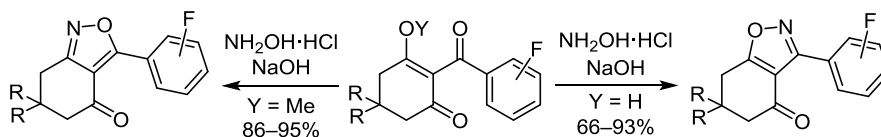


## Синтез фторсодержащих 6,7-дигидробензизоксазолонов на основе 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов и их енольных метиловых эфиров

Татьяна С. Хлебникова<sup>1\*</sup>, Юрий А. Пивень<sup>1</sup>, Вероника Г. Исакова<sup>1</sup>, Александр В. Барановский<sup>1</sup>, Федор А. Лахвич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии НАН Беларуси,  
ул. Академика Купревича, 5/2, Минск 220100, Беларусь  
e-mail: khlebnicova@iboch.bas-net.by

Поступило 21.06.2017  
Принято 9.10.2017



Описано получение региоизомерных фторсодержащих 6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5*H*)-онов и 6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5*H*)-онов взаимодействием 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов и их енольных метиловых эфиров с гидроксил-амином.

**Ключевые слова:** гидрохлорид гидроксилamina, енольные метиловые эфиры, 3-(фторфенил)-6,7-дигидробензизоксазолы, 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионы, нуклеофильное винилоговое замещение, циклоконденсация.

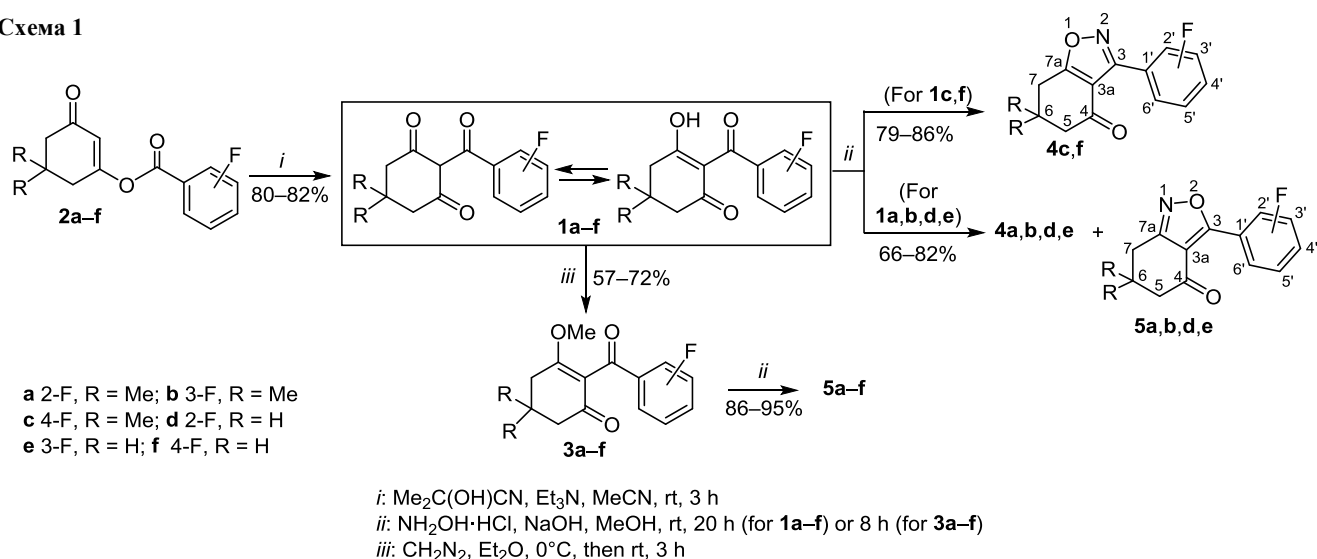
Структурный фрагмент изоксазола и изоксазол-содержащих конденсированных систем входит в состав широкого ряда соединений, являющихся основой современных противовирусных, противоопухолевых и противовоспалительных лекарственных средств, а также применяемых в настоящее время агрохимических препаратов.<sup>1</sup> Селективное введение атомов фтора и фторалкильных групп в биоактивные молекулы может оказывать существенное влияние на их физические и химические свойства, реакционную способность, биологическую активность и является эффективной стратегией дизайна как новых лекарственных препаратов, так и уже зарекомендовавших себя препаратов для увеличения их фармацевтической эффективности.<sup>2</sup> Это проявляется в непрерывном увеличении числа фторированных лекарственных препаратов как уже утвержденных к применению, так и находящихся на стадии клинических испытаний.<sup>3</sup> Фторсодержащие изоксазолы проявляют широкий спектр биоактивности, включая противоопухолевую, противовоспалительную и другие.<sup>4</sup> Интенсивно развиваются методы синтеза разнообразных фторсодержащих полифункциональных гетероциклических структур в качестве потенциальных лекарственных препаратов и средств защиты растений.<sup>5</sup> Подход с использованием поликарбонильных строительных блоков представляется одним из наиболее

перспективных для получения биологически активных фторсодержащих органических соединений. К таким строительным блокам относятся циклические фторацил-β-дикетоны.<sup>6</sup> Благодаря полифункциональности фторсодержащие 2-бензоилциклогексан-1,3-дионы **1**, подобно их аналогам без атома фтора, которые используются в сельском хозяйстве в качестве эффективных гербицидов,<sup>7</sup> а также в медицине,<sup>8</sup> представляют перспективные блок-синтоны для получения гетероциклических структур.

