

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



**НАУМОВИЧ
ЯНА АНАТОЛЬЕВНА**

**РЕАКЦИИ СОПРЯЖЕННЫХ ЕН-НИТРОЗОАЦЕТАЛЕЙ
С КИСЛОТАМИ БРЕНСТЕДА.
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ α -ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИМОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
в.н.с., д.х.н. А.Ю. Сухоруков

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых в диссертации сокращений	5
1. Введение	7
2. Литературный обзор	11
2.1. Реакции отщепления N-окси-группы	12
2.1.1. Реакции отщепления N-окси-группы в ациклических нитрозоацеталях	12
2.1.2. Реакции отщепления N-окси-группы в пятичленных циклических нитрозоацеталях	13
2.1.3. Реакции отщепления N-окси-группы в шестичленных циклических нитрозоацеталях	26
2.1.4. Реакции отщепления N-окси-группы в [5,5], [5,6] и [6,6]-конденсированных бициклических нитрозоацеталях	26
2.2. Реакции нуклеофильного замещения N-окси-группы	32
2.2.1. Реакции замещения N-окси-группы в ациклических нитрозоацеталях	32
2.2.2. Реакции замещения N-окси-группы в циклических нитрозоацеталях	43
2.3. Перегруппировки нитрозоацеталей в кислых условиях	45
2.3.1. Перегруппировки ациклических нитрозоацеталей	45
2.3.2. Перегруппировки циклических нитрозоацеталей	47
2.3.3. Перегруппировки бициклических нитрозоацеталей	49
2.4. Расщепление нитрозоацеталей до нитрозосоединений	54
2.4.1. Реакции с образованием стабильных нитрозосоединений и их димеров	54

2.4.2. Реакции нитрозоацеталей, протекающие через нитрозосоединения в качестве интермедиатов	56
2.5. Кислотный гидролиз нитрозоацеталей до карбоновых кислот и карбонильных соединений	63
2.6. Реакции ен-нитрозоацеталей с участием кислот Льюиса	64
2.7. Другие реакции ен-нитрозоацеталей в кислых условиях	69
2.8. Превращения, не затрагивающие нитрозоацетальный фрагмент в кислых условиях	71
3. Обсуждение результатов	74
3.1. Синтез исходных соединений: ациклических и циклических ен-нитрозоацеталей	74
3.2. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с ОН-кислотами	77
3.2.1. Изучение механизма присоединения карбоновых кислот к ен-нитрозоацеталам в различных растворителях	80
3.2.2. Изучение субстратной специфичности реакций присоединения НО-кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам	85
3.2.3. Разработка метода оксиминоалкилирования ОН-кислот	87
3.2.4. Примеры использования α -оксиоксимов в синтезе производных вицинальных аминостиров	93
3.3. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с SH-кислотами: новый подход к синтезу α-тиооксимов	94
3.3.1. Изучение реакции HS-кислот с ен-нитрозоацеталами	96
3.3.2. Изучение механизма присоединения HS-кислот к енаминам в различных растворителях	99

<i>3.3.3. Изучение относительной реакционной способности нуклеофилов различных типов</i>	101
3.4. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с РН-кислотами	104
<i>3.4.1. Оптимизация условий реакции ен-нитрозоацеталей с РН-кислотами</i>	105
<i>3.4.2. Изучение субстратной специфичности реакций присоединения НР-кислот к ен-нитрозоацеталам</i>	109
Выводы	113
4. Экспериментальная часть	114
4.1. Эксперимент к главе 3.1	115
4.2. Эксперимент к главе 3.2	116
4.3. Эксперимент к главе 3.3	153
4.4. Эксперимент к главе 3.4	169
5. Список литературы	188

Список используемых в диссертации сокращений

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – *N,N*-диметилформаид

ИК – инфракрасный

к.т. – комнатная температура

Δ – кипячение с обратным холодильником

T_{пл} – температура плавления

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТГФ – тетрагидрофуран

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Ac – ацетил

Alk – алкил

An – *para*-метоксифенил, 4-H₃CO-C₆H₄-

Ar – арил

Bn – бензил

Boc – *tert*-бутоксикарбонил, (H₃C)₃CO-C(O)-

Bu – бутил

ⁱBu – *изо*-бутил

^tBu – *tert*-бутил

Bz – бензоил, PhC(O)-

cat – катализатор

COSY – ¹H - ¹H корреляционная спектроскопия

DAVCO – 1,4-диазабцикло[2,2,2]октан

DEPT – неискажённое усиление сигнала с помощью переноса поляризации с протона на ядро углерода

d.r. – соотношение диастереомеров

ee – энантиомерный избыток

Et – этил

Hal – галоген

HMQC – эксперимент гетероядерной (^1H - ^{13}C) многоквантовой корреляции

HRMS – Масс-спектрометрия высокого разрешения

HSQC – эксперимент гетероядерной (^1H - ^{13}C) одноквантовой корреляции

JMOD – J-Модулированные эксперименты спин-эхо

MS – молекулярные сита

INEPT – усиление сигналов малочувствительных ядер за счёт переноса поляризации

LA – кислота Льюиса

Me – метил

Ni-Ra – никель Ренея

NOESY – спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера

Ph – фенил

Pr – пропил

*i*Pr – *изо*-пропил

TBAF – фторид тетрабутиламмония

TIPS – три-*изо*-пропил-силил, $((\text{H}_3\text{C})_2\text{CH})_3\text{Si}$ –

TMS – триметилсилил, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$ –

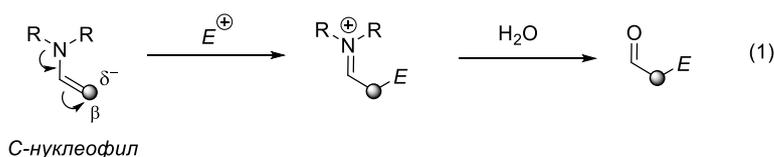
Ts – *пара*-толуол-сульфонил, 4- $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2$ –

1. Введение

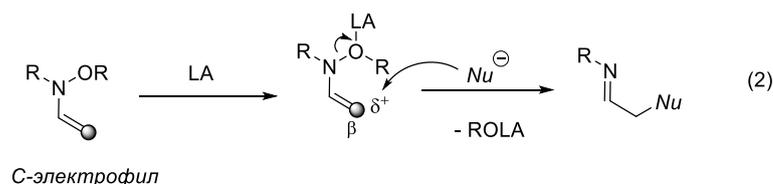
Енамины, легко получаемые реакцией кетонов с вторичными аминами, являются одними из наиболее ценных и широко применяемых реагентов в тонком органическом синтезе. Как известно, ключевым химическим свойством енаминов является их легкое взаимодействие с различными электрофилами (протоном, галогенами, алкил-, бензил-, ацилгалогенидами и др.). В этом превращении двойная С,С-связь, имеющая избыток электронной плотности в β-положении благодаря сопряжению с неподеленной электронной парой атома азота, выступает в качестве сильного С-нуклеофила (Схема 1.1, уравнение (1)). Продуктами присоединения электрофилов являются иминиевые ионы, которые при гидролизе дают α-замещенные карбонильные соединения.¹⁻³

Схема 1.1

Нормальная полярность енаминов



Инверсия полярности енаминов

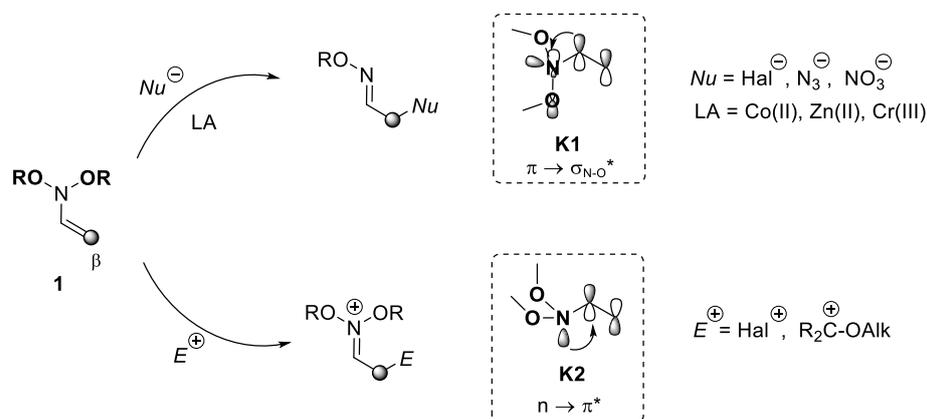


LA - кислота Льюиса

В недавних работах было показано, что введение окси-группы к атому азота позволяет реализовать обращение полярности β-положения енамина за счет возможности S_N' процесса с гетеролитическим разрывом относительно слабой связи N–O (Схема 1.1, уравнение (2)).⁴⁻⁶ Однако, отщепление группы OR в этих системах возможно лишь при активации очень сильными кислотами Льюиса (LA). Это в свою очередь, сильно ограничивает круг нуклеофилов, которые могут быть вовлечены в реакции с N-оксиенаминами, и область применения обсуждаемого подхода.

Можно ожидать, что введение к атому азота второй окси-группы приведет к облегчению расщепления связи N–O, которая в этом случае будет ослаблена не только за счет гиперсопряжения с π -связью ($\pi \rightarrow \sigma_{N-O}^*$), но и за счет аномерного эффекта второго атома кислорода нитрозоацетального (O–N–O) фрагмента.⁷⁻¹⁰ Действительно, для *ен*-нитрозоацеталей типа **1** недавно были показаны возможности присоединения некоторых нуклеофилов (галогенид-,¹¹ азид-¹² и нитрат-анионов¹³) по β -углеродному атому при содействии мягкими кислотами Льюиса (катионы ранних d-металлов, Схема 1.2). В то же время, *ен*-нитрозоацетали **1** могут реагировать и с сильными электрофилами (например, эквивалентами Hal^+ и стабилизированными карбокатионами), проявляя свойства обычного енамина.¹⁴⁻²⁵ Подобная двойственная реакционная способность *ен*-нитрозоацеталей **1** позволяет рассматривать их как т. н. “стереоэлектронные хамелеоны” – системы, полярность которых обращается в зависимости от конформации. В данном случае, конформация **K1** (N–O связь перпендикулярна C=C связи) будет вести себя как енамин с обращенной полярностью, а конформация **K2** (p-орбиталь атома азота перпендикулярна C=C связи) – как традиционный енамин (Схема 1.2).

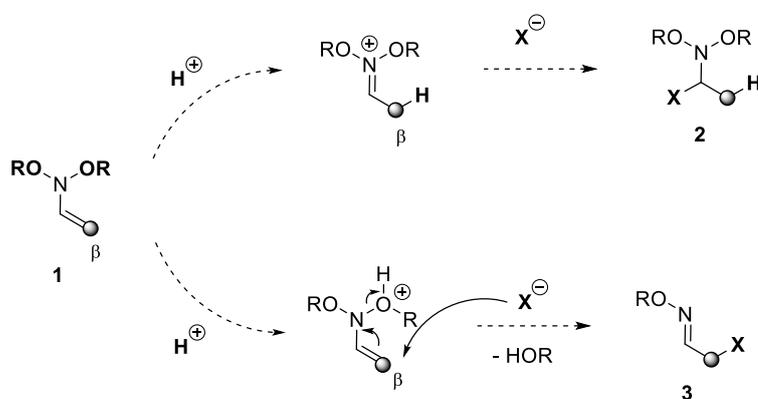
Схема 1.2



К моменту начала диссертационного исследования совершенно не изученными оставались реакции *ен*-нитрозоацеталей **1** с протонными кислотами (HX). Учитывая неоднозначность распределения электронной плотности в молекулах **1**, направление их протонирования не представляется очевидным. Так, присоединение H^+ по двойной C,C-связи будет приводить к образованию *N,N*-бис(окси)иминиевого катиона **A**, реакция которого с нуклеофильным остатком

кислоты X^- может давать нитрозоацетали **2** (Схема 1.3). С другой стороны, протонирование атома кислорода, приводящее к образованию катионов **B**, будет способствовать присоединению нуклеофила X^- в β -положение двойной C,C-связи с разрывом связи N–O. Второе направление представляется особенно перспективным, поскольку оно приводит к α -замещенным оксимам **3** – ценным полупродуктам в органическом синтезе (Схема 1.3). При этом, показанное ранее присоединение нуклеофилов к двойной C,C-связи в енаминах **1** при содействии кислот Льюиса^{11, 13} (см. верхнюю часть Схемы 1.2) позволяет рассчитывать на возможность реализации данного процесса по действием протонных кислот.

