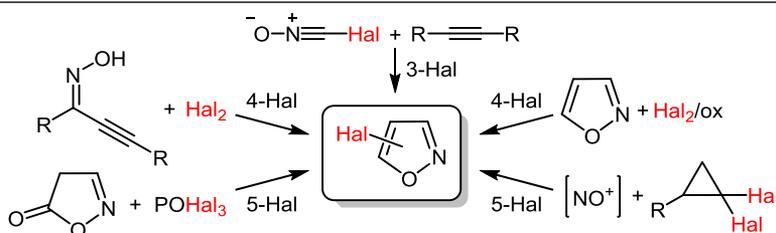


## Синтез и применение галогенизоксазолов

Оксана Б. Бондаренко<sup>1\*</sup>, Николай В. Зык<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия  
e-mail: bondarenko@org.chem.msu.ru

Поступило 12.05.2020  
Принято 2.06.2020



В обзоре систематизированы и проанализированы методы синтеза галогенизоксазолов, приведены примеры их использования в современном органическом синтезе и медицинской химии. Библиография – 92 источника.

**Ключевые слова:** галогенизоксазолы, галогеннитрилоксиды, *гем*-дигалогенциклопропаны, галогенирование, нуклеофильное замещение, реакции кросс-сочетания.

Изоксазолы – важный класс ароматических гетероциклов. Спектр их применения весьма разнообразен: от создания материалов, проявляющих жидкокристаллические свойства,<sup>1</sup> до медицины и медицинской химии.<sup>2</sup> Заметной тенденцией последних лет является всевозрастающий интерес к высокофункционализированным изоксазолам.<sup>3</sup> К традиционным методам функционализации ароматических и гетероароматических соединений на основе арилгалогенидов с помощью реактивов Гриньяра или посредством нуклеофильного замещения добавились реакции кросс-сочетания – мощный инструмент современного органического синтеза. В условиях, когда механизм превращения связи C–Hal в связь C–C или C–Y (где Y является гетероатомом) с участием металлокомплексного катализа подробно изучен и хорошо отработан,<sup>4</sup> ароматические и гетероароматические галогениды, к числу которых относятся и галогенизоксазолы, составляют исключительно полезную группу молекул в плане дальнейших синтетических преобразований. Реакции кросс-сочетания галогензамещенных изоксазолов интересны тем, что открывают удобный подход к синтезу комбинаторных библиотек новых гетероциклических соединений.<sup>5</sup> В обзоре, посвященном реакциям кросс-сочетания в ряду азолов, отмечалось, что примеров реакций кросс-сочетания среди изоксазолов заметно меньше, по сравнению с 1,3-оксазолами,<sup>6</sup> что может быть связано с малой

доступностью исходных соединений – галогенизоксазолов. В данном обзоре систематизированы подходы к синтезу галогенизоксазолов.

Методы синтеза галогенизоксазолов можно классифицировать в зависимости от типа галогена или положения галогена в гетероцикле. Кроме того, существующие методы синтеза галогенизоксазолов можно условно разделить на две категории: введение атома галогена одновременно со сборкой изоксазольного цикла и галогенирование уже существующего изоксазольного цикла. Приведенные ниже примеры синтезов галогенизоксазолов систематизированы по положению галогена в гетероцикле.

### 1. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНИЗОКСАЗОЛОВ

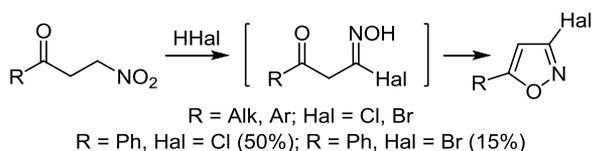
#### 1.1. Введение атома галогена в положение 3 изоксазольного цикла

Хорошо известно, что попытка пролитоировать изоксазолы по положению 3 или 5 приводит к разрыву связи N–O и раскрытию гетероцикла.<sup>7</sup> Следовательно, литиирование изоксазолов с последующим введением в реакцию галогенов приводит к неудовлетворительным результатам и не позволяет получить галогенированные изоксазолы.

В литературе описаны альтернативные подходы для получения 3- и 5-галогенизоксазолов. Так, 3-бром(хлор)-изоксазолы были получены циклизацией β-нитро-

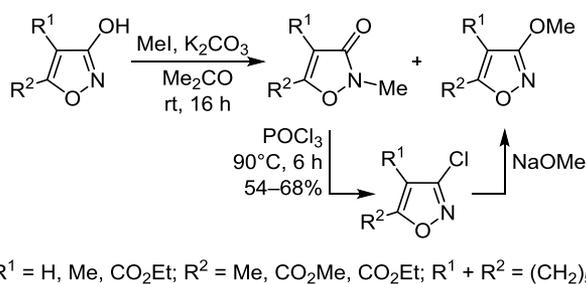
кетонов в присутствии соответствующих галогеноводородных кислот<sup>8</sup> (схема 1). Предположительно, реакция протекает через образование галогенгидроксамовых кислот. В случае HBr реакция осложняется процессами окисления–восстановления, из-за чего выходы соответствующих бромизоксазолов низкие.<sup>9</sup> По той же причине иодизоксазолы аналогичным образом получены не были. 3-Иод-5-фенилизоксазол удалось получить в результате диазотирования соответствующего 3-аминоизоксазола с последующим разложением KI, однако выход продукта не превысил 7%.<sup>8b</sup>

Схема 1



Интерес к 3-замещенным производным изоксазола, и в частности к 3-хлоризоксазолам, существенно возрос после того, как обнаружили эффективность связывания мусцимола (5-(аминометил)-3-гидроксиизоксазола) и иботеновой кислоты ((*S*)-амино-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)уксусной кислоты) с рецепторами ГАМК и глутамата и установили, что 3-гидроксиизоксазольный фрагмент способен выступать в качестве биоизостера карбоксильной группы. С целью разработки лекарственных препаратов, специфичных в отношении этих рецепторов, была синтезирована серия 3-хлоризоксазолов, взаимодействием замещенных 2-метилизоксазол-3-онов с POCl<sub>3</sub><sup>10</sup> (схема 2). Полученные 3-хлоризоксазолы могут быть использованы для метоксилирования гетероцикла.

Схема 2



В настоящее время для синтеза 3-галогенизоксазолов используют реакцию (3+2)-циклоприсоединения с участием галогеннитрилоксимов,<sup>11</sup> которые генерируют *in situ* из соответствующих дигалогенформальдоксимов.<sup>12</sup> Источником хлорнитрилоксида может также служить хлорангидрид хлорнитроуксусной кислоты (1), который легко образуется нитрованием трихлорэтилена (2) нитрующей смесью<sup>13</sup> (схема 3).

В реакциях дихлорформальдоксима (3) с ацетилендами броммагния выходы 3-хлоризоксазолов достаточно высокие<sup>14</sup> (схема 4).

Однако присоединение нитрилоксимов к неактивированным дизамещенным алкинам осложняется

Схема 3

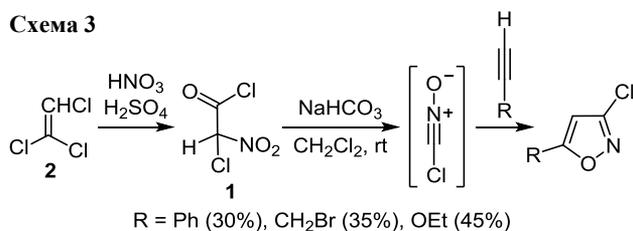
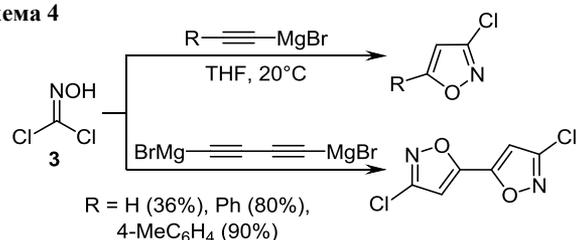
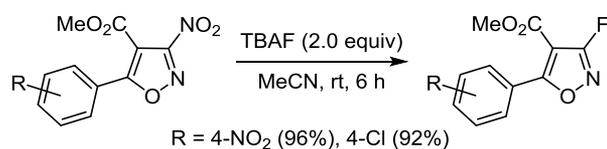


Схема 4



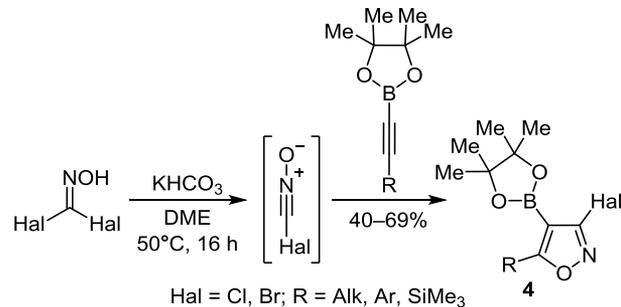
невысокими выходами и отсутствием региоселективности. Нуклеофильным ароматическим фторированием 3-нитроизоксазолов под действием TBAF в мягких условиях были получены 3-фторизоксазолы<sup>15</sup> (схема 5).