Ранее нами был разработан эффективный метод синтеза 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **1**,<sup>9</sup> который включает O–C-изомеризацию (3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)фторбензоатов **2** под действием ацетонциангидрина в присутствии триэтиламина в хлороформе, что обеспечило доступность таких соединений и позволило провести дальнейшие исследования их реакционной способности. Известные химические трансформации фторсодержащих 2-бензоилциклогексан-1,3-дионов **1** включают их взаимодействие и взаимодействие их енольных производных с аминами<sup>10</sup> и N,N-динуклеофилами.<sup>11</sup>

Целью данной работы является синтез новых 3-(фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5*H*)-онов и 3-(фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5*H*)-онов с потенциальной биологической активностью. Наиболее

Схема 1



популярные методы получения изоксазолов как нефторированных, так и их фторсодержащих аналогов включают конденсацию гидросиламина с различными 1,3-диенофилами (1,3-кетоальдегидами, 1,3-дикетонами, 1,3-кетонитрилами и др.) и реакцию 1,3-диполярного присоединения нитрилоксидов к диполярофилам – алкенам (с последующей спонтанной или окислительной ароматизацией), алкинам<sup>4,12</sup> и 1,3-дикетонам<sup>13</sup> и их производным. Результат реакции фторсодержащих 1,3-дикетонов с гидросиламином зависит от многих факторов: строения и природы заместителей β-дикетона, условий реакции.<sup>6</sup> Основные химические превращения существующих в енольной форме циклических β-трикетонов могут проходить по таким реакционным центрам, как *экзо*- и *эндо*-циклические карбонильные группы.<sup>14</sup> С целью получения новых региоизомерных фторфенилсодержащих изоксазолов нами изучена реакция 2-бензоилциклогексан-1,3-дионов **1a-f**, содержащих атомы фтора в ароматическом цикле, и их енольных метиловых эфиров **3a-f** с гидроксидом гидросиламина (схема 1).

Обработка 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **1a-f** эквимолярной смесью NH<sub>2</sub>OH·HCl и NaOH в метаноле в течение 20 ч при комнатной температуре приводит к образованию 6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5*H*)-онов **4a-f** в качестве основных продуктов. В случае 2-(4-фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **1c,f** реакция является региоспецифичной, и образуются только 1,2-бензизоксазолы **4c,f** с высокими выходами (89–93%), тогда как для 2-(2-фторбензоил)- и 2-(3-фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **1a,b,d,e** наблюдается образование как основных 1,2-бензизоксазолов **4a,b,d,e**, так и минорных 2,1-бензизоксазолов **5a,b,d,e** (по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F соотношение **4a**:**5a** = 17:1, **4b**:**5b** = 100:1, **4d**:**5d** = 3:1, **4e**:**5e** = 13:1). По мере удаления атома фтора ароматического цикла от карбонильной группы боковой цепи содержание минорных 2,1-бензизоксазолов **5a,b,d,e** уменьшается. Соединения **4a,b,d,e** выделены с выходами 79, 82, 66, 75% соответственно и

изоксазолон **5d** с выходом 22%. В указанных условиях циклоконденсация 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **1a-f** с гидроксидом гидросиламина протекает в основном по наиболее электрофильной экзотрикетонной карбонильной группе, то есть по атому карбонила, связанному с фторфенильной группой.

