

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.08.083>

УДК 547.814.5+547.786.1

**В.С. Москвіна, О.В. Шабликіна,  
В.В. Іщенко, В.П. Хиля**

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: v.moskvina@gmail.com

## **Препаративний метод синтезу функціоналізованих 4,5-діарилзаміщених ізоксазолів**

*Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю*

*Розроблено препаративні методики синтезу 2-(5-арилізоксазол-4-іл)бензойних кислот та 2-(5-(2-гідроксіарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот; показано, що амідні 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот є зручними вихідними сполуками для отримання структурно різноманітних 4,5-діарилзаміщених ізоксазолів.*

**Ключові слова:** амідні 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот, енамінокетони, DMFDMA, 3-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4Н-хромен-4-они, 2-(5-арилізоксазол-4-іл)бензойні кислоти, гетероциклізація, рециклізація.

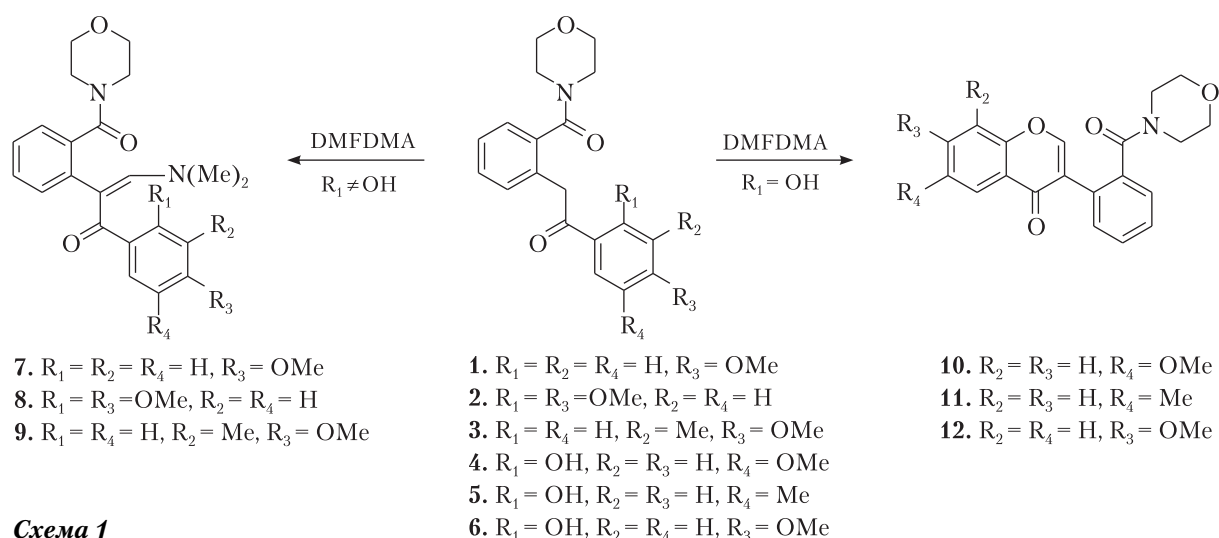
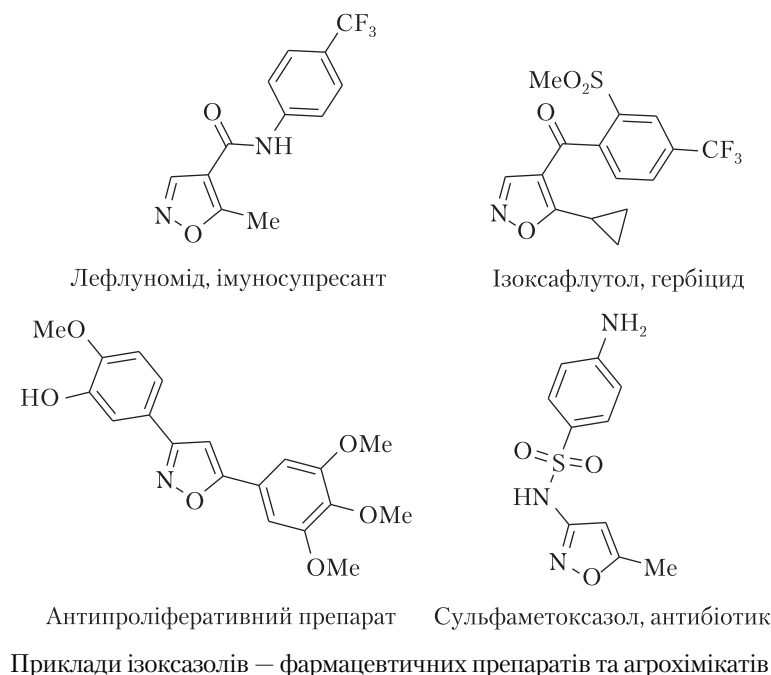
Ізоксазоли — п'ятичленні гетероароматичні сполуки — мають широкий спектр корисних властивостей та майже невичерпні можливості практичного застосування [1]. Ізоксазольний цикл як структурний фрагмент посідає 33-тє місце з 351 циклічної системи, представленої серед лікарських засобів [2]. Так, діапазон біологічної активності фармацевтичних препаратів, які містять ізоксазольний цикл, досить різноманітний і включає протизапальну, антибактеріальну, протиракову, анальгетичну, інсектицидну, нейропротекторну, антидепресантну дії. Сполуки ізоксазольного ряду також застосовують в агропромисловості як гербіцидні, фунгіцидні та пестицидні засоби. Структури деяких фармацевтичних препаратів та агрохімікатів на основі ізоксазолів представлені на рисунку.