Схема 5



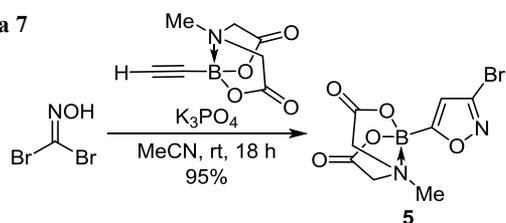
Высокой региоселективностью, но умеренными выходами отличаются реакции дигалогенформальдоксимов с алкинилбордиоксоланами, в результате которых были получены замещенные (3-галогенизоксазол-4-ил)бордиоксоланы 4 (схема 6) – структурные блоки для реакции Сузуки–Мияуры. При этом в реакции с этинилбордиоксоланом наблюдали преимущественно образование другого региоизомера – 5-доикабороланилизоксазола, который оказался гораздо менее устойчивым и был выделен с выходом только 37%.<sup>16</sup>

Схема 6



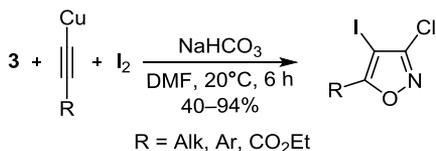
Добиться селективности циклоприсоединения с участием этинилборных производных и устойчивости аддуктов удалось, используя тактику защиты фрагмента борной кислоты *N*-метилиминодиацетатом.<sup>11b</sup> Таким образом с высокой региоселективностью и высоким выходом был получен 5-борзамещенный 3-бромизоксазол 5 (схема 7).

Схема 7



Предложен удобный тандемный синтез замещенных 4-иод-3-хлоризоксазолов взаимодействием ацетиленидов меди(I) с дихлорформальдоксимом (3) в присутствии  $I_2$  (схема 8). Преимуществом метода является *in situ* генерирование 1-иодалкина с последующей активацией тройной связи образующимся  $CuI$ , что позволяет избежать операций, связанных с получением, очисткой и хранением 1-иодалкинов, и существенно упрощает синтез. Полученные иодхлоризоксазолы были успешно использованы в реакциях Сузуки, Хека и Соногаширы.<sup>17</sup>

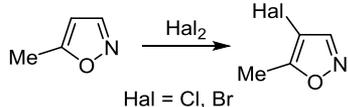
Схема 8



## 1.2. Введение атома галогена в положение 4 изоксазольного цикла

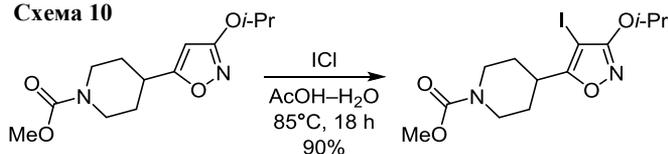
Наиболее простой и распространенный способ получения 4-галогенизоксазолов – прямое галогенирование изоксазольного цикла в результате ароматического электрофильного замещения<sup>18</sup> (схема 9).

Схема 9



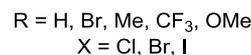
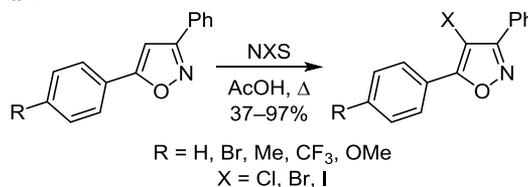
Анализ литературы показал, что галогенирование алкил- и арилзамещенных изоксазолов по положению 4 проводили в довольно жестких условиях с применением сильных минеральных кислот, окислителей или агрессивных провоцирующих коррозию галогенов. Для введения атома хлора использовали  $Cl_2$ , сульфурил хлорид<sup>8b,19</sup> или смесь  $HCl-H_2O_2$ ,<sup>20</sup> для введения атома брома –  $Br_2$  в присутствии  $Ag_2SO_4$  и  $H_2SO_4$  или  $HNO_3$ ,<sup>21</sup> для введения атома иода – смесь  $I_2-HNO_3$  или  $NHOSO_4$ ,<sup>22</sup> или  $ICl$ <sup>23</sup> (схема 10), а также  $n-BuLi$  и  $I_2$ .<sup>24</sup>

Схема 10



Позднее была предложена усовершенствованная методика галогенирования изоксазолов *N*-галогенсукцинимидом<sup>25</sup> (схема 11). Ключевым моментом

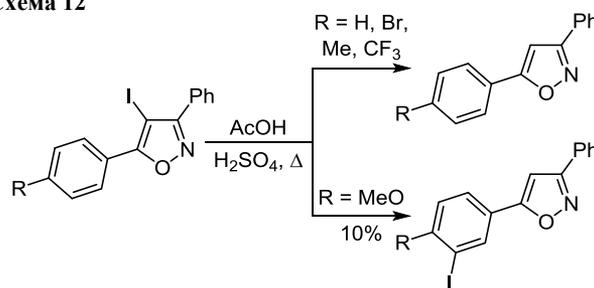
Схема 11



оказалось использование кислотного катализа для активации *N*-галогенсукцинимидов, особенно для изоксазолов, содержащих дезактивирующие заместители в бензольных кольцах.<sup>26</sup>

При этом было обнаружено, что присутствие каталитических количеств  $H_2SO_4$  в случае 4-иодизоксазолов вызывает частичное протодеиодирование продукта (схема 12), что понижает выходы и снижает препаративную ценность метода.<sup>25</sup>

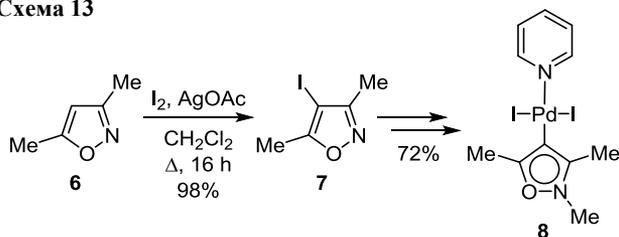
Схема 12



Устранить недостаток, связанный с малой реакционной способностью дезактивированных субстратов позволило проведение реакции галогенирования изоксазолов галогенсукцинимидом в трифторуксусной кислоте при микроволновом облучении при повышенных температурах в течение 10 мин, хотя для более активных субстратов в этих условиях наблюдали частичную потерю селективности вследствие образования дигалогенпроизводных изоксазолов.<sup>27</sup> Однако, несмотря на отмеченные недостатки, в настоящее время *N*-галогенсукцинимиды наиболее часто используются для получения 4-галогенизоксазолов.<sup>28</sup>

Осуществлено прямое иодирование 3,5-диметил-изоксазола (6) под действием  $I_2$  в присутствии  $AgOAc$  для получения 4-иод-3,5-диметил-изоксазола (7), который был использован для синтеза карбенового комплекса 8<sup>29</sup> (схема 13).

Схема 13

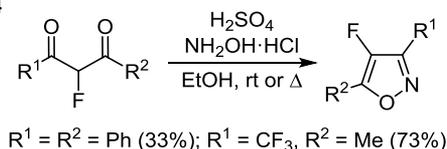


Сообщается о катализируемом палладием направленном слабокоординирующим амидным заместителем иодировании связи *ortho*-C–H ароматических систем с

использованием  $I_2$  в качестве единственного окислителя. Среди широкого круга ароматических и гетероароматических субстратов, включающего пиридины, имидазолы, оксазолы, тиазолы и пиразолы, изоксазолы представлены лишь одним примером реакции с выходом продукта 75%.<sup>30</sup>

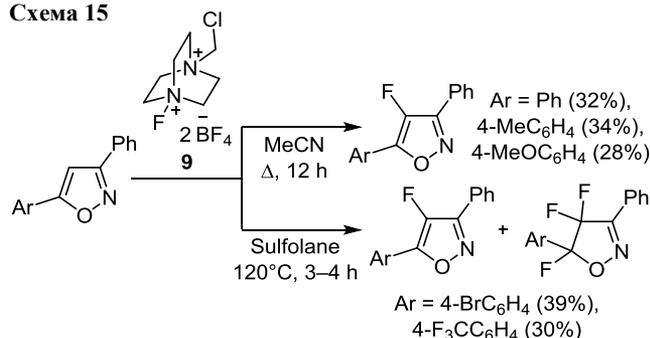
Первые 4-фторизоксазолы были синтезированы конденсацией 2-фтор-1,3-дикетонов с гидроксиламином (схема 14). Выходы 4-фторизоксазолов сильно зависели от заместителей при кетогруппах.<sup>31</sup>