Схема 1.3



В соответствии с этим, целью настоящей работы стало изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей **1** с протонными кислотами HX и создание на базе этих реакций новых методов синтеза оксимов, функционализированных по α -положению.

В процессе выполнения диссертационной работы нами решались следующие конкретные задачи:

- Исследование взаимодействия модельных ен-нитрозоацеталей **1** с OH^- , SH^- и RH -кислотами в различных условиях. Изучение влияния природы растворителя и добавок на направление реакции и выход продуктов. Поиск условий для направленного присоединения O-, S- и R-нуклеофилов в β -положение ен-нитрозоацеталей **1**.

- Изучение механизма реакции еп-нитрозоацеталей **1** с протонными кислотами, с привлечением спектрального детектирования интермедиатов и квантово-химических расчетов.
- Разработка новых методов синтеза α -окси-, тио- и фосфозамещенных оксимов посредством реакции еп-нитрозоацеталей **1** с OH-, SH- и PH-кислотами в оптимизированных условиях.

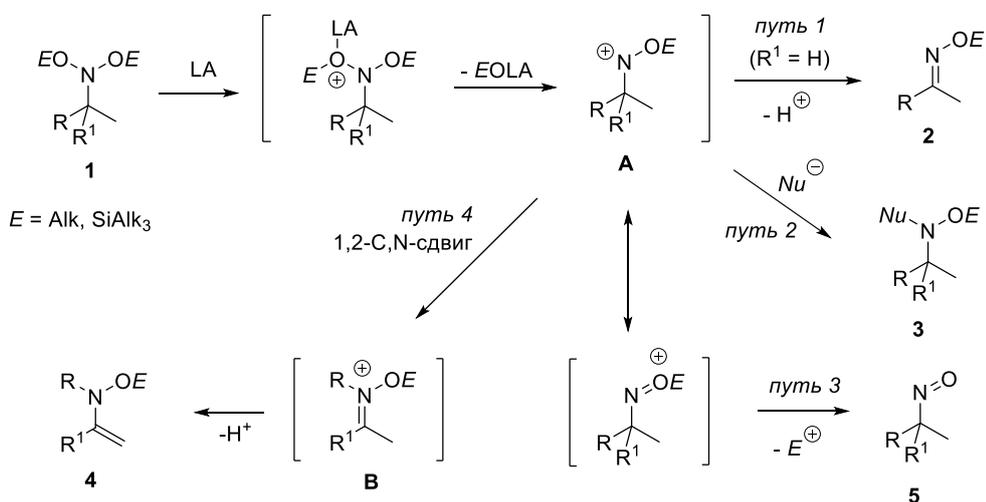
В литературном обзоре систематизированы известные данные о реакциях кислот Льюиса и Бренстеда с соединениями, содержащими нитрозоацетальный (O–N–O) фрагмент.

2. Литературный обзор

Нитрозоацетали, азотистые аналоги ацеталей, – малоизученные соединения, обладающие разносторонней реакционной способностью и богатым синтетическим потенциалом. Нитрозоацетали представляют интерес как ценные предшественники при получении биологически активных молекул, а их превращения в кислых условиях нередко являются ключевой стадией в этих синтезах. За последние 20 лет осуществлен целый ряд полных синтезов природных соединений и лекарственных препаратов с участием нитрозоацеталей, включая получение стереохимически сложных аминосугаров и алкалоидов.^{11, 26-28}

Однако, в отличие от хорошо известной химии ацеталей, исследования реакционной способности нитрозоацеталей довольно фрагментарны.^{29, 30} Тем не менее, чувствительность O-N-O фрагмента к кислотам хорошо известна.³¹ Действие протонных кислот и кислот Льюиса вызывают превращение нитрозоацеталей **1** в продукты **2–5**, образование которых, вероятно, происходит через промежуточный *N*-оксинитрениевый катион **A** (Схема 2.1).

Схема 2.1



Направление дальнейших трансформаций *N*-оксинитрениевого катиона **A** зависит в первую очередь от природы заместителей R и R¹. Так, если один из радикалов R и R¹ является протоном происходит его отщепление с образованием оксимов **2** (Схема 2.1, Путь 1). Реакции данного типа являются одними из самых распространенных превращений нитрозоацеталей в кислых условиях. Не менее

распространен путь, при котором к образовавшемуся *N*-оксинитрениевому катиону **A** происходит присоединение нуклеофила, например, спирта, с образованием продуктов **3**, соответствующих замещению ОЕ-группы в исходном нитрозоацетале **1** (Схема 2.1, Путь 2). Это направление реализуется обычно в случае, если R, R¹ ≠ H. Другими направлениями превращений нитрозоацеталей этого типа при действии кислот является расщепление до нитрозосоединений **5** (Схема 2.1, Путь 3) и 1,2-С,N-сдвиг радикала R с образованием *N*-оксииминиевых катионов **B** с последующей их трансформацией в *N*-оксиенамины **4** (Схема 2.1, Путь 4).

Об этих и других, менее распространенных, превращениях нитрозоацеталей в кислых условиях и пойдет речь в данном литературном обзоре.

2.1. Реакции отщепления *N*-окси-группы

2.1.1. Реакции отщепления *N*-окси-группы в ациклических нитрозоацеталах

Ациклические нитрозоацетали **1** под действием даже очень разбавленных растворов трифторуксусной кислоты в спирте претерпевают реакцию отщепления с образованием эфиров оксимов **2** (Схема 2.1.1). Эта реакция, очевидно, протекает через промежуточные *N*-оксинитрениевые катионы **C**. Примечательно, что в случае несимметричного нитрозоацетала **1b**, содержащего фрагмент N(OEt)(OTBS), происходит отщепление исключительно более стерически затрудненной группы TBSO с образованием продукта **2b**.^{29, 32}

Схема 2.1.1



1a: R = (CH₂)₂CO₂Me, R¹ = TBS

1b: R = (CH₂)₂CO₂Me, R¹ = Et

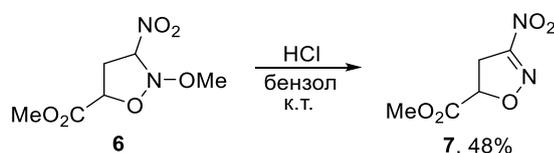
2a: R = (CH₂)₂CO₂Me, R¹ = TBS, 85 %

2b: R = (CH₂)₂CO₂Me, R¹ = Et, 90 %

2.1.2. Реакции отщепления *N*-окси-группы в пятичленных циклических нитроацеталях

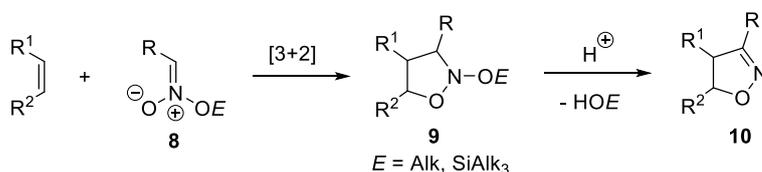
Первые исследования взаимодействия *N*-алкокси и *N*-силоксиизоксазолидинов с протонными кислотами с целью отщепления ациклического *экзо*-OR-заместителя от атома азота относятся к середине XX века. Так, Тартаковский и соавторы показали, что при обработке **6** газообразным HCl в бензоле наблюдается отщепление метилового спирта, в результате чего образуется 3-нитро-5-карбометоксиизоксазолин **7** с умеренным выходом (Схема 2.1.2).³³

Схема 2.1.2



Чаще процесс отщепления является стадией синтеза изоксазолинов, включающего 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронатов **8** к алкенам с образованием *N*-алкокси и *N*-силоксиизоксазолидинов **9** и последующее кислотнокатализируемое элиминирование OSi или OAlk групп (Схема 2.1.3). Эту последовательность реакций проводят как *in situ*, так и с выделением промежуточного изоксазолидина **9**.

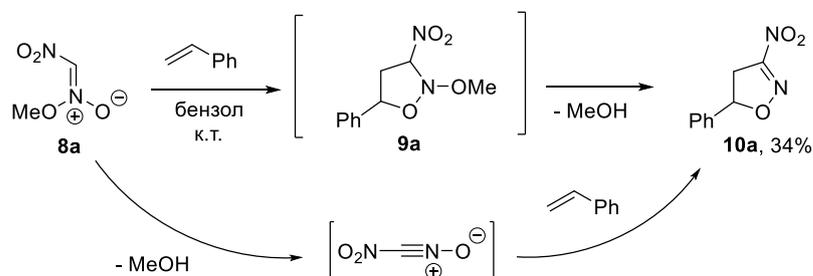
Схема 2.1.3



В некоторых случаях трансформация изоксазолидина в изоксазолин происходит самопроизвольно без добавления кислоты. Так, при взаимодействии **8a** со стиролом вместо ожидаемого *N*-метоксиизоксазолидина был выделен 3-нитро-5-фенилизоксазолин **10a**. Образование **10a** нельзя однозначно объяснить отщеплением метилового спирта от промежуточно образующегося продукта циклоприсоединения **9a** в условиях реакции, поскольку он также может быть

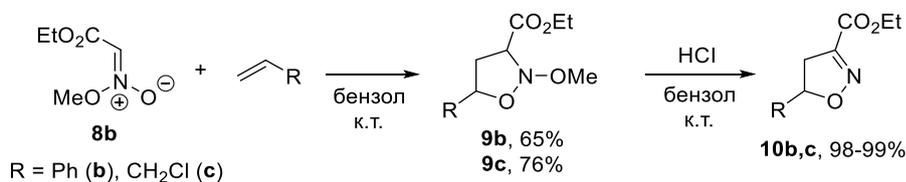
результатом циклоприсоединения к стиролу окиси нитроциана (Схема 2.1.4). На ранних этапах исследования авторам не удалось ответить на вопрос о том, какой из этих двух путей в действительности реализуется.³³

Схема 2.1.4



Позднее было показано, что в результате реакции 1,3-циклоприсоединения *O*-метилового эфира этилнитроацетата **8b** со стиролом и аллилхлоридом получают соответствующие замещенные изоксазолидины **9b,c** (Схема 2.1.5). Данный факт свидетельствует в пользу первого пути реализации вышеупомянутой последовательности.³⁴

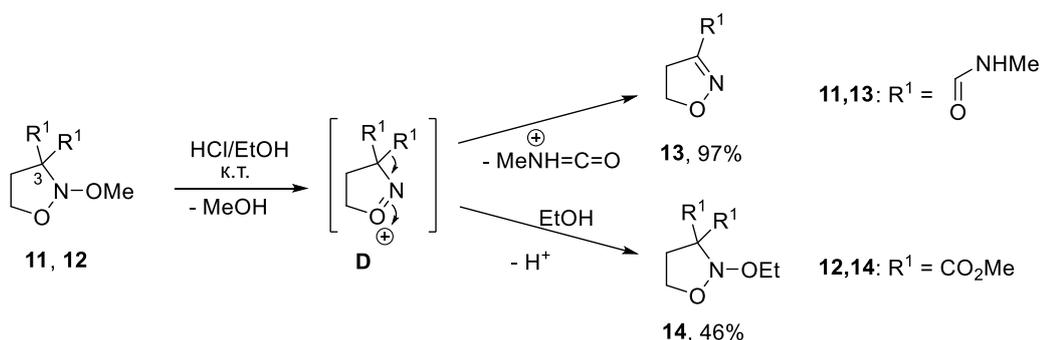
Схема 2.1.5



Примечательно, что не только HCl, но другие протонные кислоты (уксусная кислота, разбавленные минеральные кислоты), а также кислоты Льюиса (BF₃, ZnCl₂) с разной скоростью вызывают отщепление метилового спирта от *N*-метокси-3-карбокси-5-фенилизоксазолидина **9b** и *N*-метокси-3-карбокси-5-хлорметилизоксазолидина **9c**, переводя их в соответствующие 3,5-дизамещенные изоксазолины **10b,c** с высоким выходом. В ранних работах наиболее удобным в препаративном отношении оказался метод, в котором используется пропускание газообразного HCl в бензольный раствор **9b** и **9c**.³⁴

