. El-Bayoumi M.A., El-Aasser M., Abdel-Halim F. Electronic spectra and structures of Schiff's bases. II. *N*-benzylimines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – T.93. – № 3. – C. 590–592.
234. Zhou M., Li K., Chen D., Xu R., Xu G., Tang W. Enantioselective Reductive Coupling of Imines Templated by Chiral Diboron // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – T.142. – № 23. – C. 10337–10342.
235. Yudin L.G., Blokhin A. V., Bundel' Y.G., Simkin B.Y., Terenin V.I. The activating effect of the ammonium group in the substitution of the alkoxy and halogen atom with an alkylamino group in the benzene ring // *J. Org. Chem. USSR (English Translation)* . – 1983. – T.19. – № 11. – C. 2064–2068.
236. Moffett R.B., Hoehn W.M. Analgesics. II.1 The Grignard Reaction with Schiff Bases // *J. Am. Chem. Soc.* – 1947. – T.69. – № 7. – C. 1792–1794.
237. Bosch J., Domingo A., Lopez F., Rubiralta M. A reinvestigation of the Stevens rearrangement of 1,3,4-trimethyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinium chloride // *J. Het. Chem.* – 1980. – T.17. – № 2. – C. 241–244.
238. Connolly T.J., Constantinescu A., Lane T.S., Matchett M., McGarry P., Paperna M. Assessment of a Reductive Amination Route to Methyl(3-nitrobenzyl)amine Hydrochloride // *Org. Process Res. Dev.* – 2005. – T.9. – № 6. – C. 837–842.

239. Armour M.-A., Cadogan J.I.G., Grace D.S.B. Reduction of nitro- and nitroso-compounds by tervalent phosphorus reagents. Part XI. A kinetic study of the effects of varying the reagent and the nitro-compound in the conversion of o-nitrobenzylideneamines to 2-substituted indazoles // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1975. – № 11. – C. 1185–1189.
240. Ryabukhin S. V, Panov D.M., Granat D.S., Ostapchuk E.N., Kryvoruchko D. V, Grygorenko O.O. Toward Lead-Oriented Synthesis: One-Pot Version of Castagnoli Condensation with Nonactivated Alicyclic Anhydrides // *ACS Combinatorial Science.* – 2014. – T.16. – № 3. – C. 146–153.
241. Hartough H.D., Dickert J.J. Aminomethylation of Thiophene. IV. Preparation of 2-Thiophenylaldehydes from the N-(2-Thienyl)-formaldimines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – T.71. – № 12. – C. 3922–3925.
242. Lettré H., Fernholz H. Vergleich von Colchicin, Isocolchicin und Homologen auf ihre zellteilungshemmende Wirkung. // *Biological Chemistry.* – 1952. – T.289. – № 2–3. – C. 123–127.
243. Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., Andreyanov F.A., Kislyi V.P., Strelenko Y.A., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V. V. Synthesis of 3,4-diaryl-5-carboxy-4,5-dihydroisoxazole 2-oxides as valuable synthons for anticancer molecules // *Tetrahedron.* – 2017. – T.73. – № 48. – C. 6728–6735.
244. Reichert B., Hoffman W. 681. Über a,b-Diarylathylamine und ihre Überführung in Tetrahydro-isochinoline // *Archiv der Pharmazie.* – 1936. – T.274. – C. 153–173.
245. Reichert B., Kuhn W. Die stereomeren Formen der Alkohol-Anlagerungsverbindungen substituierter 7-Nitro-stilbene // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series).* 1941. – T.74. – № 3. – C. 328–337.
246. Heatley F., Cox M.K., Jones A., Jacques B. Conformation of cis-stilbene and some derivatives studied by nuclear magnetic relaxation measurements // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1976. – № 5. – C. 510–512.
247. Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., Andreyanov F.A., Kislyi V.P., Strelenko Y.A., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V. V. Synthesis of 3,4-diaryl-5-