Для получения фторфенилзамещенных 6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5*H*)-онов, структурно изомерных изоксазолонам **4a-f**, необходимо изменить направление нуклеофильной атаки гидросиламина, что, как известно для 2-ацетилциклогексан-1,3-дионов,<sup>15</sup> может быть достигнуто первоначальным превращением указанных трикетонов в енольные метиловые эфиры и дальнейшей обработкой последних гидросиламином. Для синтеза енольных метиловых эфиров 2-ацетилциклогексан-1,3-дионов предложен ряд методов, среди которых *O*-алкилирование их серебряных солей иодистым метилом<sup>16</sup> или натриевых и тетрабутил-аммониевых солей диметилсульфатом,<sup>17</sup> а также взаимодействие с диазометаном,<sup>18</sup> причем для 2-ацетилциклогексан-1,3-диона при этом наблюдается сложная смесь продуктов.<sup>19</sup> Енольные метиловые эфиры 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-дионов **3a-f** получены нами взаимодействием трикетонов **1a-f** с диазометаном. Реакция проводилась путем добавления избытка эфирного раствора диазометана при 0 °C к эфирному раствору 2-(фторбензоил)циклогексан-1,3-диона **1a-f** в течение 5 мин и при дальнейшем перемешивании реакционной смеси в течение 3 ч при комнатной температуре. Продукты **3a-f** получены с выходами 57–72%. Обработка метиловых эфиров **3a-f** эквимолярной смесью NH<sub>2</sub>OH·HCl и NaOH в метаноле в течение 8 ч при комнатной температуре приводила к 6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5*H*)-онам **5a-f** в качестве единственных продуктов с выходами 86–95%. В указанных условиях, как и в случае нефторированных 2-ацетилциклогексан-1,3-дионов,<sup>14</sup> реакция енольных метиловых эфиров **5a-f** с гидросиламином происходила по механизму винилового замещения с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Структуры синтезированных соединений **1–5 а–f** подтверждены данными элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ . В ИК спектрах метиловых эфиров **3а–f** наблюдаются характерные полосы поглощения двух сопряженных карбонильных групп (в диапазоне частот 1650–1680 и 1630–1640  $\text{см}^{-1}$ ) и двойной связи (в диапазоне частот 1595–1610  $\text{см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) отмечается синглет в области 3.73–3.75 м. д., соответствующий резонансу протонов метоксигруппы. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **4а–f** сигнал атома углерода карбонильной группы (C-4) и сигналы атомов углерода групп C–O (C-7a) и C=N (C-3) наблюдаются при 190.9–192.3, 180.8–182.5 и 155.2–159.2 м. д. соответственно, тогда как сигналы атомов углерода C-4 (C=O), C-3 (C–O) и C-7a (C=N) в спектрах изомерных изоксазолонов **5а–f** наблюдаются при 191.6–192.7, 166.2–169.8 и 163.8–165.1 м. д. соответственно. Подтверждением наличия в структуре атомов фтора, связанных с ароматическим циклом, для соединений **3–5 а–f** является присутствие в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнала атома углерода, связанного с атомом фтора, в виде дублета в диапазоне 160.0–165.0 м. д. ( $J_{\text{CF}} = 246\text{--}258$  Гц), а также наличие сигналов атомов фтора в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  в диапазоне  $-105.3 \div -113.1$  м. д.

Были проведены дополнительные спектральные исследования по подтверждению структур синтезированных изомерных бензизоксазолонов **4–5 а–f**. Для спектрального анализа методами корреляционной спектроскопии ЯМР была выбрана пара региоизомеров **4с** и **5с**. Отнесение сигналов ядер четвертичных атомов углерода и ядер азота в бензизоксазольном фрагменте выполнили методом НМВС. Положение сигнала C-7a определялось наличием кросс-пика с протоном при атоме C-7, а сигнала при атоме C-3 – взаимодействием с *орто*-протоном ароматического цикла. У соединения **4с** сигнал ядра C-7a находится в более слабом поле (182.0 м. д.), чем у его изомера **5с** (164.6 м. д.). Для сигнала ядра C-3 наблюдается обратная картина: в более слабом поле обнаруживается сигнал бензизоксазола **5с** (169.5 м. д.), а аналогичный сигнал соединения **4с** – в более сильном поле (159.0 м. д.). Такая зависимость прослеживается у изомерных изоксазолов, описанных в литературе,<sup>20</sup> и соответствует распределению электронной плотности в молекуле. Дополнительным подтверждением правильности отнесения служит спектр НМВС  $^1\text{H}\text{--}^{15}\text{N}$ . В спектре соединения **5с** наблюдается интенсивный кросс-пик ( $^3J$ ) между протоном при атоме C-7 и ядром азота. В изомере **4с** кросс-пик также обнаруживается, но значительно менее интенсивный ( $^4J$ ). В то же время взаимодействия ядра азота с *орто*-протоном заместителя при атоме C-3 ( $^4J$ ) в спектре соединения **4с** не было зафиксировано.

Таким образом, 2-бензоилциклогексан-1,3-дионы, содержащие атомы фтора в ароматическом цикле, вступают в реакцию циклоконденсации с гидроксил-амином преимущественно по наиболее электрофильной экзоциклической карбонильной группе с образованием в качестве основных продуктов 3-(фторфенил)-

6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-онов, тогда как их енольные метиловые эфиры взаимодействуют с гидроксил-амином путем винилового замещения с последующей внутримолекулярной циклизацией, образуя 3-фторфенил-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-оны в качестве единственных продуктов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре FT-IR PerkinElmer Spectrum 100 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 500 (500, 470, 125, 50 МГц соответственно) с использованием 5-мм датчика (QNP) с Z-градиентом при температуре образца 293 К в  $\text{CDCl}_3$ . В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  использованы остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.16 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). В качестве внешнего стандарта использованы сигналы  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуола ( $-63$  м. д. для ядер  $^{19}\text{F}$ ) и  $\text{MeNO}_2$  (380 м. д. для ядер  $^{15}\text{N}$ ). Корреляционные спектры ( $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HSQC, COSY,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}\text{--}^{15}\text{N}$  HMBC) зарегистрированы и обработаны с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Bruker. Температуры плавления определены на столике Voetius. Элементный анализ выполнен на CHNS-O анализаторе EuroVector EA3000. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 ( $\text{EtOAc}$ –гексан). Колоночная хроматография проведена на силикагеле (70–230 меш).