В случае 3,3-дизамещенных *N*-алкоксиизоксазолидинов **11** природа заместителей оказывает существенное влияние на ход процесса отщепления оксигруппы. При исследовании кислотнo-катализируемых реакций с участием последних обнаружено, что в случае *N*-метоксиизоксазолидина **11a** с карбамидным заместителем продуктом является соответствующий 2-изоксазолин **13** (Схема 2.1.6).³⁵

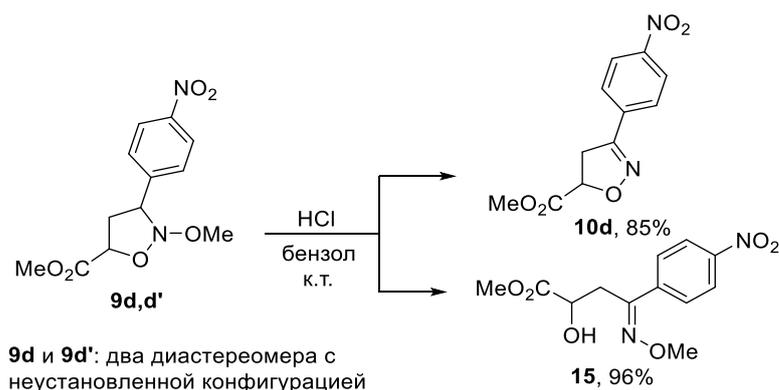
Схема 2.1.6



Интересно, что *N*-алкоксиизоксазолидин **12** (R¹ = CO₂Me) в тех же условиях дает лишь продукт замещения метоксильной группы **14** (о подобных превращениях см. раздел 2). Поведение **11** и **12** обусловлено следующим: *N*-окси-нитрениевый катион **D**, образованный из **11**, претерпевает необратимое отщепление частицы [MeNHCO]⁺, приводящее к термодинамически контролируемому продукту **13**, в то время как ион, образованный из **12**, не может вступать в подобного рода превращения вследствие меньшей стабильности частицы [CO₂Me]⁺.

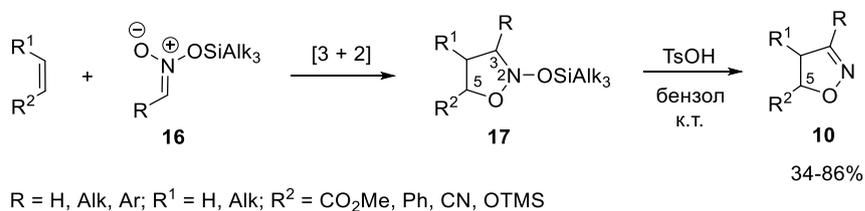
В свою очередь, действие хлористого водорода на 5-карбоксизамещенные *N*-метокси-3-арилизоксазолидины **9d, d'** вызывают либо превращение их в соответствующие изоксазолиновые производные **10d**, либо в замещенные β-гидрокси-*N*-метоксиимины **15**, причём направление реакции зависит от взаимного пространственного расположения заместителей у 5-го и 3-го атомов цикла (Схема 2.1.7).³⁶ Однако, авторами не была однозначно установлена конфигурация исходных изомерных изоксазолидинов **9d** и **9d'**.

Схема 2.1.7



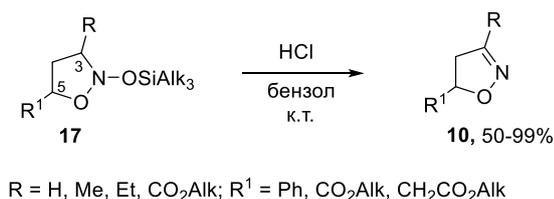
Как и в случае *N*-алкоксиизоксазолидинов, отщепление триметилсиланола от *N*-силоксиизоксазолидинов **17** обычно катализируется кислотой, но иногда может происходить и самопроизвольно, давая на выходе соответствующие 2-изоксазолины **10** (Схема 2.1.8).³⁷ Следует отметить, что при катализируемом кислотой отщеплении триметилсиланола из смеси стереоизомеров **17** стереоцентры, связанные со 2-ым и 3-им атомами цикла, исчезают.

Схема 2.1.8



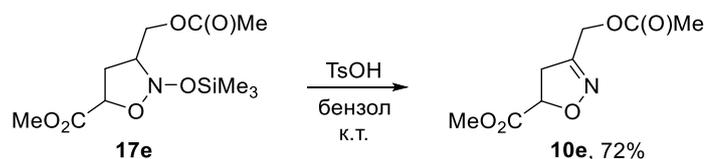
Действие хлористого водорода на различные *N*-силоксиизоксазолидины **17**, содержащие атом водорода в 3 положении, приводит к соответствующим изоксазолинам **10** с выходами вплоть до количественных (Схема 2.1.9).^{38, 39}

Схема 2.1.9



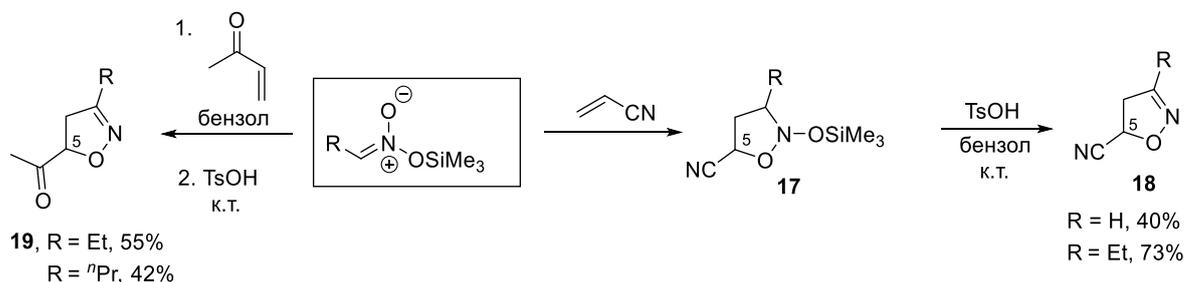
Не менее часто применяемой для отщепления OTMS-группы в *N*-силоксиизоксазолидинах протонной кислотой является TsOH. Например, ацилокси-замещенный изоксазолидин **17e** переходит в изоксазолин **10e** с выходом 72% при нагревании в присутствии TsOH (Схема 2.1.10).⁴⁰

Схема 2.1.10



Производные **17**, полученные из силилнитронатов и акрилонитрила, при обработке каталитическими количествами TsOH дают 5-циано-2-изоксазолины **18** (Схема 2.1.11).⁴¹

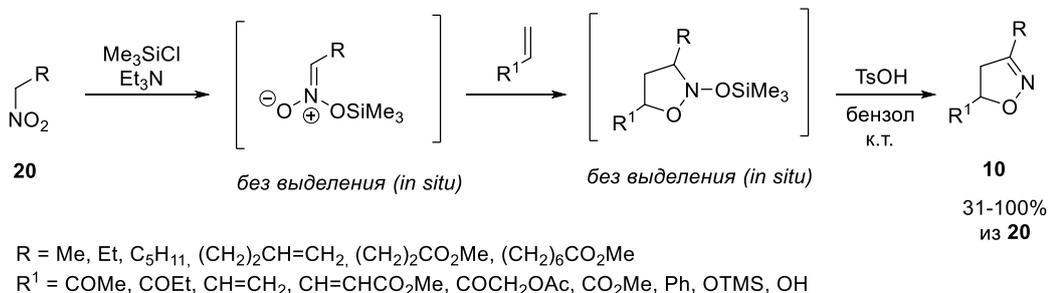
Схема 2.1.11



Кислотно-катализируемое отщепление триметилсиланола часто является важнейшим элементом трехступенчатой последовательности: силилирование нитро-соединения, 1,3-диполярное циклоприсоединение и непосредственно отщепление, приводящее к 2-изоксазолинам **10**. Этот трехстадийный процесс может быть успешно проведен *in situ* (Схема 2.1.12). Учитывая нестабильность O-силилнитронатов, в некоторых случаях данная процедура является единственной, позволяющей получить желаемый продукт. Примером такого рода продуктов могут служить **10f** и **10g**, полученные из нитроэфиров, содержащих кратную связь ($R^1 = -(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$, где $n = 2,3$). Во избежание протекания побочных реакций циклоприсоединения между двумя молекулами силилнитроната (в этом случае одна из них выступает как 1,3-диполь, а вторая – как диполярофил), силилирование

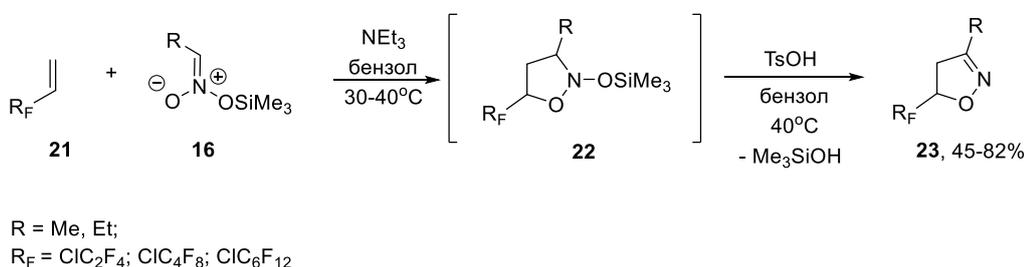
необходимо осуществлять в присутствии реакционноспособного метилвинилкетона, который перехватывает промежуточный нитроэфир, в результате чего **10f** и **10g** образуются с удовлетворительным выходом.⁴²

Схема 2.1.12



Данная процедура успешно применима для синтеза различных 3-алкил-5-полифтторалкил-2-изоксазолинов посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения триметилсилилнитронатов **16** к полифтторалкилалкенам **21**. При дальнейшей обработке промежуточного соединения **22** каталитическим количеством *n*-толуолсульфоновой кислоты при 40°C в течение примерно 2 ч происходит элиминирование триметилсиланола, и с почти количественным выходом образуются 5-фтторалкил-замещенные изоксазолины **23** (Схема 2.1.13).⁴³ Стоит отметить, что во всех случаях стадия [3+2]-циклоприсоединения протекает с высокой региоселективностью.

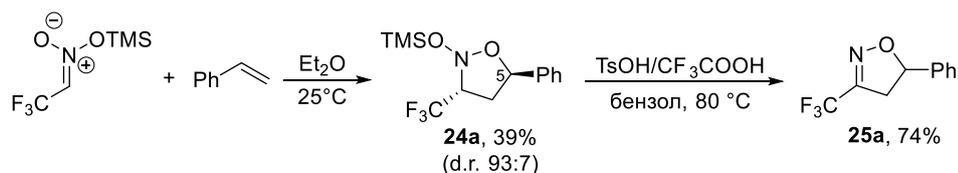
Схема 2.1.13



Выходы изоксазолинов **23** не зависят от природы и длины цепи заместителя R_F . Однако 1,2-дизамещенные алкены, такие как $\text{Br-CF}_2\text{CF}_2\text{CH}=\text{CHC}_4\text{H}_9$ и $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHOEt}$, либо не реагируют с силилнитронатами, либо дают продукты с довольно низкими выходами.