В синтетичній органічній хімії сполуки ізоксазольного ряду широко застосовуються як зручні реагенти з прихованою 1,3-дикарбонільною функцією [3] або прихованою ціанометильною групою [4]. У свою чергу, реакції функціоналізації ізоксазолів шляхом електрофільного ароматичного заміщення зазвичай проходять з низькими виходами продуктів, а синтетичні методології проведення прямого С—Н арилювання з утворенням С—С та С—N зв'язків в 4-му та 5-му положеннях ізоксазольного циклу нечисленні [5–7]. Тому розробка зручних та ефективних методів синтезу функціоналізованих ізоксазолів є науково обґрунтованою та практично спрямованою задачею сучасної органічної хімії.

© В.С. Москвіна, О.В. Шабликіна, В.В. Іщенко, В.П. Хиля, 2018

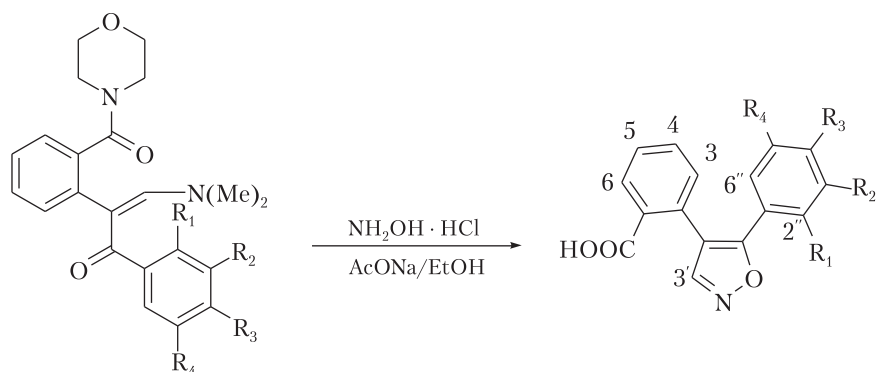
ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2018. № 8

83



Нами встановлено, що амідні 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот (сполуки **1–3**) під дією диметилацеталю диметилформаміду (DMFDMA) успішно перетворюються на відповідні енамінокетони 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів — сполуки **7–9** (схема 1) [8], а амідні 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот з *o*-гідроксильною групою (сполуки **4–6**) є зручними вихідними сполуками для побудови ізофлавонової системи з карбоксамідним залишком — відповідно 6-метил-, 6-метокси- та 7-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-онів **10–12** (див. схему 1) [9].