**2-(Фторбензоил)циклогексан-1,3-дионы 1а–f** получают в виде бесцветных кристаллов путем O–C-изомеризации (3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)фторбензоатов **2а–f** под действием ацетонциангидрина в присутствии триэтиламина в ацетонитриле по известной методике.<sup>9</sup> Физико-химические характеристики 5,5-диметил-2-(2-фторбензоил)циклогексан-1,3-диона (**1а**), 5,5-диметил-2-(3-фторбензоил)циклогексан-1,3-диона (**1b**), 5,5-диметил-2-(4-фторбензоил)циклогексан-1,3-диона (**1с**) соответствуют приведенным в литературе.<sup>9</sup> В статье<sup>21</sup> описано соединение, которому авторами приписана структура  $\beta$ -трикетона **1е**. Однако представленные в статье спектральные данные не подтверждают указанную структуру. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  приведенного соединения отсутствует сигнал енольного протона в области слабого поля при 16–17 м. д., характерного для 2-бензоилциклогексан-1,3-дионов, которые в растворе существуют в виде енольных таутомеров с прочной внутримолекулярной связью,<sup>9,22</sup> но присутствует сигнал при 6 м. д., который соответствует сигналу винильного протона соединения **2е**. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  отмечаются сигналы углерода карбонильных групп при 199.3 и 169.8 м. д., которые также совпадают с сигналами соединения **2е**. Соединения **1d**,<sup>23</sup> **1f**<sup>24</sup> без указания физико-химических характеристик упоминаются в патентах.

**2-(2-Фторбензоил)циклогексан-1,3-дион (1d)**. Выход 2.53 г (80%), т. пл. 46–49 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1685 (C=O сопр.), 1610 (C=O хелат.), 1550

(C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.06 (2H, пентет,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.49 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.76 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.03–7.06 (1H, м, Н Ar); 7.20–7.24 (1H, м, Н Ar); 7.41–7.48 (2H, м, Н Ar); 16.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.2; 32.3; 37.8; 114.8; 115.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 124.2; 127.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 15$ ); 128.9 (д,  $J_{\text{CF}} = 1$ ); 132.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ), 159.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 251$ ); 194.1; 194.2; 195.7. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –112.74 (м, F). Найдено, %: С 66.61; Н 4.70.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.73.

**2-(3-Фторбензоил)циклогексан-1,3-дион (1e).** Выход 2.59 г (82%), т. пл. 52–55 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1655 (C=O сопр.), 1610 (C=O хелат.), 1570 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (2H, пентет,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.76 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.17–7.21 (2H, м, Н Ar); 7.26–7.28 (1H, м, Н Ar); 7.34–7.39 (1H, м, Н Ar); 16.71 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.1; 32.3; 38.0; 113.2; 115.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 23$ ); 118.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 123.9 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 129.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 140.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 7$ ); 162.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 247$ ); 194.1; 196.2; 197.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –113.28 (м, F). Найдено, %: С 66.59; Н 4.68.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.73.

**2-(4-Фторбензоил)циклогексан-1,3-дион (1f).** Выход 2.53 г (80%), т. пл. 164–167 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665 (C=O сопр.), 1595 (C=O хелат.), 1565 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.07 (2H, пентет,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.74 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.05–7.08 (2H, м, Н Ar); 7.55–7.58 (2H, м, Н Ar); 16.87 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.1; 32.4; 38.1; 113.1; 114.9 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 131.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 134.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 165.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 253$ ); 194.3; 196.2; 197.6. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –106.81 (м, F). Найдено, %: С 66.72; Н 4.76.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.73.

**(3-Оксоциклогекс-1-ен-1-ил)фторбензоаты 2a–f** получают в виде бесцветных кристаллов путем *O*-ацилирования димедона или дигидрорезорцина хлорангидридами фторбензойных кислот в присутствии пиридина в хлороформе по известной методике.<sup>25</sup> Физико-химические характеристики (5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фторбензоата (**2a**),<sup>9</sup> (5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фторбензоата (**2b**),<sup>9</sup> (5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-4-фторбензоата (**2c**),<sup>9</sup> (3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фторбензоата (**2d**)<sup>26</sup> соответствуют приведенным в литературе.

**(3-Оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фторбензоат (2e).** Выход 4.31 г (92%), т. пл. 40–43 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1735 (C=O сложный эфир), 1670 (C=O сопр.), 1590 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (2H, пентет,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.48 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.69 (2H, т,  $J = 1.0$ ,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.06 (1H, уш. с, Н винил); 7.33–7.37 (1H, м, Н Ar); 7.47–7.52 (1H, м, Н Ar); 7.75–7.78 (1H, м, Н Ar); 7.88–7.90 (1H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.3; 28.4; 36.8; 117.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 23$ ); 118.0; 121.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 126.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 130.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 130.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 162.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 162.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 248$ ); 169.8; 199.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –111.70 (м, F). Найдено, %: С 66.60; Н 4.68.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.73.

**(3-Оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-4-фторбензоат (2f).** Выход 3.94 г (84%), т. пл. 44–47 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (C=O сложный эфир), 1670 (C=O сопр.), 1600 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): (2H, пентет,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.48 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.70 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.06 (1H, уш. с, Н винил); 7.16–7.21 (2H, м, Н Ar); 8.10–8.14 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.6; 28.4; 36.8; 116.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 117.9; 124.9 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 136.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 10$ ); 162.2; 166.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 256$ ); 170.0; 199.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –103.46 (м, F). Найдено, %: С 66.74; Н 4.78.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.73.