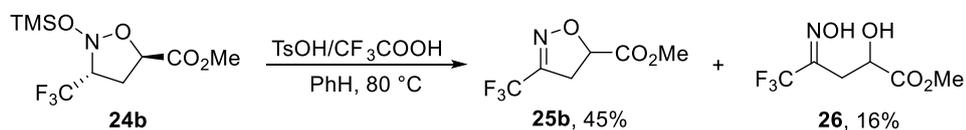
CF₃-замещенные в 3 положении цикла изоксазолидины при обработке каталитическим количеством *n*-TsOH в бензоле при 80°C также дают соответствующие изоксазолины с хорошими выходами. 5-Фенилзамещенный циклоаддукт **24a** трансформируется в изоксазолин **25a** с выходом 74% (Схема 2.1.14).⁴⁴

Схема 2.1.14



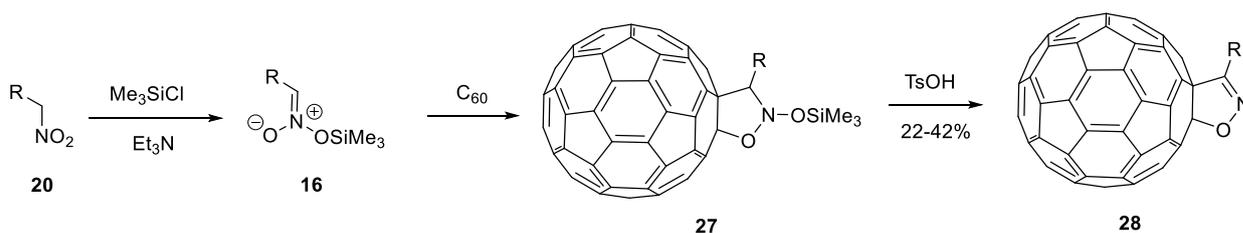
В то же время, изоксазолидин **24b**, содержащий CO₂Me-группу в 5 положении, в тех же условиях дает соответствующий изоксазолин **25b** с выходом только 45%, при этом в качестве побочного продукта образуется раскрытый оксим **26** (около 16%, Схема 2.1.15).

Схема 2.1.15



Создание изоксазолинового цикла с помощью тандема [3+2]-циклоприсоединение/элиминирование используют для модификации различных функциональных молекул, в частности фуллерена C₆₀, как показано на Схеме 2.1.16.⁴⁵⁻⁴⁷

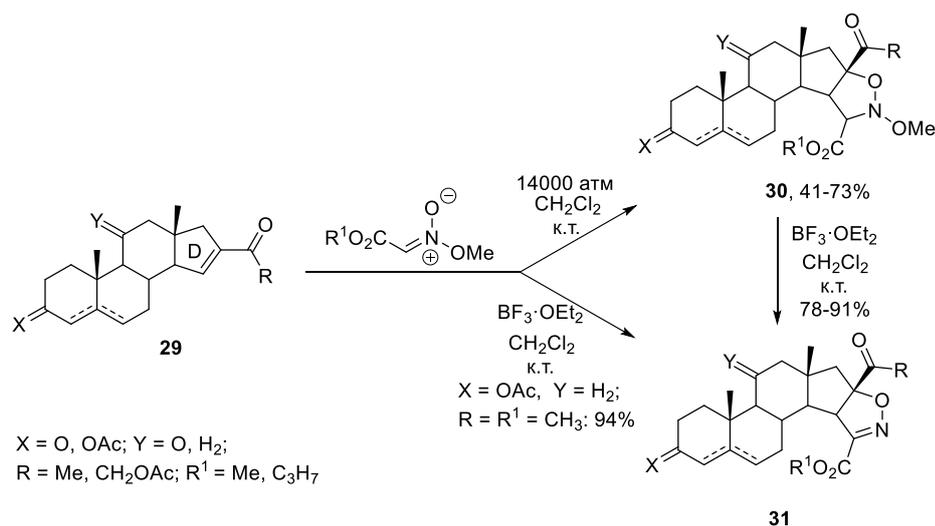
Схема 2.1.16



R = H, Me, CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Et, CH₂CH₂CO₂But, Bn

Другим примером является синтез стероидов **31**, аннелированных с изоксазолиновым гетероциклом по кольцу D (Схема 2.1.17). Известно, что подобные гетероциклические стероиды обладают высокой противовоспалительной и тимолитической активностью.^{48, 49}

Схема 2.1.17

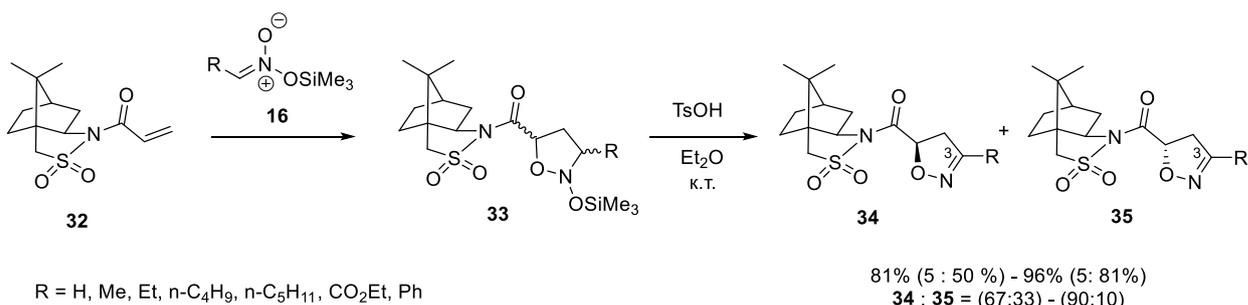


Изоксазолин-модифицированные стероиды **31** наиболее целесообразно получать в две стадии, включающие синтез *N*-метокси-изоксазолидинов **30** циклоприсоединением нитроновых эфиров к стероидам **29** при сверхвысоком давлении и последующую обработку **30** эфиром трифторида бора. Проведение циклоприсоединения в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ сопровождается значительным осмолением реакционной смеси.⁵⁰

Рассмотренный трехстадийный процесс может быть применен для получения энантиомерно обогащенных изоксазолинов. Для этой цели часто используют диполярофилы, несущие хиральные вспомогательные группы. Так, полученные в результате реакций *N*-акрилоил-(2*R*)-борнан-10,2-сультама **32** с генерированными *in situ* силилнитронатами **16** диастереомерные смеси *N*-триметилсилилоксиизоксазолидинов **33** были трансформированы в смеси диастереомеров (**34** и **35**) 2-изоксазолинов путем катализируемого *n*-толуолсульфоновой кислотой отщепления триметилсилиловых спиртов (Схема 2.1.18).^{51, 52}

Скрининг растворителей на стадии циклоприсоединения показал, что лучшая диастереоселективность достигается в неполярных растворителях, таких как толуол или гексан (около 90:10), независимо от заместителя в силилнитронате, в то время как в дихлорметане наблюдается более низкая диастереоселективность (82:18).

Схема 2.1.18

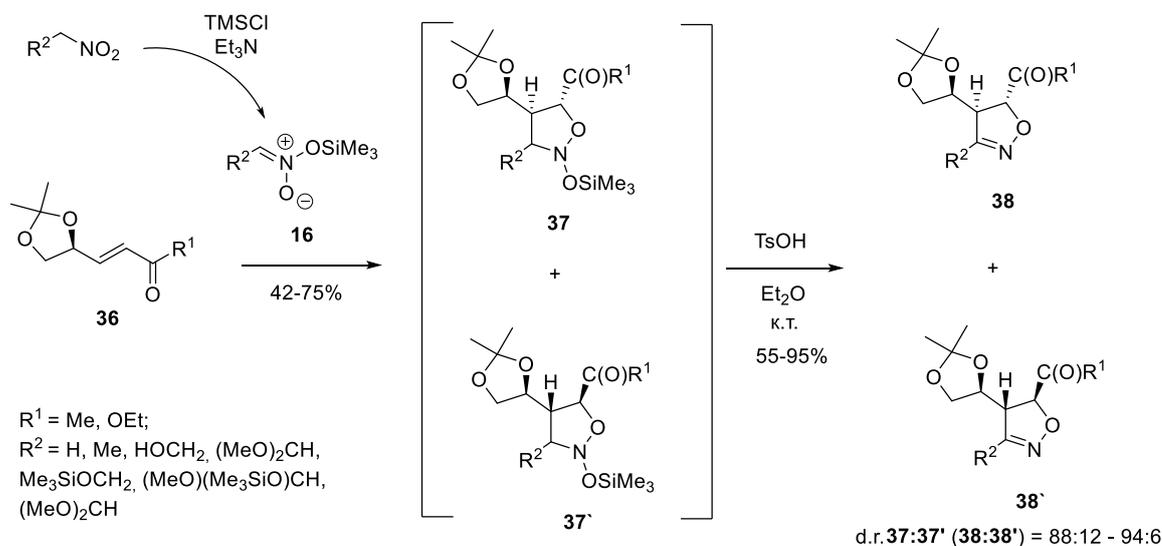


Ранее было показано, что силилнитронаты из более высоких гомологов, чем нитропропан, или стерически затрудненных первичных нитроалканов дают продукты циклоприсоединения с низкими выходами.⁴¹ Однако, примеры успешного получения изоксазолинов **34** и **35** с *n*-бутильным и *n*-пентильным заместителями демонстрируют возможность решения данной проблемы за счет использования избытка (5 экв.) соответствующих силилнитронатов (R=C₄H₉, C₅H₁₁). Силилнитронаты, содержащие фенильный (R = Ph) или этоксикарбонильный заместитель (R = CO₂Et) также успешно вступают в циклоприсоединение с хиральным диполярофилом **32**. Противоположный хиральный антипод диполярофила *энт*-**32** аналогичным образом дает энантиомерные 2-изоксазолиновые продукты *энт*-**34** и *энт*-**35** (R = Me).

Еще одним примером стереоселективного синтеза изоксазолинов является использование в реакции [3+2]-циклоприсоединения силилнитронатов с хиральными диполярофилами **36** – производными глицеринового альдегида.⁵³ В результате тандема [3+2]-циклоприсоединение/отщепление силанола были получены хиральные изоксазолины в виде смеси стереоизомеров **38** и **38'** с преобладанием первых (Схема 2.1.19).

В случае предшественника **16** (с $R^2=H$) процесс отщепления силанола происходит самопроизвольно, в остальных случаях отщепление достигается обработкой *n*-толуолсульфоновой кислотой растворенного в эфире неочищенного соединения **37**. Процесс отщепления триметилсиланола с образованием изоксазолидинов и изоксазолинов протекает с сохранением конфигурации стереоцентров в цикле.