Схема 14



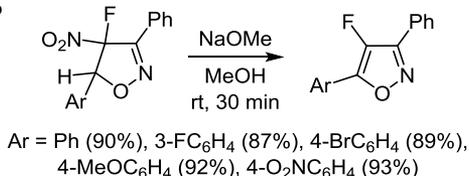
Разработка селективных фторирующих реагентов дала новый импульс для синтеза фторсодержащих гетероциклов. Использование коммерчески доступного реагента Selectfluor (**9**) позволило провести прямое электрофильное фторирование изоксазольного цикла и получить ряд 3,5-диарил-4-фторизоксазолов с выходами до 40%. Для соединений с дезактивированным бензольным кольцом у атома С-5 изоксазола реакция протекала в более жестких условиях и сопровождалась образованием продуктов глубокого фторирования – 4,4,5-трифторизоксазолинов<sup>32</sup> (схема 15). Несмотря на невысокие выходы 4-фторизоксазолов, этот метод использовали при оптимизации структуры соединения-лидера – антагониста рецептора TRPV1.<sup>28a</sup>

Схема 15



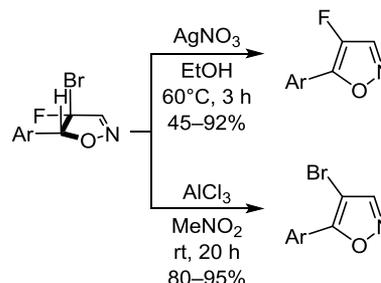
Альтернативный способ синтеза 4-фторизоксазолов основан на ароматизации 4-нитро-4-фторизоксазолинов в результате элиминирования  $\text{HNO}_2$  под действием основания (схема 16). В этой реакции выходы 4-фторизоксазолов оказались существенно выше. Исходные 4-нитро-4-фторизоксазолины синтезированы фторированием солей 4-нитроизоксазолина перхлорилфторидом.<sup>33</sup>

Схема 16



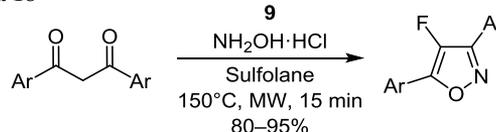
Ряд 5-арил-4-фторизоксазолов был получен в результате дегидробромирования соответствующих 4-бром-4-фторизоксазолинов под действием мягкой кислоты Льюиса –  $\text{AgNO}_3$ . Классические основания в данном случае оказались губительными для гетероцикла. Примечательно, что под действием жесткой кислоты Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ) с высокой селективностью происходило дегидрофторирование, приводящее к образованию 5-арил-4-бромизоксазолов<sup>34</sup> (схема 17).

Схема 17



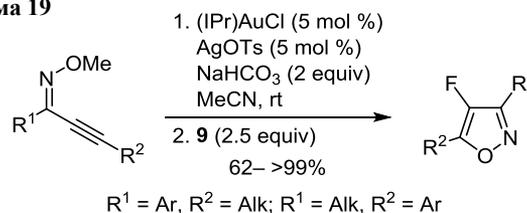
Получать 4-галогенизоксазолы при соответствующем подборе реагентов можно непосредственно при конструировании изоксазольного цикла. Такой подход позволяет экономить материальные ресурсы и снижает временные затраты. С использованием этой стратегии был осуществлен высокоэффективный одnoreакторный трехкомпонентный каскадный синтез 4-фторизоксазолов путем фторирования–циклизации доступных 1,3-дикетонов с гидроксиламином при микроволновом нагревании. В качестве источника атома фтора использовали Selectfluor (**9**) (схема 18). Удачно подобранные условия реакции позволили существенно повысить выходы 4-фторизоксазолов даже в случае акцепторных заместителей (Cl, CF<sub>3</sub>) в ароматических кольцах.<sup>35</sup>

Схема 18



Предложен способ синтеза 4-фторизоксазолов, основанный на каскадном процессе, включающем внутримолекулярную каталитическую циклизацию метиловых эфиров оксимов алкин-2-онов в присутствии  $(\text{IPr})\text{AuCl}$  и  $\text{AgOTs}$  с последующим фторированием аурированного изоксазольного цикла селективным фторирующим агентом Selectfluor (**9**) (схема 19). Этот подход позволяет получать 4-фторизоксазолы несимметричного строения с высокими выходами. Недостат-

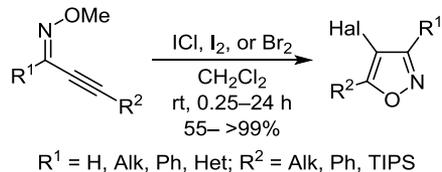
Схема 19



ками метода являются возможность использования в гетероциклизации только *Z*-изомера исходного оксима, а также образование в качестве примеси трудноотделяемых 3,5-диарилизоксазолов – продуктов протодеаурирования интермедиата в случае дезактивированных ароматических колец.<sup>36</sup>

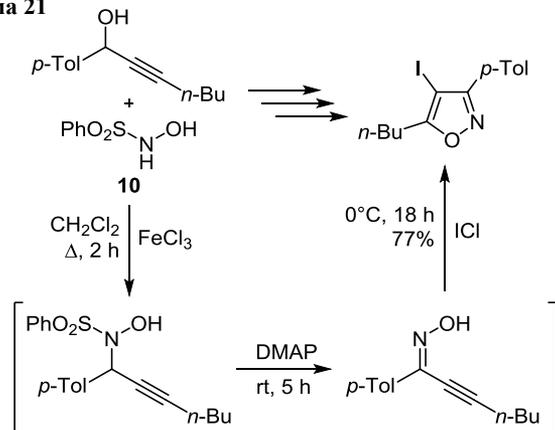
Циклизация оксимов пропинонов, инициируемая электрофильным галогеном, позволяет получать 4-бром(иод)изоксазолы (схема 20). Наиболее активным среди рассмотренных авторами электрофилов (ICl, Br<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>) оказался ICl. Реакция успешно протекает для оксимов пропинонов с разными по характеру заместителями. Ограничение метода накладывается на конфигурацию оксима. Оксим, как и в приведенном выше примере, должен иметь *син*-ориентацию по отношению к тройной связи. Авторы оптимизировали синтез оксимов пропинонов, предложив для получения 4-галогенизоксазолов удобный трехстадийный подход, включающий синтез пропинонов, получение *O*-метилоксимов и электрофильную циклизацию оксимов пропинонов в мягких условиях на третьей ключевой стадии.<sup>37</sup>

Схема 20



Сходный подход представлен в виде трехстадийного однореакторного процесса с использованием доступных пропаргильных спиртов и (*N*-гидрокси)бензолсульфонамида (**10**)<sup>38</sup> (схема 21).

Схема 21

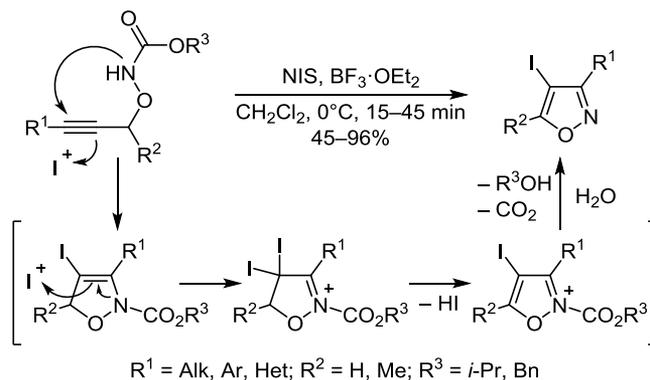


Для синтеза 4-хлоризоксазолов циклизацию пропинонов проводили в присутствии *N*-хлорсукцинимиды (NCS) и TMSCl. На отдельных примерах показано, что при использовании *N*-бромсукцинимиды и *N*-иодсукцинимиды (NIS) можно получать 4-бром- и 4-иодизоксазолы. Преимуществом метода считается возможность вовлечения в реакцию не только *Z*-, но и *E*-оксимов, что объясняется изомеризацией в условиях реакции. Однако выходы продуктов хлорирования и

бромирования *E*-изомера (*O*-метилоксима (*E*)-4-фенилбут-3-ин-2-она) составляют лишь 29 и 22% соответственно, и только при иодировании выход продукта оказался высоким (89%).<sup>39</sup>