Відомо, що гетероциклізація енамінокетонів з гідроксиламіном проходить за принципом C—C—C + N—O з утворенням ізоксазольного циклу за двома можливими механізмами,



7.  $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = OMe$

8.  $R_1 = R_3 = OMe, R_2 = R_4 = H$

9.  $R_1 = R_4 = H, R_2 = Me, R_3 = OMe$

13.  $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = OMe$

14.  $R_1 = R_3 = OMe, R_2 = R_4 = H$

15.  $R_1 = R_4 = H, R_2 = Me, R_3 = OMe$

Схема 2

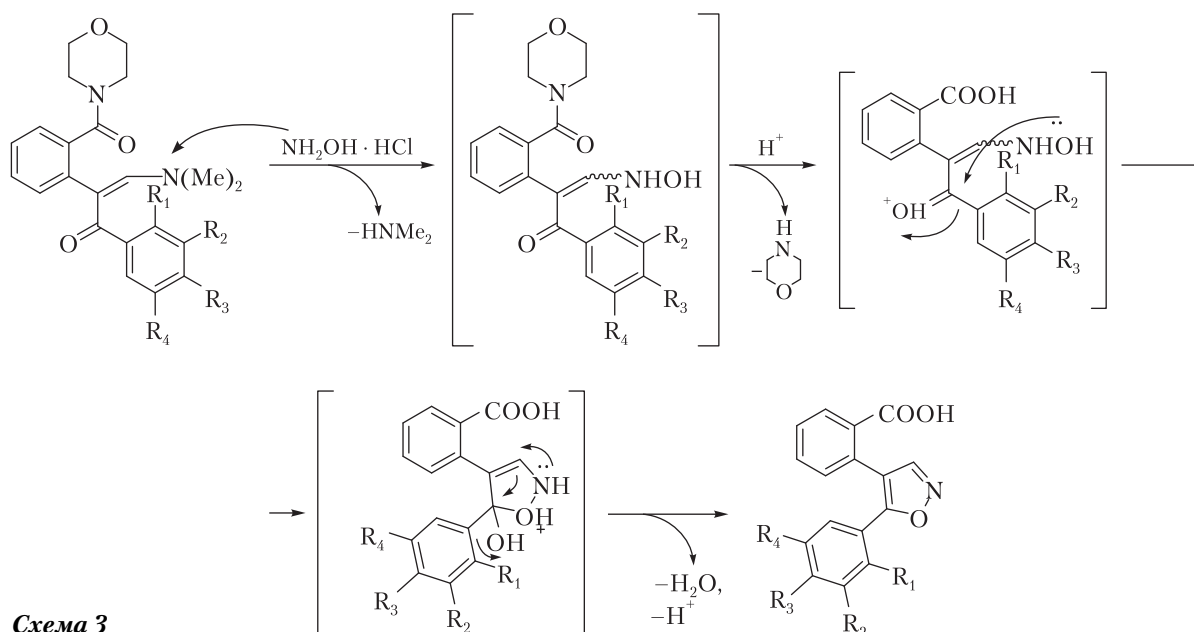


Схема 3

які відрізняються послідовністю ключових етапів – нуклеофільної атаки та обміну аміногрупою, що веде до утворення двох регіоізомерних продуктів – 5-заміщених [10–12] та 3-заміщених ізоксазолів [13, 14]. Утворення регіоізомерних ізоксазолів також відбувається у процесі взаємодії бензопіран-4-онів з гідроксиламіном, яка супроводжується розкриттям бензопіран-4-онової системи [15].

Враховуючи той факт, що сучасна синтетична органічна хімія потребує розробки ефективних методів синтезу із застосуванням мінімальної послідовності хімічних трансформацій з отриманням структурно різноманітних молекул, ми дослідили взаємодію енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксибензоїнів (сполук 7–9), 6-метил-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4H-хромен-4-ону (10), 6-метокси-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4H-хромен-4-ону (11)