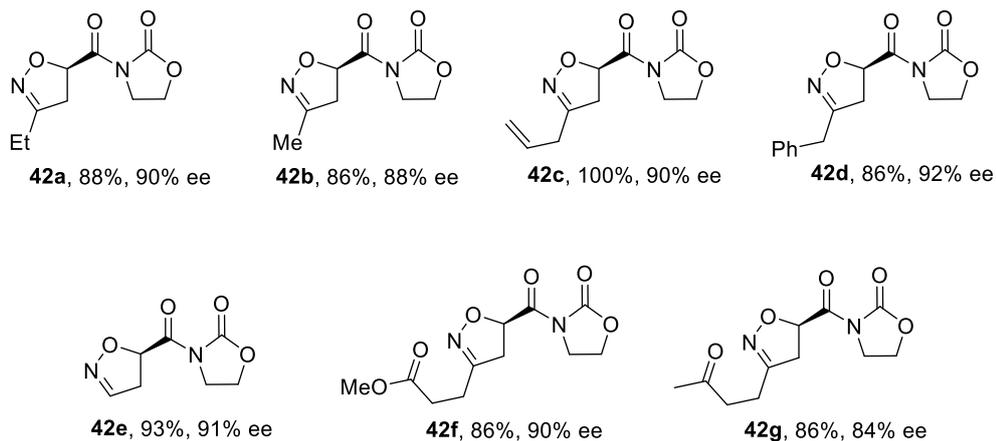
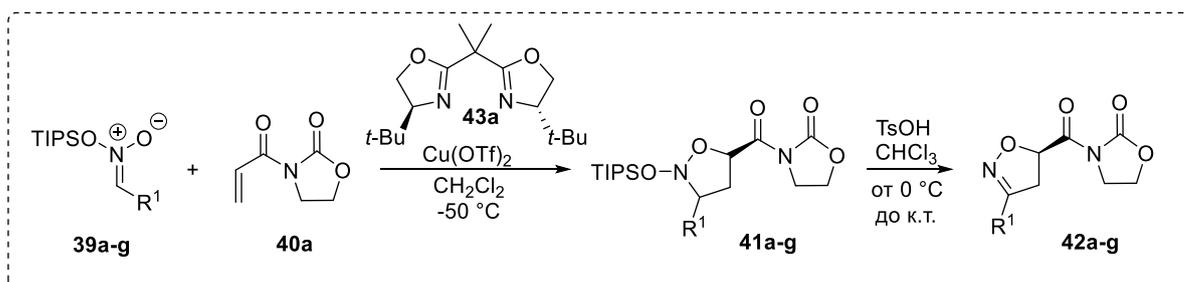
Схема 2.1.19



В случае синтеза изоксазолинов **38** из нитроэтанола ($R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$) необходима защита гидроксигруппы для предотвращения его дегидратации до нитроэтилена. Это достигается за счет использования избытка силилирующего агента на стадии генерирования силилнитроната **16**. Следует отметить, что при кислотнокатализируемом отщеплении силанола происходит снятие защитной группы.

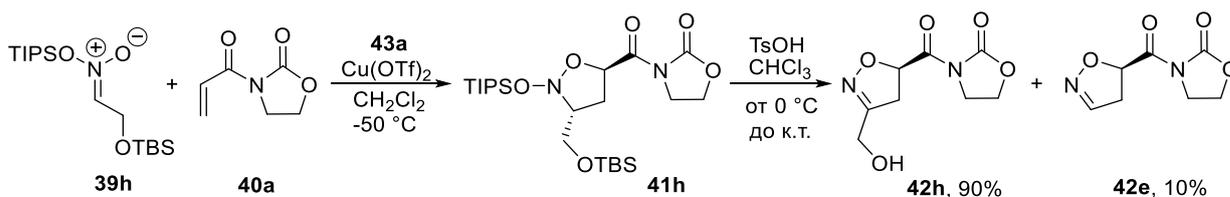
Совсем недавно были разработаны новые методы каталитического асимметрического [3+2]-циклоприсоединения с участием силилнитронатов. В частности, комплексы меди (II) с бис-оксазолиновыми лигандами типа **43a** катализируют образование изоксазолидинов **41a-g**, действие на которые TsOH дает изоксазолины **42a-g** с хорошими выходами и высокими значениями *ee* (Схема 2.1.20).⁵⁴

Схема 2.1.20



Интересно, что в случае изоксазолидина **39h** с защищенной спиртовой группой отщепление сопровождается одновременным удалением защитной TBS-группы. Кроме того, после хроматографии на силикагеле **42h** переходит в **42e**, давая смесь продуктов в соотношении 90:10. Это связано с тем, что изоксазолин **42h** склонен к отщеплению формальдегида с образованием **42e** в кислых условиях (Схема 2.1.21).⁵⁴ Для катализа реакции отщепления силанола от циклоаддукта **41h** может быть применена как TsOH или камфорсульфоновая кислота (до 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 или CHCl_3 , так и концентрированная HCl в ТГФ.

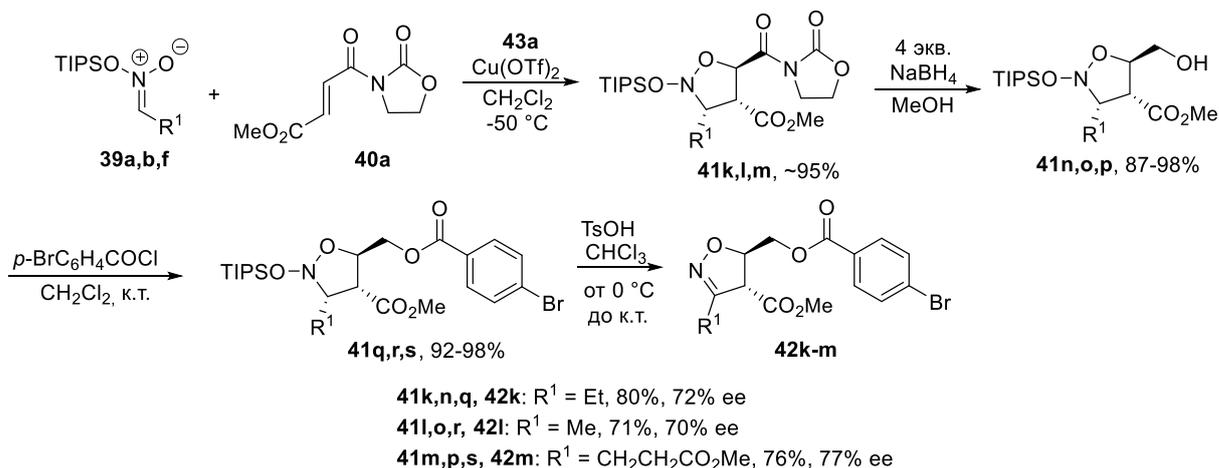
Схема 2.1.21



Интересно, что реакционная способность изоксазолидиновых циклоаддуктов **41k-m**, содержащих сложноэфирную группу в 4-положении кольца, несколько

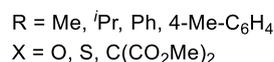
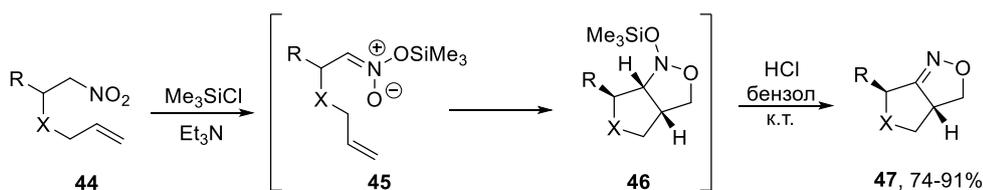
отличается от изоксазолидинов без заместителя в 4-положении. При обработке **41k-m** (Схема 2.1.22) TsOH (до 1,0 экв.) в CHCl₃ соответствующие изоксазолины **42k-m** образуются с выходами порядка 50%. В свою очередь, **41k-m** могут быть превращены в изоксазолидины **41n-p** путем восстановительного удаления оксазолидиноновой группы, не затрагивая сложноэфирный фрагмент в 4-м положении цикла. Дальнейшая защита при помощи *p*-бромбензоилхлорида вновь образовавшейся гидроксигруппы помогает избежать лактонизации со смежным сложноэфирным фрагментом. Обработка **41q-s** TsOH ведет к образованию соответствующих изоксазолиновых продуктов **42k-m** с хорошими общими выходами и значениями *ee*, варьирующимися от 70% до 77%.⁵⁴

Схема 2.1.22



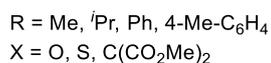
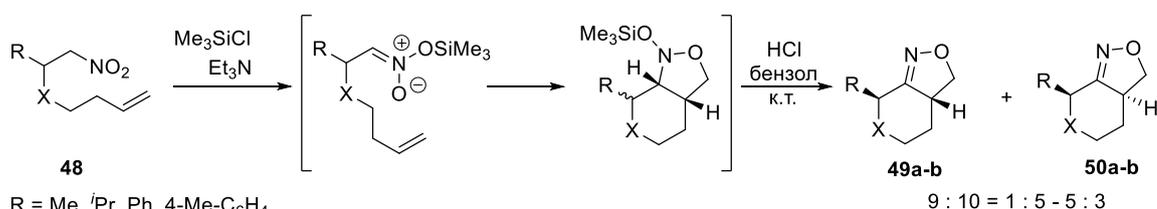
Внутримолекулярная сборка изоксазолидинов по реакции [3+2]-циклоприсоединения силилнитронатов с последующим отщеплением силанола может быть применена для стереоселективного конструирования конденсированных изоксазолинов. Так, силилирование *en*-замещенных нитросоединений **44** с последующей обработкой разбавленной HCl дает 5,5-аннелированные изоксазолины **47** с хорошими выходами и стереоселективностью. При дальнейшей обработке продуктов **46** разбавленной HCl при комнатной температуре в качестве единственных стереоизомеров образуются *транс*-изоксазолины **47**, содержащие пятичленный гетероцикл по 3-му и 4-му положению (Схема 2.1.23).⁵⁵

Схема 2.1.23



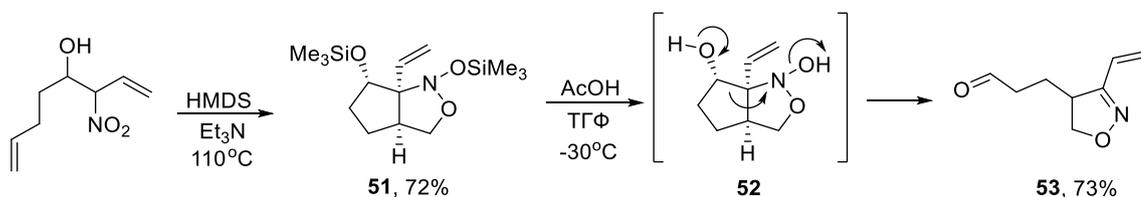
Данные условия успешно применимы и для получения аддуктов, конденсированных с шестичленными циклами по 3-му и 4-му положениям. В этом случае образуется смесь стереоизомеров **49** и **50** (Схема 2.1.24).⁵⁵

Схема 2.1.24*



Интересно отметить, что реакция изоксазолидина **51** с уксусной кислотой принимает иное направление (Схема 2.1.25). По мнению авторов, в этом случае ацетоллиз обеих триметилсилилокси-групп происходит с образованием нестабильного *N*-гидроксипроизводного **52**, которое затем подвергается расщеплению с образованием изоксазолина **53** с выходом 73%.⁵⁶

Схема 2.1.25



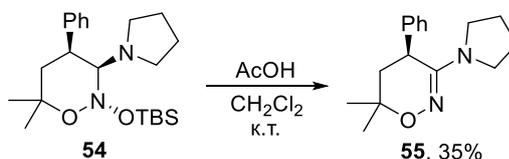
* Выходы продуктов **49** и **50** авторами не указаны

Ряд представленных примеров демонстрирует общность стратегии циклоприсоединения силилнитронатов/элиминирования для асимметричного синтеза 2-изоксазолинов.

2.1.3. Реакции отщепления *N*-окси-группы в шестичленных циклических нитрозоацеталях

В то время как химия пятичленных циклических нитрозоацеталей – *N*-алкокси- и *N*-силилоксиизоксазолидинов – достаточно хорошо изучена,^{31, 57} их шестичленные аналоги пока остаются малоисследованными ввиду их меньшей доступности. Как показано выше, отщепление триалкилсиланола в кислотных условиях является одной из наиболее изученных реакций пятичленных нитрозоацеталей. Для аминаля **54** протекает аналогичная трансформация в 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин **55** под действием AcOH (Схема 2.1.26), хоть и сопровождается побочными процессами.⁵⁸

Схема 2.1.26

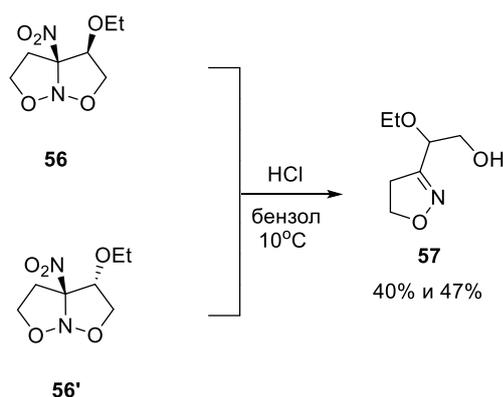


2.1.4. Реакции отщепления *N*-окси-группы в [5,5], [5,6] и [6,6]-конденсированных бициклических нитрозоацеталях

При действии протонной кислоты на пятичленные бициклические изоксазолидины происходит раскрытие одного из циклов с разрывом связи N-O. В случае, когда циклы несимметричны, раскрытие, как правило, происходит селективно с образованием одного моноциклического продукта. Реже встречаются примеры образования обоих возможных продуктов.