- carboxy-4,5-dihydroisoxazole 2-oxides as valuable synthons for anticancer molecules // *Tetrahedron*. – 2017. – T.73. – № 48. – C. 6728–6735.
248. Katritzky A.R., Grzeskowiak N.E., Alvarez-Builla J. Preparation of tetrahydroindolizines from pyridinium and isoquinolinium ylides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1981. – № 0. – C. 1180–1185.
249. Clark R.J., Isaacs A., Walker J. Derivatives of 3:4-xylylidine and related compounds as inhibitors of influenza virus: relationships between chemical structure and biological activity. // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* – 1958. – T.13. – № 4. – C. 424–435.
250. Malkov A. V, Pernazza D., Bell M., Bella M., Massa A., Teplý F., Meghani P., Kočovský P. Synthesis of New Chiral 2,2'-Bipyridine Ligands and Their Application in Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Oxidation and Cyclopropanation // *J. Org. Chem.* – 2003. – T.68. – № 12. – C. 4727–4742.
251. Özdemir Güney F., İlhan İ.Ö., Akkoç S. Synthesis and characterization of new 4,5-dihydropyrazol-1-yl derivatives // *Synth. Commun.* – 2019. – T.49. – № 18. – C. 2417–2424.
252. Kumar C. V, Ramaiah D., Das P.K., George M. V. Photochemistry of aromatic .alpha.,.beta.-epoxy ketones. Substituent effects on oxirane ring-opening and related ylide behavior // *J. Org. Chem.* – 1985. – T.50. – № 16. – C. 2818–2825.
253. Prakash O., Kumar R., Sharma D., Pannu K., Kamal R. The Chemistry of α,β -Ditosyloxyketones: Novel Routes for the Synthesis of Desoxybenzoins and α -Aryl- β -ketoaldehyde Dimethylacetals from α,β -Chalcone Ditosylates // *Synlett*. – 2007. – № 14. – C. 2189–2192.
254. Taylor E.C., Conley R.A., Johnson D.K., McKillop A., Ford M.E. Thallium in organic synthesis. 57. Reaction of chalcones and chalcone ketals with thallium(III) trinitrate // *J. Org. Chem.* – 1980. – T.45. – № 17. – C. 3433–3436.
255. Okada I., Kitano Y. One-Pot Synthesis of Isocyanides from Alcohols // *Synthesis*. – 2011. – № 24. – C. 3997–4002.

256. Hosseini A., Schreiner P.R. Direct Exploitation of the Ethynyl Moiety in Calcium Carbide Through Sealed Ball Milling // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – № 28. – C. 4339–4346.
257. Wang A., Yang Z., Liu J., Gui Q., Chen X., Tan Z., Shi J.-C. Pd-Catalyzed Reduction of Aldehydes to Alcohols Using Formic Acid as the Hydrogen Donor // *Synth. Commun.* – 2014. – T.44. – № 2. – C. 280–288.
258. Combe S.H., Hosseini A., Song L., Hausmann H., Schreiner P.R. Catalytic Halogen Bond Activation in the Benzylic C–H Bond Iodination with Iodohydantoins // *Org. Lett.* – 2017. – T.19. – № 22. – C. 6156–6159.
259. Ma C., Liu S.-J., Xin L., Falck J.R., Shin D.-S. Novel formation of 1,3-oxazepine heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular coupling reaction // *Tetrahedron.* – 2006. – T.62. – № 38. – C. 9002–9009.
260. Mäder P., Bartholomäus R., Nicolussi S., Baumann A., Weis M., Chicca A., Rau M., Simão A.C., Gertsch J., Altmann K.-H. Synthesis and Biological Evaluation of Endocannabinoid Uptake Inhibitors Derived from WOBE437 // *ChemMedChem.* – 2021. – T.16. – № 1. – C. 145–154.
261. Bauer L., Welsh T.L. The Synthesis of Derivatives of α -Mercaptoamidines_{1,2} // *J. Org. Chem.* – 1962. – T.27. – № 12. – C. 4382–4385.
262. Semenova M.N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V., Chernysheva N.B., Samet A. V., Silyanova E.A., Kislyi V.P., Maksimenko A.S., Varakutin A.E., Konyushkin L.D., Raihstat M.M., Kiselyov A.S., Semenov V. V. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents // *ACS Combinatorial Science.* – 2018. – T.20. – № 12. – C. 700–721.
263. Semenov V. V., Kiselyov A.S., Titov I.Y., Sagamanova I.K., Ikizalp N.N., Chernysheva N.B., Tsyganov D. V., Konyushkin L.D., Firgang S.I., Semenov R. V., Karmanova I.B., Raihstat M.M., Semenova M.N. Synthesis of Antimitotic Polyalkoxyphenyl Derivatives of Combretastatin Using Plant Allylpolyalkoxybenzenes // *J. Nat. Prod.* – 2010. – T.73. – № 11. – C. 1796–1802.