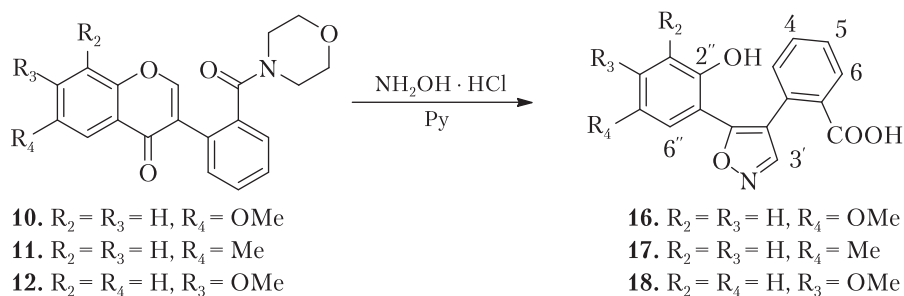


Схема 4

та 7-метокси-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4*H*-хромен-4-ону (**12**) з гідрохлоридом гідроксиламіну в різних умовах.

Взаємодія енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів **7–9** з гідрохлоридом гідроксиламіну в спиртовому розчині за наявності ацетату натрію як основи проходила з утворенням 2-(5-арилізоксазол-4-іл)бензойних кислот **13–15** з високими виходами (схема 2).

Ми припустили, що на першій стадії відбувається обмін диметиламінового фрагмента, як найбільш активного, з подальшою нуклеофільною атакою карбонільної групи (схема 3).

Взаємодія сполук **10–12** з гідрохлоридом гідроксиламіну в спиртовому розчині не відбувалася навіть у разі застосування надлишку нуклеофільного реагенту (3 екв). Застосування піридину як розчинника супроводжувалося розкриттям бензопіран-4-онової системи, що спричинило утворення 2-(5-(2-гідроксіарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот **16–18** (схема 4).

Уточнимо, що через особливості синтезу енамінокетонів **7–9** неможливо на їх основі отримати ізоксазоли з вільною гідроксильною групою, таким чином, лактоновий цикл сполук **10–12** виявляє захисну функцію для *орто*-гідроксифенільного фрагмента.

Отже, нами розроблені зручні синтетичні методології та ефективні методики синтезу 2-(5-арилізоксазол-4-іл)бензойних кислот та 2-(5-(2-гідроксіарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот — сполук із функціональними групами, важливими для проведення біологічного скринінгу та подальшої цілеспрямованої структурної модифікації з метою отримання речовин із широким спектром корисної дії.

**Експериментальна частина.** Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F<sub>254</sub> з використанням як елюенту системи розчинників СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 9 : 1. Спектри <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР реєстрували на приладі “Varian Mercury 400”. Спектри ІЧ реєстрували на приладі “Perkin Elmer BX II”. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали, використовуючи високотемпературний мікроскоп Leica Galen III. Використані розчинники очищували та осушували стандартними методами.

**3-(Диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)проп-2-ен-1-он (7)**, **1-(2,4-диметоксифеніл)-3-(диметиламіно)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)проп-2-ен-1-он (8)** та **3-(диметиламіно)-1-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)проп-2-ен-1-он (9)** отримані за методикою, наведеною в [8].

**6-Метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4Н-хромен-4-он (10), 6-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4Н-хромен-4-он (11) та 7-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4Н-хромен-4-он (12)** отримані за методикою, наведеною в [9].

**Загальна методика одержання кислот 13–15.** Розчиняють у 20 мл EtOH 0,01 моль сполуки **7** (або **8, 9**), 0,011 моль гідроксиламіну гідрохлориду та 0,01 моль ацетату натрію й кип'ятять при перемішуванні 2,5–3 год; перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджують, розчинник випаровують у вакуумі, залишок обробляють водою (50 мл). Осад фільтрують та кристалізують із етанолу.

**2-(5-(4-Метоксифеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (13).** Вихід 72 %.  $C_{17}H_{13}NO_4$ .  $T_{пл}$  248–249 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 3,85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6,96 (2H, д,  $J = 8,4$ , H-3'',5''), 7,47 (1H, т,  $J = 7,2$ , H-5), 7,61 (1H, т,  $J = 7,2$ , H-4), 7,72 (2H, д,  $J = 8,4$ , H-2'',6''), 7,90 (1H, с, H-3'), 8,28 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-6), 8,36 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-3); встановити положення сигналу групи COOH не вдалося через обмінні процеси.