**Получение 3-метокси-2-(фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-онов 3a–f** (общая методика). К раствору 1.15 ммоль трикетона **1a–f** в 30 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  при перемешивании в течение 5 мин добавляют 3.6 мл (1.7 ммоль) эфирного раствора диазометана (концентрация 0.48 ммоль/мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и после удаления растворителя при пониженном давлении методом колоночной хроматографии (элюент  $\text{EtOAc}$ –гексан, градиент от 1:10 до 1:3) на силикагеле из полученного остатка выделяют метиловые эфиры **3a–f** в виде бесцветных кристаллов. Перекристаллизовывают из смеси  $\text{Et}_2\text{O}$ –гексан.

**5,5-Диметил-3-метокси-2-(2-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3a).** Выход 0.22 г (57%), т. пл. 84–87 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1650 (C=O), 1640 (C=O), 1605 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.18 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.31 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.52 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.01–7.05 (1H, м, Н Ar); 7.19–7.23 (1H, м, Н Ar); 7.45–7.50 (1H, м, Н Ar); 7.87–7.90 (1H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.5; 31.9; 40.0; 50.4; 57.0; 116.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 23$ ); 121.1; 124.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 3$ ); 126.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 10$ ); 130.9; 134.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 161.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 256$ ); 173.6; 190.8; 196.3. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –113.06 (м, F). Найдено, %: С 69.50; Н 6.17.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 69.55; Н 6.20.

**5,5-Диметил-3-метокси-2-(3-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3b).** Выход 0.23 г (59%), т. пл. 114–117 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O), 1630 (C=O), 1605 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.22 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.35 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.55 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.21–7.25 (1H, м, Н Ar); 7.38–7.42 (1H, м, Н Ar); 7.52–7.55 (1H, м, Н Ar); 7.60–7.62 (1H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.7; 32.2; 39.9; 50.3; 56.8; 115.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 118.3; 120.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 124.9 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 130.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 139.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 6$ ); 162.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 247$ ); 173.7; 194.0; 196.3. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –112.7 (м, F). Найдено, %: С 69.61; Н 6.24.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: С 69.55; Н 6.20.

**5,5-Диметил-3-метокси-2-(4-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3c).** Выход 0.24 г (60%), т. пл. 115–118 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675 (C=O), 1640 (C=O), 1600 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.22 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.35 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.54 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.09–7.12 (2H, м, Н Ar); 7.86–7.90 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.7; 32.2; 39.8; 50.3; 56.7; 115.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 118.5; 131.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 134.1 (д,

$J_{CF} = 2$ ); 165.9 (д,  $J_{CF} = 255$ ); 173.5; 193.6; 196.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -105.3 (м, F). Найдено, %: C 69.62; H 6.25.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: C 69.55; H 6.20.

**3-Метокси-2-(2-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3д).** Выход 0.22 г (63%), т. пл. 122–124 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1665 (C=O), 1640 (C=O), 1610 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (2H, пентет,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.42 (2H, т,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.66 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.00–7.04 (1H, м, H Ar); 7.19–7.22 (1H, м, H Ar); 7.45–7.49 (1H, м, H Ar); 7.87–7.91 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.4; 26.1; 36.5; 56.9; 116.6 (д,  $J_{CF} = 23$ ); 122.5; 124.4 (д,  $J_{CF} = 3$ ); 126.6 (д,  $J_{CF} = 9$ ); 131.1; 134.7 (д,  $J_{CF} = 9$ ); 162.0 (д,  $J_{CF} = 256$ ); 174.8; 191.0; 196.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -112.6 (м, F). Найдено, %: C 67.80; H 5.31.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: C 67.73; H 5.28.

**3-Метокси-2-(3-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3е).** Выход 0.25 г (72%), т. пл. 156–159 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1675 (C=O), 1640 (C=O), 1610 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11–2.17 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.45 (2H, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.69 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.20–7.24 (1H, м, H Ar); 7.37–7.41 (1H, м, H Ar); 7.52–7.54 (1H, м, H Ar); 7.61–7.63 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.6; 25.8; 36.4; 56.7; 115.7 (д,  $J_{CF} = 22$ ); 119.6; 120.3 (д,  $J_{CF} = 22$ ); 125.0 (д,  $J_{CF} = 2$ ); 130.3 (д,  $J_{CF} = 8$ ); 139.6 (д,  $J_{CF} = 6$ ); 163.0 (д,  $J_{CF} = 247$ ); 175.5; 194.1; 196.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -112.5 (м, F). Найдено, %: C 67.68; H 5.24.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: C 67.73; H 5.28.

**3-Метокси-2-(4-фторбензоил)циклогекс-2-ен-1-он (3ф).** Выход 0.25 г (72%), т. пл. 102–104 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1675 (C=O), 1635 (C=O), 1595 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.13 (2H, пентет,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.45 (2H, т,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.69 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.06–7.10 (2H, м, H Ar); 7.85–7.89 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.6; 25.8; 36.5; 56.6; 115.7 (д,  $J_{CF} = 22$ ); 119.7; 131.9 (д,  $J_{CF} = 9$ ); 134.0 (д,  $J_{CF} = 2$ ); 166.0 (д,  $J_{CF} = 255$ ); 175.2; 193.8; 196.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -112.5 (м, F). Найдено, %: C 67.65; H 5.23.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ . Вычислено, %: C 67.73; H 5.28.