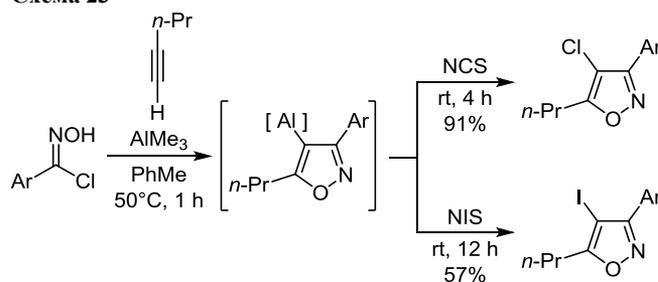
Сообщается также об успешной инициируемой иодом 5-эндо-диг-циклизации *N*-алкоксикарбонил-*O*-пропаргилгидроксиламинов, приводящей к образованию 4-иодизоксазолов (схема 22). Механизм этого превращения рассматривается как тандемный процесс электрофильной циклизации–ароматизации. Разработан удобный подход к синтезу исходных соединений и продемонстрирована возможность использования 4-иодизоксазолов для получения тризамещенных гетероциклов.<sup>40</sup>

Схема 22



Изоксазольный цикл также был построен из  $\alpha$ -хлоральдоксимов и алкинов в ходе однореакторного синтеза в присутствии AlMe<sub>3</sub>. Образующиеся изоксазолилалюминаты высокореакционноспособны и были использованы непосредственно, без дополнительного переметаллирования, для получения 4-иод- и 4-хлоризоксазолов<sup>41</sup> (схема 23).

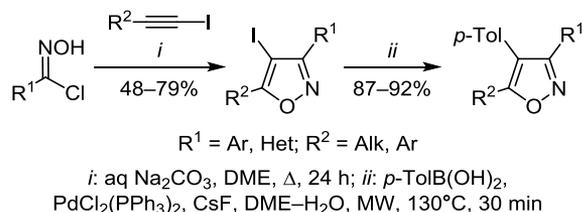
Схема 23



Хорошие результаты при синтезе 4-галогенизоксазолов получены в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с участием нитрилоксидов. При конструировании изоксазольного цикла в качестве диполярфила использовали 1-иодалкины. В результате региоселективного присоединения были получены исключительно 4-иодизоксазолы, которые в дальнейшем можно успешно модифицировать, вводя в реакцию Сузуки (схема 24). Для доказательства строения полученных изоксазолов было проведено восстановительное дегалогенирование в соответствующие

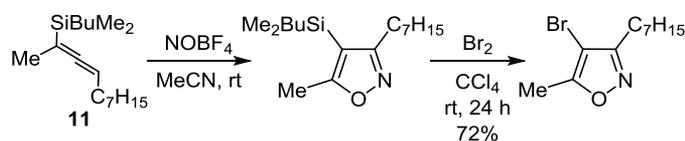
3,5-дизамещенные изоксазолы. На большом числе примеров, варьируя заместители в диполе и диполярофиле, были продемонстрированы широкие синтетические возможности данной реакции.<sup>42</sup> Позже синтезом с участием нитрилоксидов были получены также 4-бром- и 4-хлоризоксазолы.<sup>43</sup>

Схема 24



Сообщается о синтезе 4-бромизоксазола в результате нитрозирования бутилдиметил(ундека-2,3-диен-2-ил)-силана (**11**) тетрафторборатом нитрозония с последующим разложением под действием  $\text{Br}_2$  образующегося *in situ* 4-(триалкилсилил)изоксазола<sup>44</sup> (схема 25).

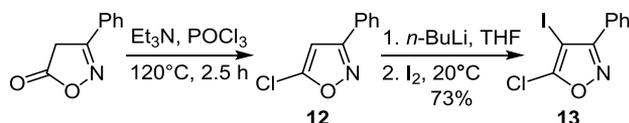
Схема 25



### 1.3. Введение атома галогена в положение 5 изоксазольного цикла

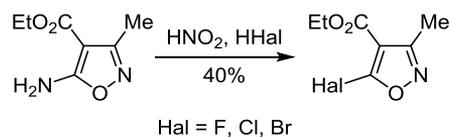
Введение атомов хлора или брома в положение 5 изоксазольного цикла обычно достигается галогенированием изоксазол-5-онов оксогалогенидами фосфора(V) в присутствии органического основания, например  $\text{Et}_3\text{N}$ . Выходы 5-бром(хлор)изоксазолов при этом составляют 30–80%.<sup>8b,45</sup> Литиированием 3-фенил-5-хлоризоксазола (**12**) с последующим разложением литиевого производного взаимодействием с  $\text{I}_2$  был получен 4-иод-3-фенил-5-хлоризоксазол (**13**)<sup>24a</sup> (схема 26).

Схема 26



Описан синтез 5-галогенизоксазолов диазотированием 5-аминоизоксазолов в большом избытке галогеноводородов (HF, HCl или HBr). Авторам исследования удалось ввести в положение 5 как хлор, бром, так и фтор, однако выходы галогенизоксазолов были невысокими<sup>46</sup> (схема 27).

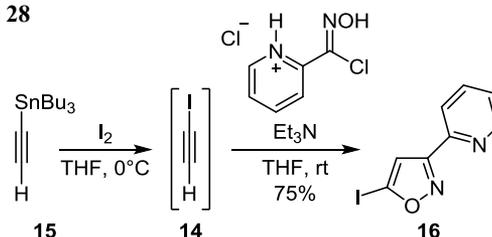
Схема 27



Известен также единичный пример перфторалкилзамещенного 5-фторизоксазола, полученного в качестве побочного продукта реакции перфторированного алкена и гидроксилamina с исключительно низким выходом (~5%).<sup>47</sup>

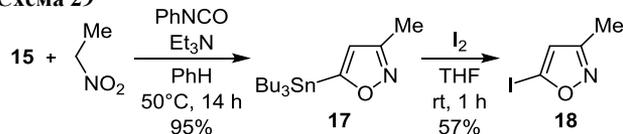
Синтез 5-иодизоксазолов практически не описан в литературе. Выше отмечалось, что замещенные 1-иодалкины в реакциях (3+2)-циклоприсоединения образуют 4-иодизоксазолы (схема 24). Получение 5-галогенизоксазолов взаимодействием галогенацетиленов с нитрилоксидами сопряжено с рядом трудностей, связанных в первую очередь с нестабильностью галогенацетиленов.<sup>48</sup> Иодацетилен (**14**) труднодоступен и устойчив лишь в растворе ТГФ.<sup>49</sup> Тем не менее были найдены условия для получения иодацетиленов (**14**) из ацетиленидов олова или магния. Синтезированный из ацетиленда трибутилолова (**15**) иодацетилен **14** без выделения в виде раствора в ТГФ был введен в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с генерированным *in situ* нитрилоксидом. В результате с высокой региоселективностью и высоким выходом был выделен 5-иод-3-(пиридин-2-ил)изоксазол (**16**) (схема 28). Следует отметить, однако, что реакция представлена лишь двумя примерами 3-замещенных 5-иодизоксазолов.<sup>50</sup>

Схема 28



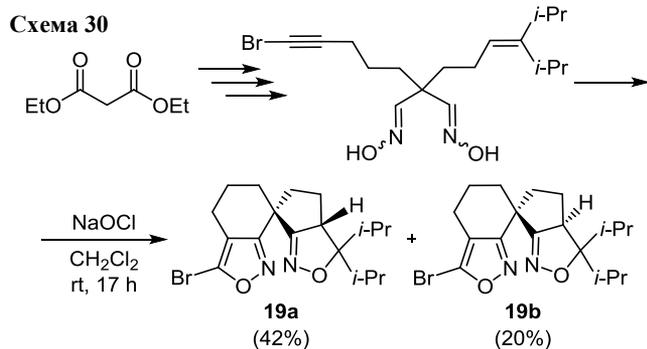
Иодированием 3-метил-5-(трибутилстаннил)изоксазола (**17**) был синтезирован 5-иод-3-метилизоксазол (**18**) с умеренным выходом. Для получения изоксазолилстанната **17** была использована реакция (3+2)-циклоприсоединения, в которой в качестве диполярофила выступал ацетиленид трибутилолова (**15**)<sup>51</sup> (схема 29).