**2-(5-(2,4-Диметоксифеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (14).** Вихід 76 %.  $C_{18}H_{15}NO_5$ .  $T_{пл}$  222–223 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 3,67 (3H, с, 2''-OCH<sub>3</sub>), 3,85 (3H, с, 4''-OCH<sub>3</sub>), 6,66 (1H, уш. д,  $J = 8,4$ , H-5''), 6,82 (1H, уш. с, H-3''), 7,40 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-6''), 7,62 (1H, т,  $J = 7,5$ , H-5), 7,75 (1H, с, H-3'), 7,81 (1H, т,  $J = 7,5$ , H-4), 8,34 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-3), 8,68 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-6), 12,05 (1H, уш. с, COOH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 55,5 (OCH<sub>3</sub>), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 98,8, 105,6, 113,9, 121,4, 125,1, 125,2, 127,1, 127,4, 131,3, 132,9, 133,1, 140,0, 157,9, 158,7, 163,0, 191,4. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3092, 2835, 2633 (ш), 1631, 1608, 1485, 1415, 1309, 1281, 1213, 1164, 1135, 1029, 976, 780.

**2-(5-(4-Метокси-3-метилфеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (15).** Вихід 73 %.  $C_{18}H_{15}NO_4$ .  $T_{пл}$  217–219 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 2,16 (3H, с, 3''-CH<sub>3</sub>), 3,84 (3H, с, 4''-OCH<sub>3</sub>), 6,95 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-5''), 7,48–7,59 (3H, м, H-5,2'',6''), 7,67 (1H, т,  $J = 7,5$ , H-4), 7,93 (1H, с, H-3'), 8,25 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-3), 8,29 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-6); встановити положення сигналу групи COOH не вдалося через обмінні процеси. Спектр  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 16,0 (CH<sub>3</sub>), 55,6 (OCH<sub>3</sub>), 109,6, 112,1, 124,8, 125,0, 125,8, 126,4, 126,5, 129,8, 130,8, 131,2, 131,7, 132,9, 140,1, 159,3, 160,8, 191,4. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3440, 2975, 2840, 1617 (ш, с), 1485, 1320, 1259, 1172, 1136, 1027, 973, 775.

**Загальна методика одержання кислот 16–18.** Розчиняють у 20 мл абсолютного піридину 0,01 моль сполуки **10** (або **11, 12**) та 0,012 моль гідроксиламіну гідрохлориду й кип'ятять при перемішуванні 1,5–3,5 год; перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджують, виливають в 150 мл охолодженої води та підкисляють HCl до рН 5–6. Осад фільтрують, промивають водою декілька разів та кристалізують із етанолу.

**2-(5-(2-Гідрокси-5-метоксифеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (16).** Вихід 82 %.  $C_{17}H_{13}NO_5$ .  $T_{пл}$  228–229 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 3,54 (3H, с, 5''-OCH<sub>3</sub>), 6,44 (1H, д,  $J = 2,5$ , H-6''), 6,80 (1H, дд,  $J = 8,5, J = 2,5$ , H-4''), 6,84 (1H, д,  $J = 8,5$ , H-3''), 7,23 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-3), 7,52 (1H, т,  $J = 8,0$ , H-5), 7,54 (1H, с, H-3'), 7,61 (1H, т,  $J = 8,0$ , H-4), 8,36 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-6), 10,80 (1H, с, 2''-OH), 11,77 (1H, с, 2-COOH). ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3423, 3081, 2941, 1630 (ш, с), 1502, 1337, 1278, 1250, 1169, 1133, 1024, 976, 780.