**Получение 3-(фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-онов 4а–f и 3-(фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-онов 5а–f** (общая методика). К раствору 1.0 ммоль соответствующего трикетона **1а–f** или метилового эфира **3а–f** в 5 мл MeOH при перемешивании добавляют 1.0 ммоль  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и 1.0 ммоль NaOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч (для трикетонов) и 8 ч (для метиловых эфиров) при комнатной температуре. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяют в 50 мл  $\text{CHCl}_3$ , промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 15 мл), 15 мл воды и сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя при пониженном давлении методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc–гексан, градиент от 1:10 до 1:3) на силикагеле из полученного остатка выделяют изоксазолы **4а–f** или **5а–f** в виде бесцветных кристаллов. Перекристаллизовывают из

смеси Et<sub>2</sub>O–гексан. Соединения **4d,f** без указания физико-химические характеристик упоминаются в патентах.<sup>26,27</sup>

**6,6-Диметил-3-(2-фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4а).** Выход 0.21 г (79%), т. пл. 87–91 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1695, 1620, 1600, 1525, 1480. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.19 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.46 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.94 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.17–7.27 (2H, м, H Ar); 7.46–7.50 (1H, м, H Ar); 7.61–7.65 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.3; 35.4; 36.9; 52.7; 114.1; 115.8 (д,  $J_{CF} = 14$ ); 116.0 (д,  $J_{CF} = 21$ ); 124.0 (д,  $J_{CF} = 3$ ); 131.2; 132.2 (д,  $J_{CF} = 8$ ); 155.2 (C-3); 160.4 (д,  $J_{CF} = 253$ , C-2'); 180.8 (C-7a); 190.9 (C-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -112.38 (м, F). Найдено, %: C 69.56; H 5.48; N 5.46.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: C 69.49; H 5.44; N 5.40.

**6,6-Диметил-3-(3-фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4б).** Выход 0.21 г (82%), т. пл. 77–80 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690 (C=O), 1625, 1590, 1515, 1480. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.20 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.50 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.93 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.16–7.20 (1H, м, H Ar); 7.41–7.46 (1H, м, H Ar); 7.88–7.94 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.2; 35.1; 37.0; 53.2; 113.1; 116.2 (д,  $J_{CF} = 24$ ); 117.5 (д,  $J_{CF} = 21$ ); 124.9 (д,  $J_{CF} = 2$ ); 129.4 (д,  $J_{CF} = 9$ ); 130.0 (д,  $J_{CF} = 8$ ); 158.8 (д,  $J_{CF} = 1$ , C-3); 162.6 (д,  $J_{CF} = 246$ , C-3'); 182.0 (C-7a); 191.5 (C-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -112.70 (м, F). Найдено, %: C 69.57; H 5.49; N 5.48.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: C 69.49; H 5.44; N 5.40.

**6,6-Диметил-3-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4с).** Выход 0.22 г (86%), т. пл. 70–73 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680, 1610, 1585, 1530, 1460. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.20 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.49 (2H, с, 5- $\text{CH}_2$ ); 2.92 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ); 7.13–7.17 (2H, м, H-3',5'); 8.13–8.16 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.4 (2 $\text{CH}_3$ ); 35.2 (C-6); 37.2 (C-7); 53.3 (C-5); 113.1 (C-3a); 115.7 (д,  $J_{CF} = 22$ , C-3',5'); 123.7 (д,  $J_{CF} = 3$ , C-1'); 131.5 (д,  $J_{CF} = 9$ , C-2',6'); 159.0 (C-3); 164.3 (д,  $J_{CF} = 251$ , C-4'); 182.0 (C-7a); 191.8 (C-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -109.90 (м, F). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: 378. Найдено, %: C 69.41; H 5.40; N 5.35.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: C 69.49; H 5.44; N 5.40.

**3-(2-Фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4д).** Выход 0.15 г (66%), т. пл. 82–84 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1700, 1620, 1600, 1580, 1510, 1470. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.47 (2H, пентет,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.54 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.06 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.16–7.26 (2H, м, H Ar); 7.44–7.49 (1H, м, H Ar); 7.56–7.60 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.2; 23.3; 38.3; 115.1; 116.1 (д,  $J_{CF} = 21$ ); 121.4 (д,  $J_{CF} = 5$ ); 124.1 (д,  $J_{CF} = 3$ ); 131.2; 132.2 (д,  $J_{CF} = 8$ ); 155.4 (C-3); 160.5 (д,  $J_{CF} = 253$ , C-2'); 181.4 (C-7a); 191.6 (C-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: -106.70 (м, F). Найдено, %: C 67.60; H 4.42; N 6.14.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: C 67.53; H 4.36; N 6.06.

**3-(3-Фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4е).** Выход 0.17 г (75%), т. пл. 48–50 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1685, 1640, 1615, 1590, 1575, 1470. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.26 (2H, пентет,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.61 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.07 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ );

7.15–7.19 (1H, м, H Ar); 7.41–7.45 (1H, м, H Ar); 7.83–7.86 (1H, м, H Ar); 7.87–7.89 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.1; 23.6; 38.8; 114.2; 116.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 24$ ); 117.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 24$ ); 125.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 3$ ); 129.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 130.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 159.1 (С-3); 162.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 246$ , С-3'); 182.5 (С-7а); 192.1 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –112.50 (м, F). Найдено, %: С 67.59; Н 4.40; N 6.11.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 67.53; Н 4.36; N 6.06.