Схема 29

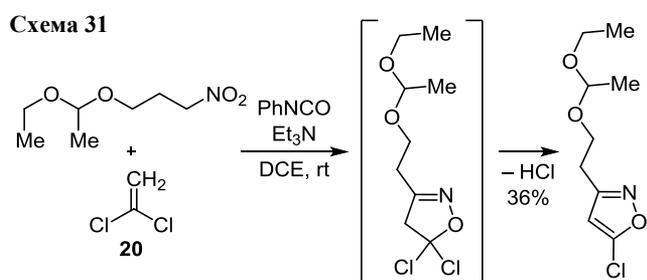


Как частный пример региоселективного получения 5-бромизоксазолов можно привести изящный шестистадийный синтез гибридных спиро[изоксазол-изоксазолиновых] производных **19a,b** с ключевой стадией внутримолекулярного (3+2)-циклоприсоединения генерируемых *in situ* нитрилоксидов к кратным связям<sup>52</sup> (схема 30).

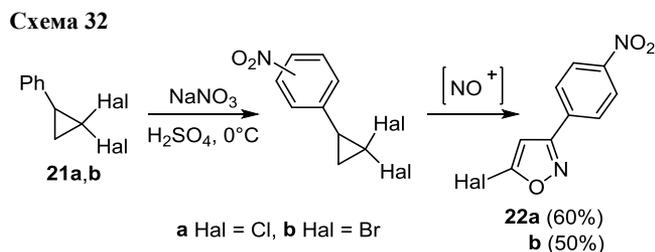
5-Хлоризоксазолы были получены в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием в качестве диполярофила 1,1-дихлорэтилена (**20**).<sup>53</sup> В этом случае изначально образующийся изоксазолин в основной среде теряет молекулу HCl и



превращается в соответствующий изоксазол (схема 31). Ограничения этого подхода связаны с невысокой реакционной способностью 1,1-дихлорэтилена (**20**), с одной стороны, и нестабильностью и склонностью к димеризации образовавшегося нитрилоксида, с другой. Предпочтение отдается  $\alpha$ -хлоральдоксима́м в качестве источников нитрилоксидов, выходы 5-хлоризоксазолов при этом достигают 60–80%. При использовании нитросоединения для генерирования нитрилоксида выход 5-хлоризоксазолов не превысил 36%.<sup>53a</sup>

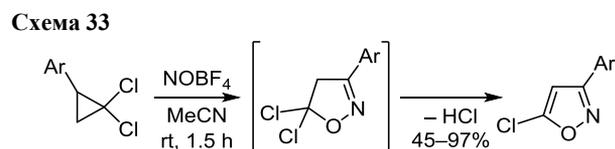


Отмечалось, что нитрозирование арилциклопропанов приводит к образованию изоксазолинов и/или изоксазолов. При обработке 1,1-дихлор-2-фенилциклопропана (**21a**) и 1,1-дибром-2-фенилциклопропана (**21b**)  $\text{NaNO}_3$  в  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , наряду с продуктами нитрования ароматического кольца, с умеренными выходами (50–60%) были выделены 3-(4-нитрофенил)-5-хлоризоксазол (**22a**) и 5-бром-3-(4-нитрофенил)изоксазол (**22b**) соответственно (схема 32). Все обнаруженные среди продуктов реакции изоксазолы содержали нитрогруппу в бензольном кольце. Экспериментально было подтверждено, что сначала происходит нитрование бензольного кольца, а затем нитрозирование циклопропанового цикла с образованием изоксазола.<sup>54</sup>

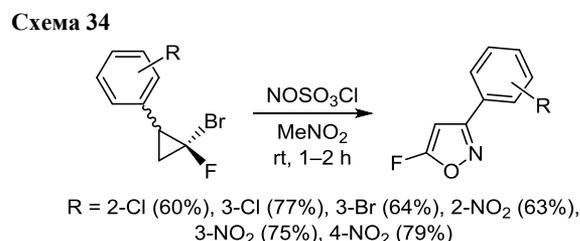


Похожий результат был получен в другой работе.<sup>55</sup> Позднее те же исследователи предложили препара-

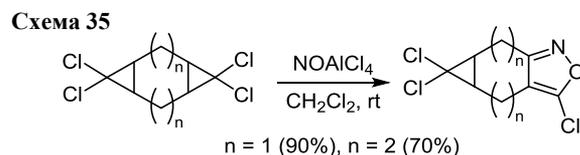
тивный способ получения 5-хлоризоксазолов из арил-*гем*-дихлорциклопропанов с использованием в качестве нитрозирующего реагента тетрафторбората нитрозония (схема 33). Реакция протекала с высокой региоселективностью и с выходами продуктов от умеренных до высоких.<sup>56</sup> Отметим, что исходные соединения для этой реакции легкодоступны. Синтез *гем*-дигалогенциклопропанов по реакции Деринга с применением межфазного катализа дает возможность получать значительное число разнообразных по своему строению циклопропанов.



Последние работы в этой области показали, что реакция нитроирования–гетероциклизации *гем*-дигалогенциклопропанов носит общий характер. Нитрозирование 1,1-дихлор-, 1,1-дибром- и 1-бром-1-фторциклопропанов хлорсульфатом нитрозония позволяет получать с высокими выходами 5-хлор-, 5-бром- и 5-фторизоксазолы соответственно<sup>57</sup> (схема 34). В реакцию нитроирования–гетероциклизации вступают также алкилированные *гем*-дигалогенциклопропаны, в том числе полициклического строения,<sup>57c,58</sup> а также бис-(дихлорциклопропаны).<sup>59</sup>



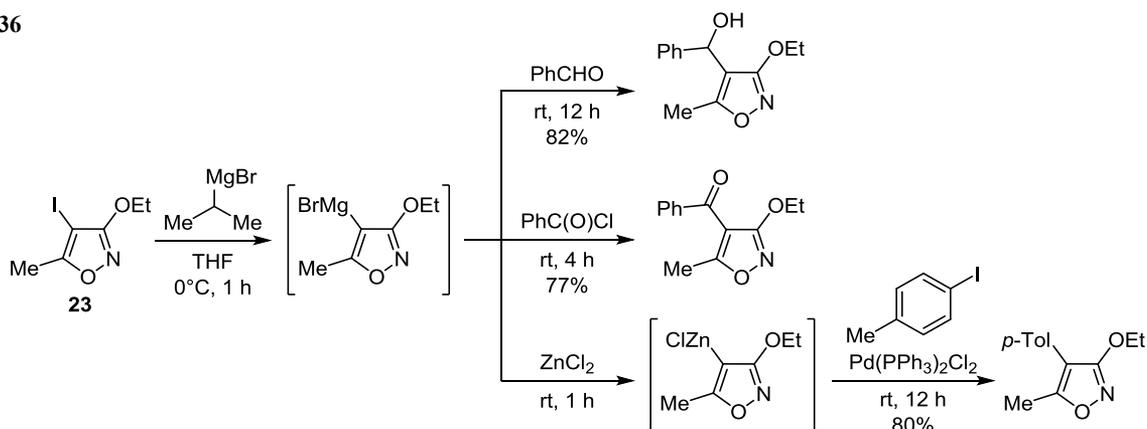
Помимо вышеназванных нитрозирующих реагентов для получения 5-хлоризоксазолов из 1,1-дихлорциклопропанов успешно использовали тетрахлоралюминат нитрозония (схема 35), образующийся *in situ* взаимодействием нитрозилхлорида с  $\text{AlCl}_3$ ,<sup>60</sup> и нитрозилсерную кислоту.<sup>61</sup>



## 2. ПРИМЕНЕНИЕ ГАЛОГЕНИЗОКСАЗОЛОВ

Галогенизоксазолы используются в первую очередь для функционализации гетероциклов. Поскольку 4-галогенизоксазолы наиболее доступны, их превращения представлены в литературе наиболее полно. На схеме 36 представлены примеры функционализации 4-идо-5-метил-3-этоксиизоксазола (**23**) по положению 4

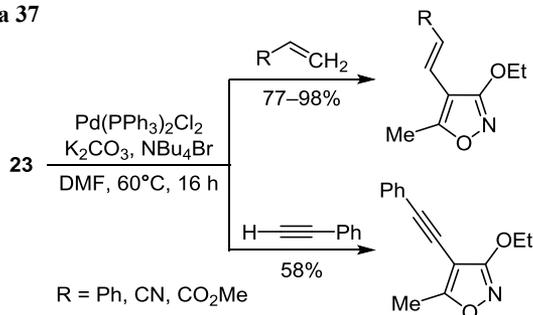
Схема 36



посредством металлирования/переметаллирования путем обмена атома иода на атом магния и последнего на атом цинка. Полученные металлированные изоксазолы с высокими выходами были превращены в изоксазол-содержащие спирты и кетоны, а также использованы в качестве реагентов в реакции Негиши.<sup>23b</sup>

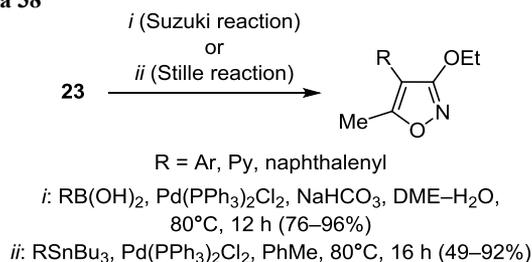
Известны примеры, в которых галогенизоксазолы вводят в катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания в качестве синтетических интермедиатов для получения более сложных структур.<sup>6</sup> В условиях реакций Хека и Соногаширы в изоксазольный цикл 4-иод-5-метил-3-этоксиизоксазола (**23**) были введены ненасыщенные фрагменты<sup>23b</sup> (схема 37).