**2-(5-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (17).** Вихід 68 %.  $C_{17}H_{13}NO_4$ .  $T_{пл}$  218–219 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 2,24 (3H, с, 5''-CH<sub>3</sub>),

6,88 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-3''), 7,23 (2H, м, H-4'',6''), 7,63 (1H, т,  $J = 6,5$ , H-5), 7,84 (2H, м, H-4,3'), 8,35 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-3), 8,64 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-6), 10,11 (1H, с, 2''-ОН), 12,09 (1H, уш. с, 2-СООН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 19,9 (CH<sub>3</sub>), 112,9, 116,6, 125,1, 125,3, 125,4, 127,1, 127,4, 127,9, 130,2, 132,9, 133,1, 133,7, 140,0, 154,2, 157,9, 193,9. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3417, 3076, 2947, 2784, 1627, 1594, 1477, 1340, 1295, 1248, 1208, 1175, 973, 775.

**2-(5-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)ізоксазол-4-іл)бензойна кислота (18)**. Вихід 84 %. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>.  $T_{\text{пл}}$  196–197°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 3,83 (3H, с, 4''-ОСН<sub>3</sub>), 6,51 (1H, уш. д,  $J = 8,4$ , H-5''), 6,55 (1H, уш. с, H-3''), 7,52 (1H, д,  $J = 8,9$ , H-6''), 7,60 (1H, т,  $J = 7,5$ , H-5), 7,81 (1H, т,  $J = 7,0$ , H-4), 7,94 (1H, с, H-3'), 8,06 (1H, д,  $J = 8,0$ , H-3), 8,34 (1H, д,  $J = 8,4$ , H-6), 11,73 (2H, уш. м, 2''-ОН, 2-СООН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 55,7 (ОСН<sub>3</sub>), 101,3, 106,9, 113,1, 115,9, 124,8, 125,5, 127,1, 127,3, 132,5, 133,2, 134,0, 136,6, 157,7, 162,8, 165,2, 194,4.

Публікація містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Державного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом 33373.

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Lang S.A.J., Lin Y.I. Chap. 4.16. Isoxazoles and their benzo derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 6. Katritzky A.R., Rees C.W. (Eds.) Oxford: Pergamon, 1984. P. 1–130.
2. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. Rings in drugs. *Med. Chem.* 2014. **57**, Iss. 14. P. 5845–5859. doi: <https://doi.org/10.1021/jm4017625>
3. Stork G., Hagedorn A.A. 3-Benzyloxyisoxazole system in construction of tetracyclines. *J. Am. Chem. Soc.* 1978. **100**, Iss. 11. P. 3609–3611. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00479a060>
4. Lindsay-Scott P.J., Clarke A., Richardson J. Two-step cyanomethylation protocol: Convenient access to functionalized aryl- and heteroarylacetonitriles. *Org. Lett.* 2015. **17**, Iss. 3. P. 476–479. doi: <https://doi.org/10.1021/ol503479g>
5. Fuse S., Morita T., Nakamura H. Step-by-step multifunctionalization of isoxazoles based on S<sub>E</sub>Ar reactions and C–H direct arylations. *Synthesis*. 2017. **49**, Iss. 11. P. 2351–2360. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588784>
6. Morita T., Yugandar S., Fuse S., Nakamura H. Recent progresses in the synthesis of functionalized isoxazoles. *Tetrahedron Lett.* 2018. **59**, Iss. 13. P. 1159–1171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.020>
7. Hu E., Szostak M. Recent developments in the synthesis and reactivity of isoxazoles: Metal catalysis and beyond. *Adv. Synth. Catal.* 2015. **357**, Iss. 12. P. 2583–2614. doi: <https://doi.org/10.1002/adsc.201500319>
8. Moskvina V.S., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1H-isochromene-4-carbaldehydes from enaminketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoins. *Tetrahedron Lett.* 2017. **58**, Iss. 3. P. 245–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.024>
9. Москвіна В.С., Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Хиля В.П. Ефективний препаративний метод синтезу ізофлавонів з амідною функцією. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2015. № 9. С. 79–83. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2015.09.079>
10. Chimichi S., Boccalini M., Hassan M.M.M., Viola G., Dall'Acqua F., Curini M. Synthesis, structural determination and photoantiproliferative activity of new 3-pyrazolyl or -isoxazolyl substituted 4-hydroxy-2(1H)-quinolinones. *Tetrahedron*. 2006. **62**, Iss. 1. P. 90–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.135>
11. Molteni V., Hamilton M.W., Mao L., Crane C.M., Termin A.P., Wilson D.M. Aqueous one-pot synthesis of pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles. *Synthesis*. 2006. Iss. 12. P. 1669–1675. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-33650>
12. Dominguez E., Ibeas E., Martinez de Marigorta E., Palacios J.K., SanMartin R. A convenient one-pot preparative method for 4,5-diarylisoxazoles involving amine exchange reactions. *J. Org. Chem.* 1996. **61**, Iss. 16. P. 5435–5439. doi: <https://doi.org/10.1021/jo960024h>