**3-(4-Фторфенил)-6,7-дигидро-1,2-бензизоксазол-4(5H)-он (4f)**. Выход 0.18 г (79%), т. пл. 59–61 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680, 1640, 1610, 1580, 1520, 1465. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.26 (2H, пентет,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.60 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.06 (2H, т,  $J = 6.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.12–7.16 (2H, м, H Ar); 8.08–8.10 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.1; 23.6; 38.9; 114.1; 115.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 123.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 131.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 159.2 (С-3); 164.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 251$ , С-4'); 182.4 (С-7а); 192.3 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –109.70 (м, F). Найдено, %: С 67.48; Н 4.31; N 6.05.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 67.53; Н 4.36; N 6.06.

**6,6-Диметил-3-(2-фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5a)**. Выход 0.23 г (88%, из соединения 3a), т. пл. 66–69 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690, 1625, 1600, 1570, 1510, 1490, 1475, 1465. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.15 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.47 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.85 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.20–7.24 (1H, м, H Ar); 7.27–7.31 (1H, м, H Ar); 7.52–7.56 (1H, м, H Ar); 7.97–8.00 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.1; 34.6; 35.0; 53.6; 113.1; 115.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 12$ ); 116.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 124.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 3$ ); 131.1; 133.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 160.0 (д,  $J_{\text{CF}} = 258$ , С-2'); 163.8 (С-7а); 166.2 (С-3); 191.6 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –112.18 (м, F). Найдено, %: С 69.42; Н 5.38; N 5.34.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 69.49; Н 5.44; N 5.40.

**6,6-Диметил-3-(3-фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5b)**. Выход 0.22 г (86%, из соединения 3b), т. пл. 77–80 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690, 1610, 1590, 1570, 1475, 1450. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.15 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.51 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.84 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.23–7.27 (1H, м, H Ar); 7.48–7.52 (1H, м, H Ar); 8.26–8.29 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.1; 34.2; 35.1; 53.9; 111.9; 115.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 25$ ); 119.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 124.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 128.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 130.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 162.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 247$ , С-3'); 164.5 (С-7а); 169.0 (С-3); 192.1 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –112.28 (м, F). Найдено, %: С 69.42; Н 5.40; N 5.35.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 69.49; Н 5.44; N 5.40.

**6,6-Диметил-3-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5c)**. Выход 0.25 г (95%, из соединения 3c), т. пл. 93–96 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690, 1600, 1565, 1520, 1490, 1430. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.15 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.50 (2H, с,  $5\text{-CH}_2$ ); 2.83 (2H, с,  $7\text{-CH}_2$ ); 7.18–7.32 (2H, м, H-3',5'); 8.50–8.55 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.2 ( $2\text{CH}_3$ ); 34.3 (С-6); 35.3 (С-7); 54.0 (С-5); 111.3 (С-3а); 116.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ , С-3',5'); 122.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ , С-1'); 131.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ , С-2',6'); 164.6 (С-7а); 165.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 255$ , С-4'); 169.5 (С-3); 192.3 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –105.50 (м, F). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: 366. Найдено, %: С 69.58; Н 5.47; N 5.45.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 69.49; Н 5.44; N 5.40.

**3-(2-Фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5d)**. Выход 0.21 г (91%, из соединения 3d), 0.05 г (22%, из соединения 1d), т. пл. 53–54 °С (желтое масло<sup>28</sup>). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690, 1620, 1590, 1580, 1570, 1475, 1455. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.18 (2H, пентет,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.59 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.00 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.20–7.30 (2H, м, H Ar); 7.51–7.56 (1H, м, H Ar); 7.91–7.95 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.8; 22.5; 39.8; 115.1; 115.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 13$ ); 116.6 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 124.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 3$ ); 131.3; 133.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 160.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 258$ , С-2'); 164.4 (С-7а); 166.5 (С-3); 192.1 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –109.40 (м, F). Найдено, %: С 67.46; Н 4.29; N 6.00.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 67.53; Н 4.36; N 6.06.

**3-(3-Фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5e)**. Выход 0.22 г (95%, из соединения 3e), т. пл. 88–90 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680, 1615, 1590, 1570, 1485, 1470, 1450. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.15–2.20 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.64 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.98 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.22–7.26 (1H, м, H Ar); 7.46–7.51 (1H, м, H Ar); 8.23–8.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.9; 22.3; 40.2; 112.9; 115.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 25$ ); 119.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 21$ ); 124.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 2$ ); 128.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 130.5 (д,  $J_{\text{CF}} = 8$ ); 162.7 (д,  $J_{\text{CF}} = 246$ , С-3'); 165.1 (С-7а); 169.3 (С-3); 192.6 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –111.30 (м, F). Найдено, %: С 67.48; Н 4.30; N 6.01.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 67.53; Н 4.36; N 6.06.