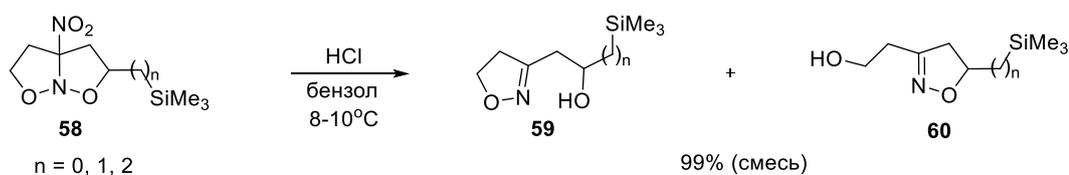
В случае 1-алкокси-8-нитроизоксазолидинов при действии хлористым водородом в бензоле на каждый из стереоизомеров **56** и **56'** в отдельности получают один и тот же 3-(1-этокси-2-оксиэтил)изоксазолин **57** (Схема 2.1.27).⁵⁹ В этом случае происходит отщепление группы NO₂⁺.

Схема 2.1.27



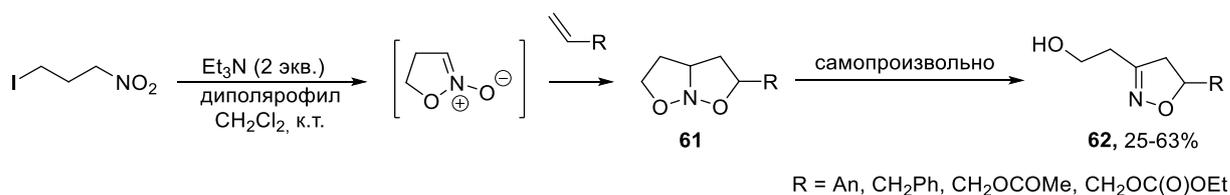
Однако, из 2-(триметилсилилалкил)-8-нитроизоксазолидинов **58** в тех же условиях образуются оба возможных продукта **59** и **60** (Схема 2.1.28).⁶⁰

Схема 2.1.28



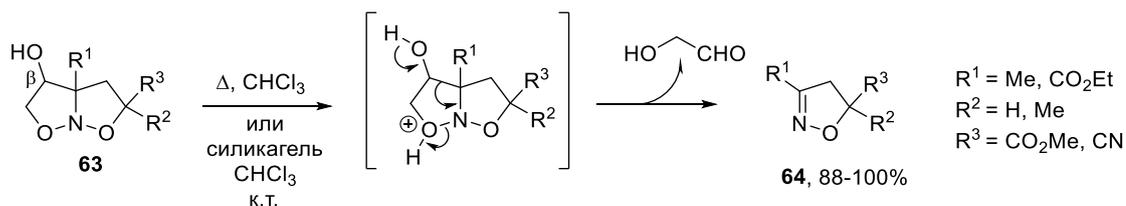
В свою очередь, бициклические нитрозоацетали **61** превращаются в единственные продукты **62** самопроизвольно без добавок кислоты, 3-(3-гидроксиэтил) изоксазолины, с хорошими выходами (Схема 2.1.29).⁶¹

Схема 2.1.29



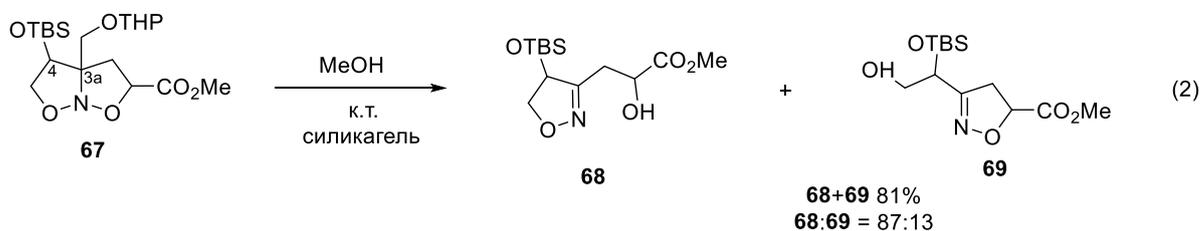
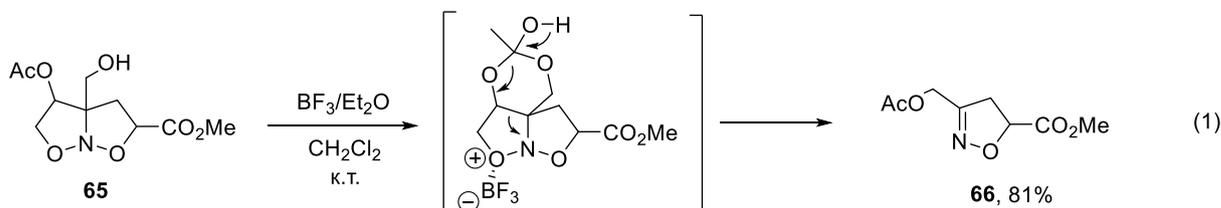
Интересно, что при обработке кислотой 5,5-бициклических изоксазолидинов **63**, содержащих гидроксильную группу при β-атоме углерода, хемоселективное раскрытие одного из пятичленных циклов сопровождается отщеплением гидроксиацетальдегида. В результате образуются соответствующие 2-изоксазолины **64** (Схема 2.1.30).⁶² Аналогичное превращение происходит при кипячении в хлороформе, а также при контакте с силикагелем, однако, полная конверсия в обоих случаях достигается в течение 15 и 2 дней соответственно.

Схема 2.1.30



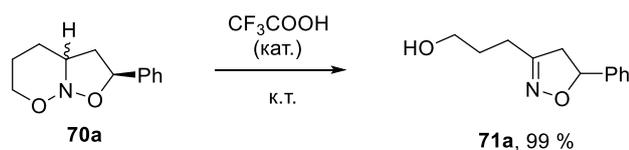
В результате действия на циклоаддукт **65** каталитического количества (10 мол.%) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в течение часа образуется единственный продукт, 3-ацетоксиметил-2-изоксазолин-5-карбоксилат **66**, с выходом 81% (Схема 2.1.31, (1)). Образование **66** можно объяснить миграцией ацетильной группы при раскрытии изоксазолидинового кольца в **65**. В то же время, изоксазолидин **67**, имеющий гидрокси-группы, защищенные *трет*-бутилдиметилсилильными (при 4-ОН) и тетрагидропранильными группами (при 3а- CH_2OH), при обработке силикагелем при комнатной температуре дает смесь изоксазолинов **68** и **69** в соотношении 87:13 с выходом 81% (Схема 2.1.31, (2)). Таким образом, в случае бицикла **67** раскрытие конденсированных изоксазолидиновых колец может происходить с обеих сторон.⁶²

Схема 2.1.31



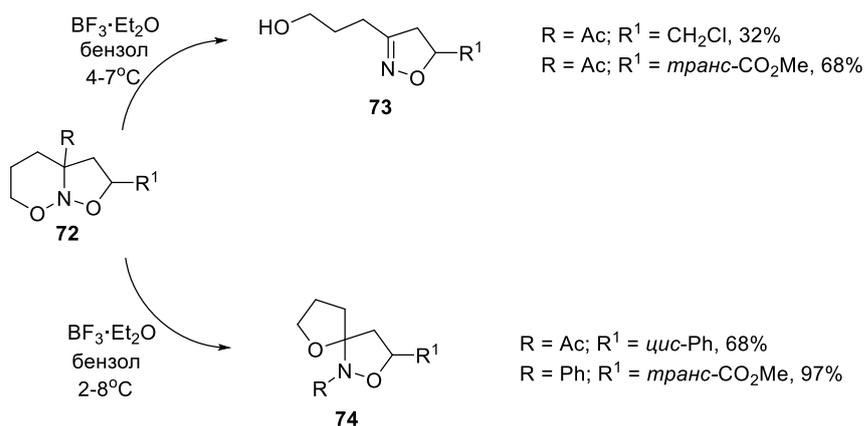
[5,6]-Бициклический нитрозоацеталь **70a** образует 3-(3-гидроксипропил)-5-фенилизоксазолин **71a** с количественным выходом при обработке каталитическим количеством трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (Схема 2.1.32). В этом случае происходит селективное раскрытие шестичленного цикла.⁶¹

Схема 2.1.32



Использование кислоты Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) в данных превращениях ведёт к аналогичному результату. Однако, в этих условиях также возможен и альтернативный процесс – перегруппировка исходных бициклических нитрозоацеталей с образованием спиро-производных типа **74**. Так, при взаимодействии нитрозоацеталей **72** с эфиром трифторида бора образование того или иного продукта зависит от природы и пространственного расположения заместителей R и R' (Схема 2.1.33). Авторы сообщают, что изоксазолины **73** получены в качестве основных продуктов в результате данной реакции из **72**, содержащих пары заместителей R = Ac, R¹ = CO₂Me и R = Ac, R¹ = CH₂Cl, а в случае R = Ac, R¹ = *цис*-Ph и R = Ph, R¹ = *транс*-CO₂Me наблюдалось образование продуктов перегруппировки **74**.^{63, 64} Образование продуктов **73** происходит через отщепление ацил-катиона, а продуктов **74** – в результате 1,2-миграции группы R к атому азота.⁶³

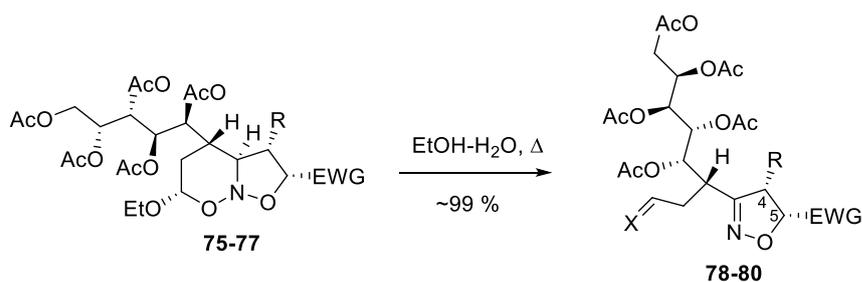
Схема 2.1.33



Трансформация 5,6-бициклических нитрозоацеталей, синтезированных на основе природных сахаров, открывает путь к модификации и удлинению углеводного фрагмента. Так, процесс кислотно-катализируемого расщепления шестичленного цикла в подобных изоксазолидинах применяется как этап в синтезе производных высших сахаров. На одной из стадий этой синтетической схемы

необходимо освобождение альдегидной группы из бициклической системы нитрозоацетального фрагмента. Однако, использование чистых и водных смесей трифторуксусной и уксусной кислот не обеспечивает селективного протекания процесса. Авторами показано, что проведение реакции в нейтральных условиях при кипячении с обратным холодильником в 50%-ом водном этаноле позволяет селективно провести расщепление шестичленного цикла. В этих условиях нитрозоацетали **75–77** превращаются в соответствующие альдегиды **78–80** с количественным выходом (Схема 2.1.34).⁶⁵ Полученные продукты содержат изоксазолиновое кольцо с заданной конфигурацией стереоцентров в 4 и 5-положениях, дальнейшие трансформации которого открывают путь к получению хиральных аминоспиртов и продуктов альдольного типа, содержащих остатки сахаров.^{66, 67}