13. El-Taweel F.M.A.A., Einagdi M.M. Studies with enamines: synthesis of new coumarin-3-yl azoles, coumarin-3-yl azines, coumarin-3-yl azoloazines, coumarin-3-yl purone and coumarin-2-yl benzo[*b*]furans. *J. Heterocycl. Chem.* 2001. **38**, Iss. 4. P. 981–984. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380428>
14. Hassanien A.Z.A.El.B. 2,6-Bis[3-*N,N*-dimethylamino-1-oxopropen-1-yl]pyridine as a building block in heterocyclic synthesis: synthesis of 2,2':6',2''-terpyridines and 2,6-bis[pyrazolyl, isoxazolyl, diazepinyl, pyrazolo[5,1-*a*]pyrimidinyl and pyrazolo-[4,3-*d*]pyridazinyl]pyridines. *J. Chem. Res.* 2004. Iss. 8. P. 536–540. doi: <https://doi.org/10.3184/0308234042563901>
15. Khilya V.P., Ishchenko V.V. Flavones, isoflavones, and 2- and 3-hetarylchromones in reactions with hydroxylamine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. **38**, Iss. 8. P. 883–899. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1020920109737>

Надійшло до редакції 08.05.2018

## REFERENCES

1. Lang, S. A. J. & Lin, Y. I. (1984). Chap. 4.16. Isoxazoles and their benzo derivatives. In Katritzky, A.R. & Rees, C.W. (Eds.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6 (pp. 1-130). Oxford: Pergamon.
2. Taylor, R. D., MacCoss, M. & Lawson, A. D. G. (2014). Rings in Drugs. *J. Med. Chem.*, 57, Iss. 14, pp. 5845-5859. doi: <https://doi.org/10.1021/jm4017625>
3. Stork, G. & Hagedorn, A. A. (1978). 3-Benzoyloxyisoxazole system in construction of tetracyclines. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, Iss. 11, pp. 3609-3611. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00479a060>
4. Lindsay-Scott, P. J., Clarke, A. & Richardson, J. (2015). Two-step cyanomethylation protocol: Convenient access to functionalized aryl- and heteroarylacetonitriles. *Org. Lett.*, 17, Iss. 3, pp. 476-479. doi: <https://doi.org/10.1021/ol503479g>
5. Fuse, S., Morita, T. & Nakamura, H. (2017). Step-by-step multifunctionalization of isoxazoles based on  $S_EAr$  reactions and C–H direct arylations. *Synthesis*, 49, Iss. 11, pp. 2351-2360. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588784>
6. Morita, T., Yugandar, S., Fuse, S. & Nakamura, H. (2018). Recent progresses in the synthesis of functionalized isoxazoles. *Tetrahedron Lett.*, 59, Iss. 13, pp. 1159-1171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.020>
7. Hu, F. & Szostak, M. (2015). Recent developments in the synthesis and reactivity of isoxazoles: Metal catalysis and beyond. *Adv. Synth. Catal.*, 357, Iss. 12, pp. 2583-2614. doi: <https://doi.org/10.1002/adsc.201500319>
8. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V., Ishchenko, V. V. & Khilya, V. P. (2017). Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes from enamino ketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoins. *Tetrahedron Lett.*, 58, Iss. 3, pp. 245-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.024>
9. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V., Ishchenko, V. V. & Khilya, V. P. (2015). Efficient synthesis of isoflavones with the amide group. *Dopov. Nac. akad. nauk. Ukr.*, No. 9, pp. 79-83 (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2015.09.079>
10. Chimichi, S., Boccalini, M., Hassan, M. M. M., Viola, G., Dall'Acqua, F. & Curini, M. (2006). Synthesis, structural determination and photoantiproliferative activity of new 3-pyrazolyl or -isoxazolyl substituted 4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinones. *Tetrahedron*, 62, Iss. 1, pp. 90-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.135>
11. Molteni, V., Hamilton, M. W., Mao, L., Crane, C. M., Termin, A. P. & Wilson, D. M. (2006). Aqueous one-pot synthesis of pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles. *Synthesis*, Iss. 12, pp. 1669-1675. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-33650>
12. Dominguez, E., Ibeas, E., Martinez de Marigorta, E., Palacios, J. K. & SanMartin, R. (1996). A convenient one-pot preparative method for 4,5-diarylisoxazoles involving amine exchange reactions. *J. Org. Chem.*, 61, Iss. 16, pp. 5435-5439. doi: <https://doi.org/10.1021/jo960024h>
13. El-Taweel, F. M. A. A. & Einagdi, M. M. (2001). Studies with enamines: synthesis of new coumarin-3-yl azoles, coumarin-3-yl azines, coumarin-3-yl azoloazines, coumarin-3-yl pyrone and coumarin-2-yl benzo[*b*]furans. *J. Heterocycl. Chem.*, 38, Iss. 4, pp. 981-984. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380428>
14. Hassanien, A. Z. A. El. B. (2004). 2,6-Bis[3-*N,N*-dimethylamino-1-oxopropen-1-yl]pyridine as a building block in heterocyclic synthesis: synthesis of 2,2':6',2''-terpyridines and 2,6-bis[pyrazolyl, isoxazolyl, diazepinyl, pyrazolo[5,1-*a*]pyrimidinyl and pyrazolo-[4,3-*d*]pyridazinyl]pyridines. *J. Chem. Res.*, Iss. 4, pp. 536-540. doi: <https://doi.org/10.3184/0308234042563901>