Схема 37



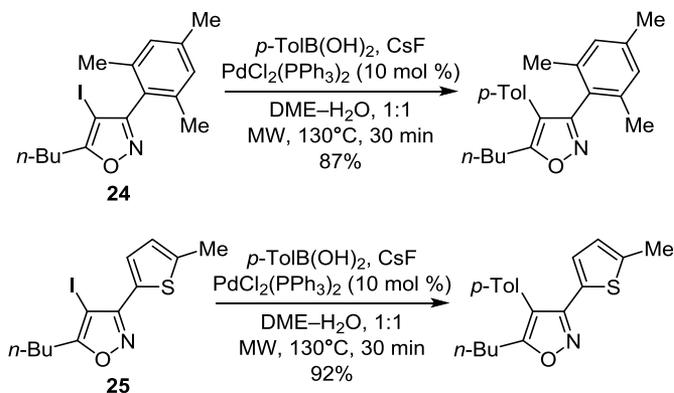
Высокие выходы арилированных изоксазолов были получены в реакциях Сузуки–Мияуры и Стилле с использованием 4-иод-5-метил-3-этоксиизоксазола (**23**) и арилборных кислот или их оловоорганических аналогов при катализе  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (схема 38). При этом выходы в реакциях иодзамещенного изоксазола **23** были значительно выше, чем выходы в реакциях соответствующего бромизоксазола.<sup>23b</sup>

Схема 38



Стерически затрудненный 5-бутил-4-иод-3-метил-изоксазол (**24**) удалось ввести в реакцию Сузуки только в жестких условиях. В аналогичных условиях с отличным выходом продукта был арилирован 5-бутил-4-иод-3-(5-метилтиофен-2-ил)изоксазол (**25**)<sup>42</sup> (схема 39).

Схема 39



Проведено катализируемое палладием карбонилирование 4-иодизоксазолов для введения в изоксазольный цикл сложноэфирной и амидной групп (схема 40), а также продемонстрирована ценность 4-иодизоксазолов в реакции Сузуки–Мияуры на примере синтеза нестероидного противовоспалительного препарата вальдекоксиба (**26**) (схема 41). В результате трехстадийного процесса изоксазолсульфонамид **26** был выделен с общим выходом 74%.<sup>62</sup>

Схема 40

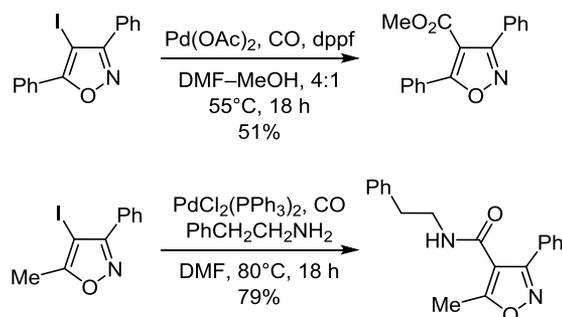
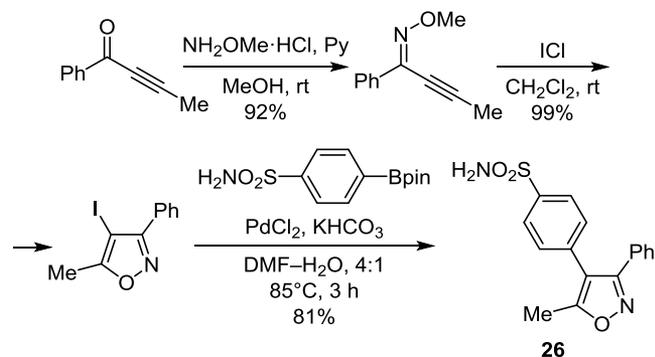
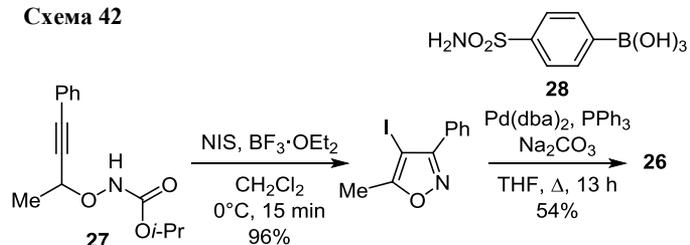


Схема 41



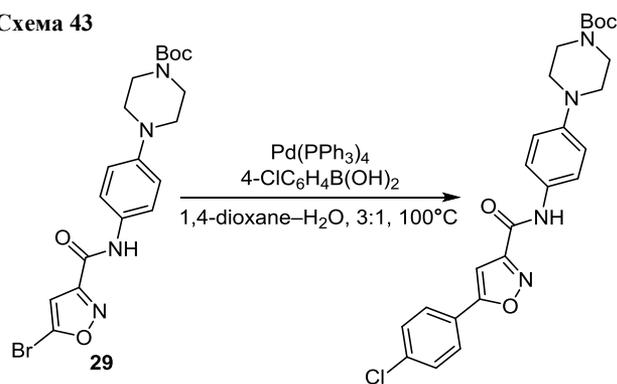
Вальдекоксиб (**26**) также был синтезирован в результате альтернативного подхода к синтезу 4-иодизоксазола, а именно с использованием тандемного процесса иодциклизации–окисления изопропил[(4-фенилбут-3-ин-2-ил)окси]карбамата (**27**) системой  $\text{NIS}-\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Полученный 4-иодизоксазол далее вводили в реакцию Сузуки–Мияуры с коммерчески доступной (4-сульфоил-фенил)борной кислотой (**28**)<sup>40</sup> (схема 42).

Схема 42



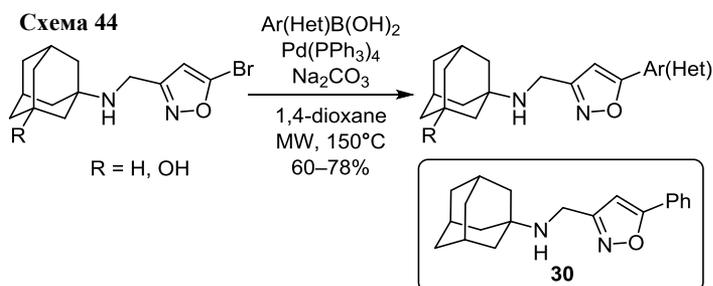
Вос-защищенный 5-бром-*N*-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]-изоксазол-3-карбоксамид **29** использовали в комбинаторном синтезе в ходе поиска потенциальных ингибиторов фермента МАРКАРК2<sup>63</sup> (схема 43).

Схема 43



Основываясь на соединении **30** (схема 44), способном к блокировке протонного канала АМ2-S31N вируса гриппа А и проявившем хорошую противовирусную активность, была разработана синтетическая стратегия, позволяющая быстро исследовать зависимость структура–активность изоксазолсодержащих ингибиторов канала АМ2-S31N. В результате оптимизации условий реакции был получен ряд новых противовирусных препаратов, действующих даже в

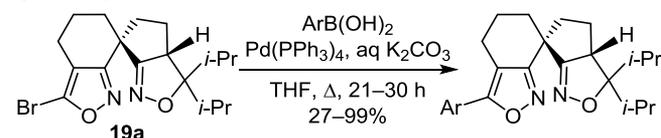
Схема 44



субмикромольных концентрациях, в отношении нескольких штаммов вируса гриппа А, включая устойчивые к препарату осельтамивиру.<sup>64</sup>