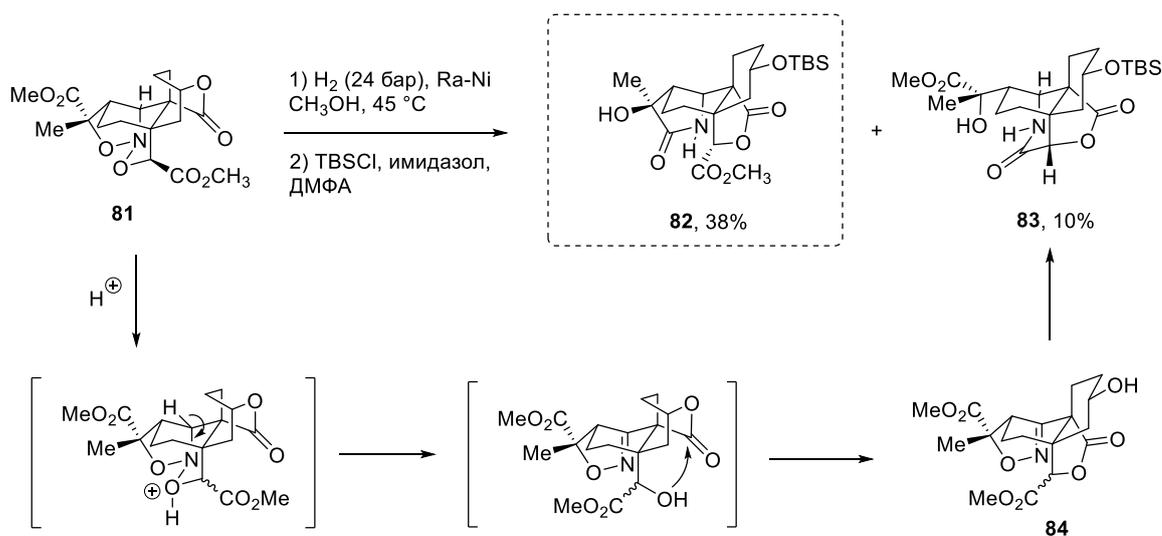
Схема 2.1.34



75, 78: R = H, EWG = CO₂Me, X = O
76, 79: R = H, EWG = COMe, X = O
77, 80: R = H, EWG = CO₂Me, X = N-NH-C₆H₃(NO₂)₂

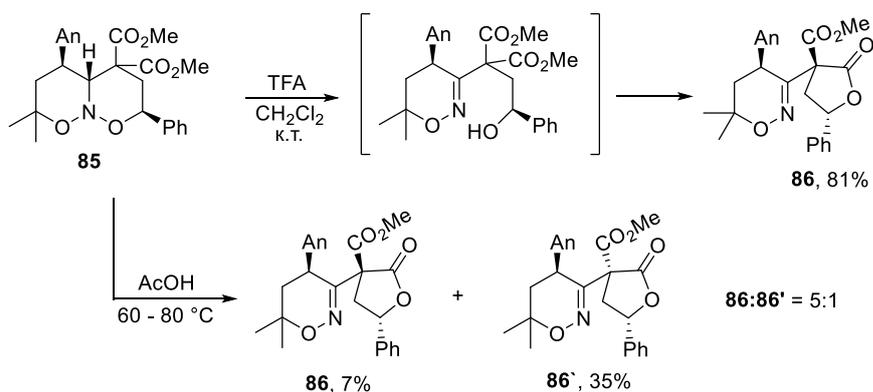
Следует отметить, что образование изоксазолинов из бициклических нитрозоацеталей не всегда является целевым процессом, а иногда и вовсе нежелательно. Например, нитрозоацеталь **81**, используемый в синтезе алкалоида Дафнилактона В, подвергается фрагментации с образованием изоксазолина **84** в условиях каталитического гидрирования (Схема 2.1.35). Последний в условиях реакции восстанавливается, давая побочный продукт **83**. Причина заключается в том, что никелевый катализатор, используемый для гидрирования **81** в целевой **82**, остается слабокислым даже после последовательной промывки водой и метанолом (рН около 6). Данную проблему авторам удалось решить добавлением небольшого количества триэтиламина в реакционную смесь перед гидрированием для поддержания слабоосновной среды.²⁷

Схема 2.1.35



[6,6]-Конденсированные нитрозоацетали значительно менее изучены по сравнению с их низшими гомологами. Однако описано, что обработка карбоксизамещенных нитрозоацеталей **85** кислотой ведёт к разрыву только одной из двух доступных связей N–O с последующей лактонизацией. Так, при обработке сильными кислотами (CF_3COOH , камфорсульфоная кислота, HCl) субстрат **85** подвергался быстрому и селективному превращению в 1,2-оксаинозамещенный бутиролактон **86** (Схема 2.1.36).

Схема 2.1.36



Реакция протекает через отщепление алкоксильного фрагмента, сопровождающееся замыканием лактона с участием одной из сложноэфирных групп. Интересно, что медленное образование лактона **86** наблюдается даже при

растворении нитрозоацетала **85** в не перегнанном дейтерохлороформе. При этом в разбавленной уксусной кислоте соединение **85** стабильно в течение нескольких дней, а продукт **86** образуется лишь при повышенных температурах (60 – 80 °С) наряду с его диастереомером **86'** (**86** : **86'** = 5 : 1).^{15, 68}

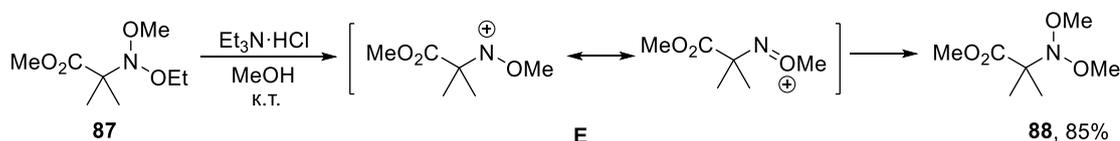
2.2. Реакции нуклеофильного замещения N-окси-группы

2.2.1. Реакции замещения N-окси-группы в ациклических нитрозоацеталах

Среди катализируемых кислотами превращений ациклических *N,N*-диалкоксиаминов важное место занимают реакции замещения одной из алкокси-групп на нуклеофил.

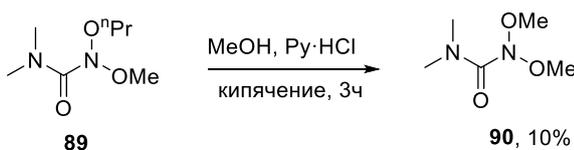
Так, реакция нитрозоацетала **87** с метанолом в присутствии хлорида триэтиламмония приводит к замене этокси-группы у атома азота на метокси-группу (Схема 2.2.1).⁶⁹ Реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование *N*-оксинитрениевого катиона **E**.

Схема 2.2.1



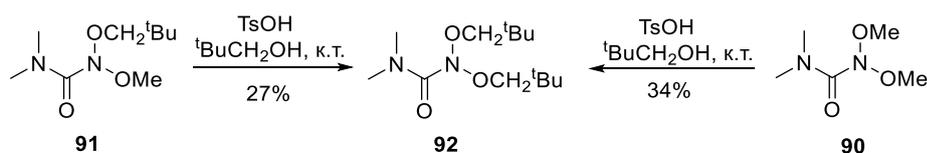
Аналогично при кипячении в метаноле *N*-*n*-пропилокси-*N*-метокси мочевина **89** превращается в *N,N*-диметоксимочевину **90** в присутствии хлорида пиридиния (Схема 2.2.2).⁷⁰

Схема 2.2.2



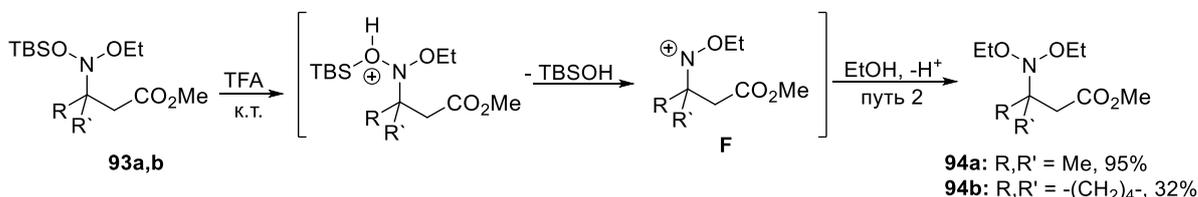
Реакция замещения протекает успешно даже со стерически затрудненным неопентиловым спиртом в кислых условиях (TsOH) (Схема 2.2.3).^{71, 72}

Схема 2.2.3



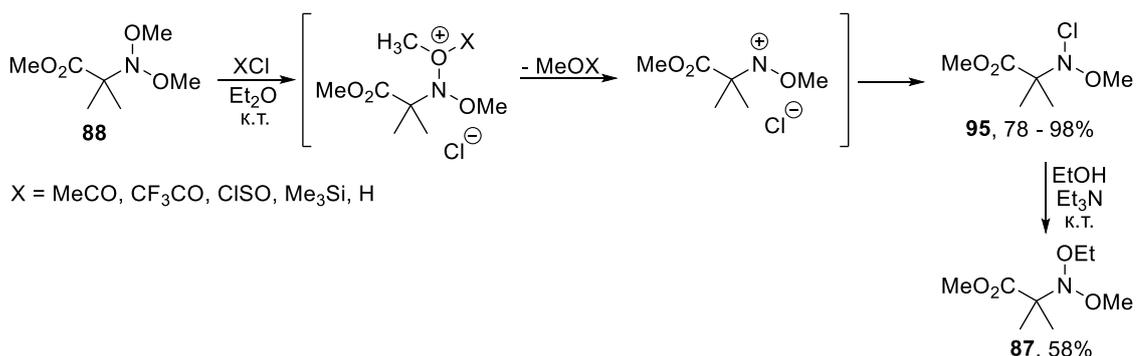
N-OTBS-замещенные нитрозоацетали также чувствительны к кислоте.³¹ Даже очень разбавленные растворы TFA в MeOH или EtOH вызывают превращение **93** в продукты **94** путем присоединения растворителя к промежуточному *N*-оксинитрениевому катиону **F** (Схема 2.2.4).²⁹

Схема 2.2.4



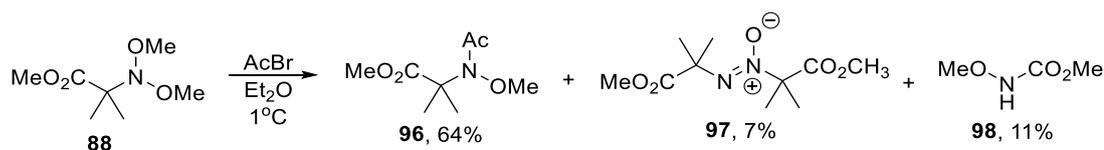
Известны примеры замещения *N*-алкокси-группы на хлор. Так, нитрозоацеталь **88** под действием соляной кислоты, а также ацилхлоридов или TMSCl в эфире образует *N*-хлор-*N*-метоксиамин **95** (Схема 2.2.5).^{69, 73} Этаноллиз хлорида **95** дает нитрозоацеталь **87**.