**3-(4-Фторфенил)-6,7-дигидро-2,1-бензизоксазол-4(5H)-он (5f)**. Выход 0.21 г (89%, из соединения 3f), т. пл. 68–70 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1685, 1675, 1605, 1565, 1520, 1490, 1460. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.16 (2H, пентет,  $\text{CH}_2$ ); 2.62 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.97 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.17–7.21 (2H, м, H Ar); 8.48–8.52 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.9; 22.3; 40.1; 112.2; 116.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 22$ ); 122.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 3$ ); 131.4 (д,  $J_{\text{CF}} = 9$ ); 165.1 (С-7а); 165.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 255$ , С-4'); 169.8 (С-3); 192.7 (С-4). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –105.50 (м, F). Найдено, %: С 67.60; Н 4.41; N 6.11.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 67.53; Н 4.36; N 6.06.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х16К-037).

### Список литературы

- (a) Sysak, A.; Obminska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 292. (b) Barmade, M. A.; Murumkar, P. R.; Sharma, M. K.; Yadav, M. R. *Cur. Top Med. Chem.* **2016**, *16*, 2863. (c) Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 294. (d) Ahrens, H.; Lange, G.; Müller, T.; Rosinger, C.; Willms, L.; van Almsick, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9388.
- Kirsh, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- (a) Wang, J.; Sánchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (b) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315. (c) Zhou, Yu; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.

4. Kumar, V.; Kaur, K. *J. Fluorine Chem.* **2015**, 180, 55.
5. (a) *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*; Petrov, V. A., Ed.; John Wiley and Sons: New Jersey, 2009. (b) Фурин, Г. Г. *Фторсодержащие гетероциклические соединения: синтез и применение*; Наука: Новосибирск, 2001. (c) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570.
6. Isakova, V. G.; Khlebnikova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 849. [*Успехи химии* **2010**, 79, 929.]
7. Beaudegnies, R.; Edmunds, A. J. F.; Fraser, T. E. M.; Hall, R. G.; Hawkes, T. R.; Mitchell, G.; Schaetzer, J.; Wendeborn, S.; Wibley, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4134.
8. McKiernan, P. J. *Drugs* **2006**, 66, 743.
9. Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A.; Baranovskii, A. V.; Lyakhov, A. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 1724. [*Журн. общ. химии* **2007**, 77, 1657.]
10. Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 361. [*Журн. общ. химии* **2011**, 81, 261.]
11. (a) Khlebnicova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A.; Kurman, P. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 301. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 393.] (b) Хлебникова, Т. С.; Исакова, В. Г.; Лахвич, Ф. А. *Весті НАН Беларусі, Сер. хім. навук* **2009**, 79.
12. (a) Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Rostovskii, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 335. [*Успехи химии* **2015**, 84, 335.]
13. (a) Akhrem, A. A.; Khripach, V. A.; Lakhvich, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, 10, 784. [*Химия гетероцикл. соединений* **1974**, 901.] (b) Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Khripach, V. A.; Pozdeev, A. G. *Synthesis* **1978**, 43. (c) Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 391. (d) Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3555.
14. Rubinov, D. B.; Rubinova, I. L.; Akhrem, A. A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1047.
15. Akhrem, A. A.; Moiseenkov, A. V.; Andaburskaya, M. B. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1969**, 18, 2680. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1969**, 2846.]
16. Akhrem, A. A.; Moiseenkov, A. V.; Lakhvich, F. A.; Krivoruchko, V. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1969**, 18, 1860. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1969**, 2013.]
17. Лахвич, Ф. А.; Лис, Л. Г.; Рубинов, Д. Б.; Борисов, Е. В. *Журн. орган. химии* **1988**, 24, 755.
18. (a) Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 519. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 534.] (b) Lin, C.-C.; Chuang, R.-R.; Kuo, P.-Yu.; Yang, D.-Ya. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2431.
19. (a) Nowy, G.; Riedl, W.; Simon, H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2075. (b) Akhrem, A. A.; Moiseenkov, A. V.; Lakhvich, F. A.; Поселенов, А. И. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1972**, 21, 128. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1972**, 143.] (c) Шестак, О. П.; Баланева, Н. Н.; Новиков, В. Л.; Паулиньш, Я. Я.; Еляков, Г. Б. *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.* **1985**, 725.
20. Weis, R.; Schweiger, K.; Fabian, W. M. F. *Monatsh. Chem.* **1998**, 129, 1285.
21. Lu, W.; Li, Ya.; Wang, Ch.; Xue, D.; Chen, J.-G.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5243.
22. Szczecinski, P.; Gryff-Keller, A.; Molchanov, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4636.
23. Lehmann, H. DE Patent 10113137.
24. Ort, O.; Willms, L.; Zeiss, H.-J.; Bauer, K.; Bieringer, H. WO Patent 9105469.
25. Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Budai, S. I.; Khlebnicova, T. S.; Petrusevich, I. I. *Synthesis* **1978**, 925.
26. Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Urguhart, M. W. J.; Miguel, L. M. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1819.
27. Sakhalkar, S. S.; Khandekar, G. M.; Sahasrabudne, S. D.; Rao, C. K.; Lathbury, D. C. GB Patent 2284600.
28. Rajawinslin, R. R.; Raihan, M. J.; Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Kuo, T.-S.; Chen, M.-L.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2014**, 70, 7505.