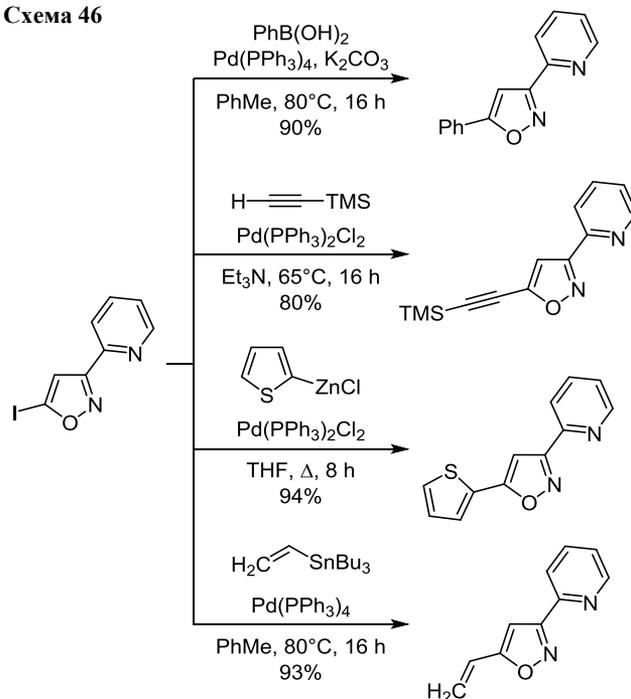
На основе гибридного хирального спиро[изоксазол-изоксазолина] (**19a**), содержащего фрагмент 5-бромизоксазола, используя реакцию Сузуки–Мияуры, была синтезирована библиотека из 13 лигандов для комплексов палладия (схема 45). При этом отмечалось, что условия реакций Мизороки–Хека, Соногаширы–Хагихары, а также Бухвальда–Хартвига оказались непригодными для превращений исследуемого соединения.<sup>5b</sup>

Схема 45



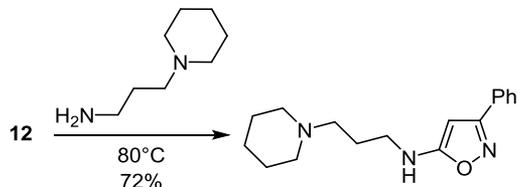
В другой работе было показано, что 5-иодизоксазолы являются универсальными синтонами и способны успешно вступать в широкий круг превращений, катализируемых переходными металлами, таких как реакции Сузуки, Соногаширы, Негиши и Стилле, позволяя получать целый ряд структурно разнообразных замещенных производных изоксазола<sup>50</sup> (схема 46).

Схема 46



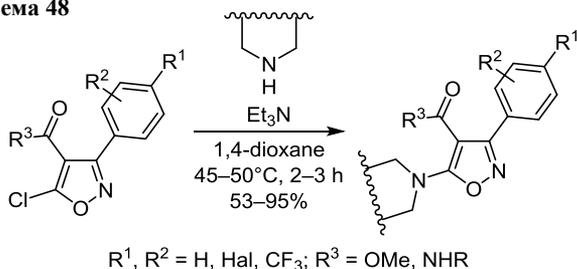
5-Хлоризоксазолы позволяют проводить замещение атома галогена на алкоксильную, алкилсульфанильную, аминную и азидную группы и получать разнообразные 5-замещенные изоксазолы, труднодоступные другими способами<sup>19,24a,65</sup> (схема 47).

Схема 47



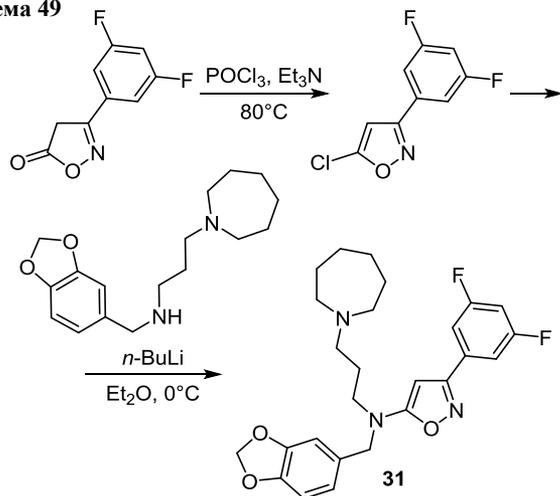
Взаимодействием 5-хлоризоксазолов с циклическими вторичными аминами в условиях параллельного синтеза была получена комбинаторная библиотека неописанных ранее 5-амино-3-арил-4-метоксикарбонил-изоксазолов и 5-амино-4-аминокарбонил-3-арил-изоксазолов – потенциальных сердечно-сосудистых и антитромботических агентов<sup>45d</sup> (схема 48).

Схема 48



На основе аналогичного превращения проведен синтез и оптимизация активности соединения-лидера среди непептидных антагонистов рецептора тромбина тромбоцитов человека, 5-амино-3-арил-изоксазола **31** (схема 49). Установлено, что соединение **31** проявляет высокую антиагрегационную активность по отношению к тромбоцитам человека.<sup>66</sup>

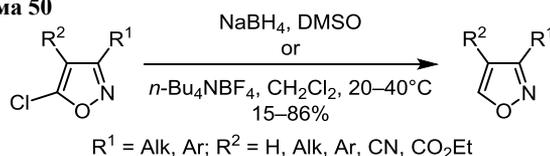
Схема 49



Восстановительное дегалогенирование 5-хлоризоксазолов действием  $\text{NaBH}_4$  приводит к незамещен-

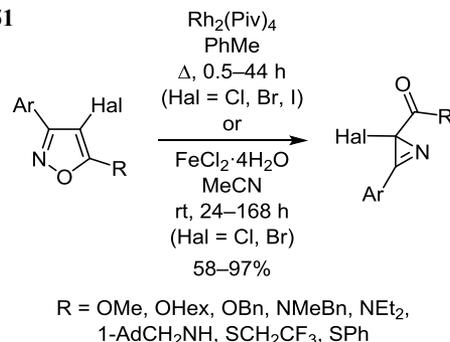
ным в положении 5 изоксазолам, труднодоступным другими методами<sup>67</sup> (схема 50).

Схема 50



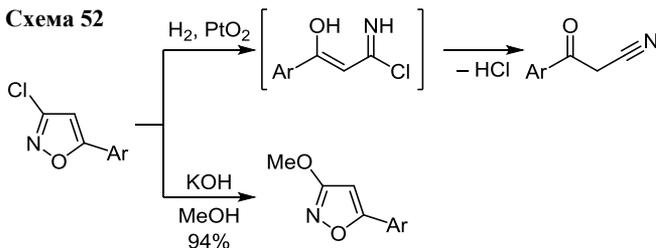
Среди других превращений 4-галогенизоксазолов описана их каталитическая изомеризация в алкил-2-галоген-2*H*-азиринкарбоксилаты, амиды и тиоэфиры с выходами 58–97%<sup>19,68</sup> (схема 51). Синтезированные галогеназирины значительно увеличивают возможности реакций, протекающих с расширением азиринового цикла, при синтезе новых гетероциклов, а также могут быть напрямую использованы для функционализации гетероцикла.

Схема 51



Превращения 3-галогенизоксазолов практически неизвестны, что, по-видимому, является отражением ограниченного числа способов их получения. 3-Галогенизоксазолы восстанавливали гидрированием до кетонитрилов либо замещали атом галогена на алкоксигруппу с сохранением изоксазольного цикла<sup>14</sup> (схема 52).

Схема 52



В заключение отметим, что существующие методы синтеза галогенизоксазолов появлялись параллельно с развитием общих подходов к конструированию изоксазольного цикла и на текущий момент представлены достаточно большим количеством разнообразных превращений. Современный органический синтез предоставляет большие возможности по использованию галогенизоксазолов для модификации и функционализации гетероцикла. Надеемся, что настоящий обзор будет способствовать дальнейшему развитию этой области органического синтеза.