15. Khilya, V. P. & Ishchenko, V. V. (2002). Flavones, isoflavones, and 2- and 3-hetarylchromones in reactions with hydroxylamine. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 38, Iss. 8, pp. 883-899. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1020920109737>

Received 08.05.2018

*В.С. Москвина, О.В. Шаблыкiна, В.В. Ищенко, В.П. Хилыа*

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

E-mail: v.moskvina@gmail.com

#### ПРЕПАРАТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 4,5-ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОКСАЗОЛОВ

Разработаны препаративные методики синтеза 2-(5-арилизоксазол-4-ил)бензойных кислот и 2-(5-(2-гидроксиарил)изоксазол-4-ил)бензойных кислот; показано, что амиды 2'-дезоксibenzoинкарбоновых кислот являются универсальными исходными соединениями для получения структурно разнообразных 4,5-диарилзамещенных изоксазолов.

**Ключевые слова:** амиды 2'-дезоксibenzoинкарбоновых кислот, енаминокетоны, DMFDMA, 3-[2-(морфолин-4-карбонил)фенил]-4H-хромен-4-оны, 2-(5-арилизоксазол-4-ил)бензойные кислоты, гетероциклизация, рециклизация.

*V.S. Moskvina, O.V. Shablykina, V.V. Ishchenko, V.P. Khilya*

Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: v.moskvina@gmail.com

#### THE PREPARATIVE METHOD OF SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED 4,5-DIARYLSUBSTITUTED ISOXAZOLES

Preparative methods for the synthesis of 2-(5-arylisoxazol-4-yl)benzoic acids and 2-(5-(2-hydroxyaryl)-isoxazol-4-yl)benzoic acids have been developed. It is shown that amides of 2'-deoxybenzoinecarboxylic acids are universal starting compounds for the preparation of structurally diverse 4,5-diarylsubstituted isoxazoles.

**Keywords:** 2'-carboxamidodeoxybenzoins, enamino ketones, DMFDMA, 3-[2-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]-4H-chromen-4-ones, 2-(5-arylisoxazol-4-yl)benzoic acids, heterocyclization, recyclization.