## Список литературы

- Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 905.
- (a) Sysak, A.; Obmińska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 292. (b) Pairas, G. N.; Perperopoulou, F.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 408. (c) Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H.-Z.; Chen, Y.; Sun, H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065. (d) Bondarenko, O. B.; Zyk, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 694. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 694.]
- (a) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583. (b) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159.
- Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions II*; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- (a) Waldo, J. P.; Mehta, S.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 658. (b) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492.
- Schnürch, M.; Flasič, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283.
- (a) Vinick, F. J.; Pan, Y.; Gschwend, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4221. (b) Schöllkopf, U.; Hoppe, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 765. (c) Hoppe, I.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 219.
- (a) Fusco, R.; Rossi, S. *Chem. Ind.* **1957**, 1650. (b) Carr, J. B.; Durham, H. G.; Hass, D. K. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 934.
- Nesmeyanov, A. N.; Rybin, L. V.; Rybinskaya, M. I.; Sokolov, S. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1967**, *3*, 633. [Химия гетероцикл. соединений **1967**, *3*, 633.]
- Schlewer, G.; Krogsgaard-Larsen, P. *Acta Chem. Scand., Ser. B: Org. Chem. Biochem.* **1984**, *38B*, 815.
- (a) Chiarino, D.; Napoletano, M.; Sala, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 43. (b) Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10241.
- Halling, K.; Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 985.
- Kovalenko, S. V.; Gorin, V. I.; Martynov, I. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 1335. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1989**, 1454.]
- Bravo, P.; Gaudiano, G.; Quilico, A.; Ricca, A. *Gatz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 47.
- Dighe, S. U.; Mukhopadhyay, S.; Kolle, S.; Kanojiya, S.; Batra, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10926.
- Moore, J. E.; Davies, M. W.; Goodenough, K. M.; Wybrow, R. A. J.; York, M.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6707.
- Chen, W.; Zhang, J.; Wang, B.; Zhao, Z.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2413.
- Quilico, A.; Justoni, R. *Rend. Ist. Lombardo Sci.* **1936**, *69*, 587; *Chem. Abstr.* **1938**, *32*, 7455.
- Rostovskii, N. V.; Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Ruvinskaya, J. O.; Starova, G. L. *Synthesis* **2017**, 4478.
- Соколов, С. Д.; Кочетков, Н. К. *Докл. АН СССР* **1964**, *156*, 1391.
- Соколов, С. Д.; Юдинцева, И. М. *Журн. орган. химии* **1971**, *7*, 1765.
- (a) Кочетков, Н. К.; Соколов, С. Д.; Вагуртова, Н. М. *Журн. общ. химии* **1961**, *31*, 2326. (b) Bondarenko, O. B.; Komarov, A. I.; Karetnikov, G. L. RF Patent 2711558; *Inventions Utility Models. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent)* **2020**, (20).
- (a) Frølund, B.; Jørgensen, A. T.; Tagmose, L.; Stensbøl, T. B.; Vestergaard, H. T.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Sanchez, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2454. (b) Kromann, H.; Sløk, F. A.; Johansen, T. N.; Krogsgaard-Larsen, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2195.
- (a) Micetich, R. G.; Chin, C. G. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1371. (b) Choi, M. J.; No, E. S.; Thorat, D. A.; Jang, J. W.; Yang, H.; Lee, J.; Choo, H.; Kim, S. J.; Lee, C. S.; Ko, S. Y.; Lee, J.; Nam, G.; Pae, A. N. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9008.
- Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, 1586.
- Chrisope, D. R.; Keel, R. A.; Baumstark, A. L.; Boykin, D. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 795.
- Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.
- (a) Palin, R.; Abernethy, L.; Ansari, N.; Cameron, K.; Clarkson, T.; Dempster, M.; Dunn, D.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; Maclean, J.; Everett, K.; Feilden, H.; Ho, K.-K.; Kultgen, S.; Littlewood, P.; McArthur, D.; McGregor, D.; McLuskey, H.; Neagu, I.; Neale, S.; Nisbet, L.-A.; Ohlmeyer, M.; Pham, Q.; Ratcliffe, P.; Rong, Y.; Roughton, A.; Sammons, M.; Swanson, R.; Tracey, H.; Walker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 892. (b) Ratcliffe, P.; Abernethy, L.; Ansari, N.; Cameron, K.; Clarkson, T.; Dempster, M.; Dunn, D.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; Everett, K.; Feilden, H.; Ho, K.-K.; Kultgen, S.; Littlewood, P.; Maclean, J.; McArthur, D.; McGregor, D.; McLuskey, H.; Neagu, I.; Nimz, O.; Nisbet, L.-A.; Ohlmeyer, M.; Palin, R.; Pham, Q.; Rong, Y.; Roughton, A.; Sammons, M.; Swanson, R.; Tracey, H.; Walker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4652.
- Iglesias, M.; Schuster, O.; Albrecht, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5423.
- Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.
- (a) Bumgardner, C. L.; Sloop, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 141. (b) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135.
- Stephens, C. E.; Blake, J. A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1939.
- Khislamutdinov, G. Kh.; Okhlobystina, L. V.; Fainzil'berg, A. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 2182. [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 2117.]
- Bondarenko, O. B.; Komarov, A. I.; Karetnikov, G. L.; Nikolaeva, S. N.; Zyk, N. V.; Holt, T.; Kutateladze, A. G. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130666.
- Sato, K.; Sandford, G.; Shimizu, K.; Akiyama, S.; Lancashire, M. J.; Yufit, D. S.; Tarui, A.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Harusawa, S.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *72*, 1690.
- Jeong, Y.; Kim, B.-I.; Lee, J. K.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6444.
- Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.
- Debleds, O.; Gayon, E.; Ostaszuk, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 12207.
- Kaewsri, W.; Thongsomkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 48666.
- Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438.
- Jackowski, O.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5664.
- Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414.
- (a) McIntosh, M. L.; Naffziger, M. R.; Ashburn, B. O.; Zakharov, L. N.; Carter, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9204. (b) Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 11101.
- Danheiser, R. L.; Becker, D. A. *Heterocycles* **1987**, *25*, 277.
- (a) Griesbeck, A. G.; Franke, M.; Neudörfel, J.; Kotaka, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 127. (b) Adembri, G.;

- Tedeschi, P. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* **1965**, 23, 203.  
(c) Rajender, P. S.; Sridevi, G.; Reddy, K. K. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2191. (d) Алябьев, С. Б.; Кравченко, Д. В.; Дорогов, М. В.; Иващенко, А. В. *Химия хим. технол.* **2007**, 50, 47. (e) Gibbons, L. K. US Patent 3781438.
46. Saito, N.; Kurihara, T.; Yasuda, S.; Akagi, M. *Yakugaku Zasshi* **1970**, 90, 32.
47. Chi, K.-W.; Kim, H.-A.; Furin, G. G.; Zhuzhgov, E. L.; Protzuk, N. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 110, 11.
48. Miller, S. I.; Tanaka, R. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3856.
49. Schäfer, E.; Christiansen, J. J. *Mol. Struct.* **1983**, 97, 101.
50. Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Sharma, P.; Pu, Y.-M.; Raju, P.; Morton, H.; King, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4185.
51. (a) Kondo, Y.; Uchiyama, D.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4249. (b) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Uchiyama, D.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5111.
52. Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2492.
53. (a) Stevens, R. V.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4587. (b) Lakhvich, F. A.; Koroleva, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 375. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 424.]
54. Сагингова, Л. Г.; Альхамдан, М.; Петросян, В. С. *Вестн. МГУ, Сер. 2. Химия* **1998**, 39, 339.
55. Lin, S.-T.; Lin, L.-H.; Yao, Y.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3155.
56. Lin, S.-T.; Kuo, S.-H.; Yang, F.-M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5229.
57. (a) Bondarenko, O. B.; Vinogradov, A. A.; Komarov, A. I.; Karetnikov, G. L.; Zyk, N. V.; Holt, T.; Kutateladze, A. G. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2861. (b) Bondarenko, O. B.; Vinogradov, A. A.; Danilov, P. A.; Nikolaeva, S. N.; Gavrilova, A. Yu.; Zyk, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6577. (c) Bondarenko, O. B.; Vinogradov, A. A.; Komarov, A. I.; Smirnov, A. S.; Zyk, N. V. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 185, 201.
58. Zyk, N. V.; Bondarenko, O. B.; Gavrilova, A. Yu.; Chizhov, A. O.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, 60, 328. [Изв. АН, Сер. хим. **2011**, 321.]
59. Bondarenko, O. B.; Gavrilova, A. Yu.; Murodov, D. S.; Zlotskii, S. S.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1845.
60. Bondarenko, O. B.; Gavrilova, A. Yu.; Murodov, D. S.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 188.
61. Bondarenko, O. B.; Garaev, Z. M.; Komarov, A. I.; Kuznetsova, L. I.; Gutorova, S. V.; Skvortsov, D. A.; Zyk, N. V. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 419.
62. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643.
63. Huang, X.; Shipps, G. W., Jr.; Cheng, C. C.; Spacciapoli, P.; Zhang, X.; McCoy, M. A.; Wyss, D. F.; Yang, X.; Achab, A.; Soucy, K.; Montavon, D. K.; Murphy, D. M.; Whitehurst, C. E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 632.
64. Li, F.; Hu, Y.; Wang, Y.; Ma, C.; Wang, J. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 1580.
65. (a) Anderson, D. J.; Muchmore, C. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1189. (b) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y., Jr.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3022.
66. Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lundell, G. F.; Pellicore, J. M.; Rittle, K. E.; Young, M. B.; Freidinger, R. M.; Connolly, T. M.; Condra, C.; Karczewski, J.; Bednar, R. A.; Gaul, S. L.; Gould, R. J.; Prendergast, K.; Selnick, H. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 319.
67. Ponticelli, F.; Tedeschi, P. *Synthesis* **1985**, 792.
68. Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1068. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1068.]