Схема 2.2.5



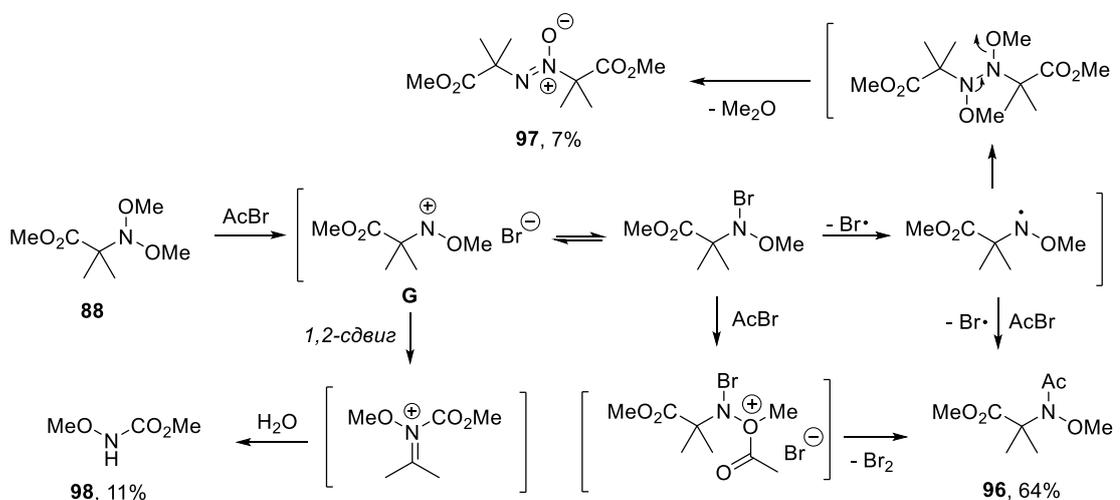
В свою очередь, реакция ациклического *N,N*-диалкоксиамина **88** с ацетилбромидом протекает иным образом. Вместо ожидаемых продуктов замещения образуется *N*-метоксиацетамид **96**, азокси-соединение **97** и *N*-метоксиуретан **98** (Схема 2.2.6).^{69, 73}

Схема 2.2.6



В этом случае выходы **96** и **97** зависят от количества используемого MeCOBr. При использовании избытка MeCOBr основным продуктом является **96**, а при соотношении 1:1 основным продуктом является **97**. Это связано с тем, что **96** и **97** образуются в результате последовательности радикальных реакций, запускаемой гомолизом связи N-Br в промежуточном *N*-бром-*N*-метоксиамине. Радикал, образующийся из последнего, димеризуется с образованием азокси-соединения **97**, либо реагирует с избытком ацетилбромид, давая на выходе **96**. В свою очередь, *N*-метоксиуретан **98** является конечным продуктом 1,2-перегруппировок *N*-оксинитрениевого катиона **G** (Схема 2.2.7).⁷³

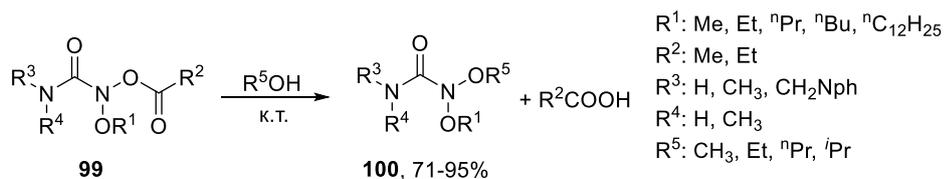
Схема 2.2.7



Реакция замещения в нитрозоацеталях, содержащих хорошую уходящую группу, может протекать не только под действием кислоты, но и путём алкоголиза под действием первичных спиртов.

Так, алкоголиз *N*-ацилокси-*N*-алкоксимочевин **99** первичными спиртами (метанол, этанол, *n*-пропанол) при комнатной температуре селективно дает соответствующие *N,N*-диалкоксимочевины **100** (Схема 2.2.8). Вторым продуктом в данных реакциях является соответствующая карбоновая кислота.⁷⁴

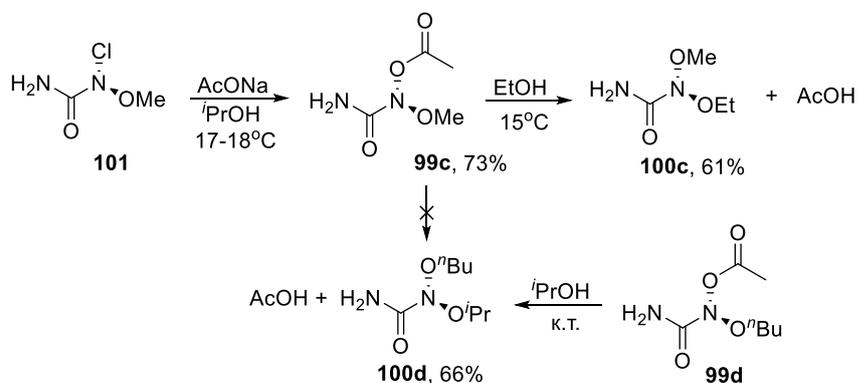
Схема 2.2.8



Алкоголиз *N*-ацилокси-*N*-алкоксимочевины изопропанолом в стандартных условиях требует более длительного времени. Например, 71-75%-ая конверсия в реакциях *N*-ацетокси-*N*-*n*-пропокси-*N'*,*N'*-дизамещенных мочевины **99a** и **99b** с изопропанолом с образованием *N*-изопропокси-*N*-*n*-пропокси-*N'*,*N'*-дизамещенных мочевины **100a** и **100b** достигается за 22 дня (выходы 71% и 75%), а полная конверсия – только через 51 день (выход 92%). Кипячение с обратным холодильником помогает сократить время полного превращения соединения **99a** в пропан-2-оле до 5 часов, однако, продукт **100a** в этом случае образуется с гораздо более низким выходом 25%. Интересно отметить, что при хранении в *трет*-бутиловом спирте в течение 70 ч *N*-ацетокси-*N*-*n*-пропоксимочевина **99a** не претерпевает замещения.⁷⁵

В свою очередь, *N*-ацетокси-*N*-метоксимочевина **99c** устойчива к изопропанолу при комнатной температуре (Схема 2.2.9), однако при взаимодействии с этанолом дает *N*-этокси-*N*-метоксимочевину **100c**. В то же время *N*-ацетокси-*N*-бутоксимочевина **99d** подвергается изопропанолу при комнатной температуре с образованием *N*-бутокси-*N*-изопропоксимочевины **100d**.

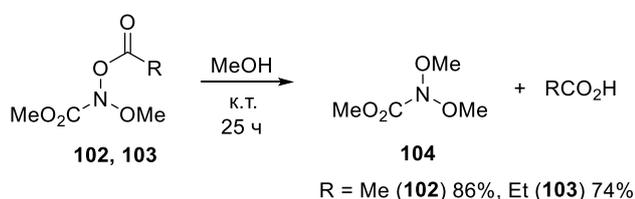
Схема 2.2.9



Авторы предполагают, что в *N*-ацетокси-*N*-бутоксимочевине **99d** атом азота геминальной системы O-N-O имеет большую степень пирамидальности по сравнению с атомом азота в *N*-ацетокси-*N*-метоксимочевине **99c**. Это вызывает более сильную дестабилизацию связи N-OAc и, соответственно, бóльшую скорость изопропанолиза.

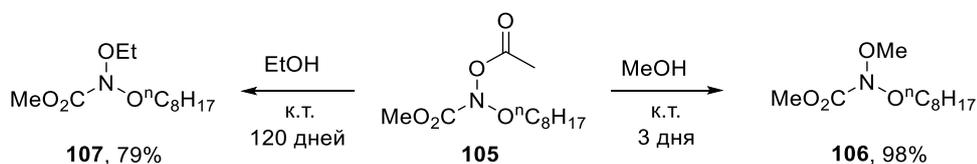
Алкоголиз *N*-ацилокси-*N*-алкоксикарбаматов также проходит с замещением *N*-ацилокси-группы в отсутствие кислоты[†]. Так, метил-*N*-ацилокси-*N*-метоксикарбаматы **102** и **103** легко реагируют с метанолом с образованием метил-*N,N*-диметоксикарбамата **104** с хорошими выходами. (Схема 2.2.10).⁷⁴

Схема 2.2.10



Метил-*N*-ацетокси-*N*-*n*-октилоксикарбамат **105** превращается в соответствующие *N*-алкокси-*N*-*n*-октилоксикарбаматы **106** и **107** при взаимодействии с метанолом в течение 3 дней (20°C), а с этанолом – за 120 дней (Схема 2.2.11).⁷⁴

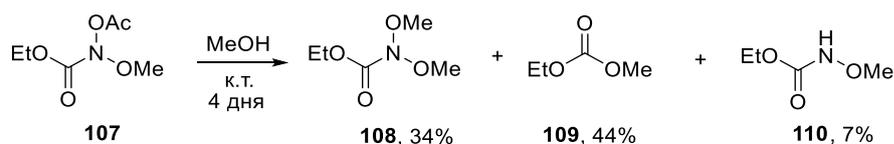
Схема 2.2.11



Несколько отличается результат метанолиза этил-*N*-ацетокси-*N*-метоксикарбамата **107**: помимо этил *N,N*-диметоксикарбамата **108** образуются метилэтилкарбонат **109** и этил *N*-метоксикарбамат **110** (Схема 2.2.12).⁷⁴

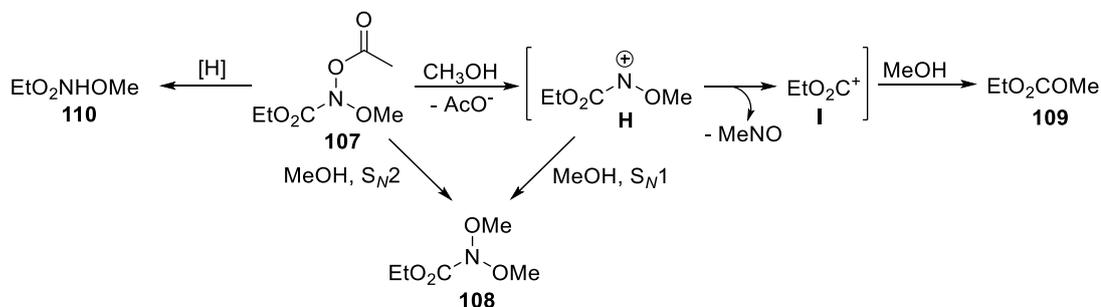
[†] Нельзя исключить, что процесс катализируется выделяющейся карбоновой кислотой

Схема 2.2.12



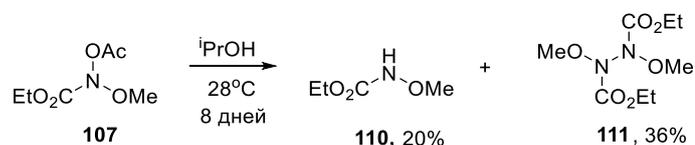
Данный экспериментальный факт можно объяснить тем, что нуклеофильное замещение у атома азота с образованием *N,N*-диметоксиуретана **108** может происходить как по механизму S_N2 , так и S_N1 . Во втором случае промежуточный *N*-оксинитрениевый катион **Н** отщепляет этоксикарбонильный катион **I**, который реагирует с метанолом (Схема 2.2.13).

Схема 2.2.13



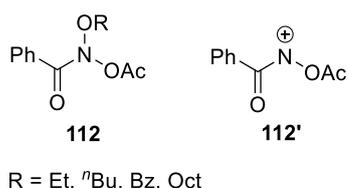
При хранении соединения **107** в пропан-2-оле образуется уретан **110** и гидразид **111** (Схема 2.2.14).⁷⁴ В то же время, с *трет*-бутиловым спиртом этил-*N*-ацетокси-*N*-метоксикарбамат **107** не реагирует.

Схема 2.2.14



Поведение *O*-алкил-*N*-ацетоксибензогидроксаматов в водной среде с $\text{pH} < 7$ интересно с точки зрения изучения их мутагенного влияния на организм человека. Авторы^{76, 77} исследовали сольволитическое поведение этих соединений, чтобы установить, происходит ли мутагенез в следствие действия непосредственно соединений **112** или же в процесс вовлечены *N*-алкокси-*N*-бензоилнитрениевые катионы **112'** (Схема 2.2.15).

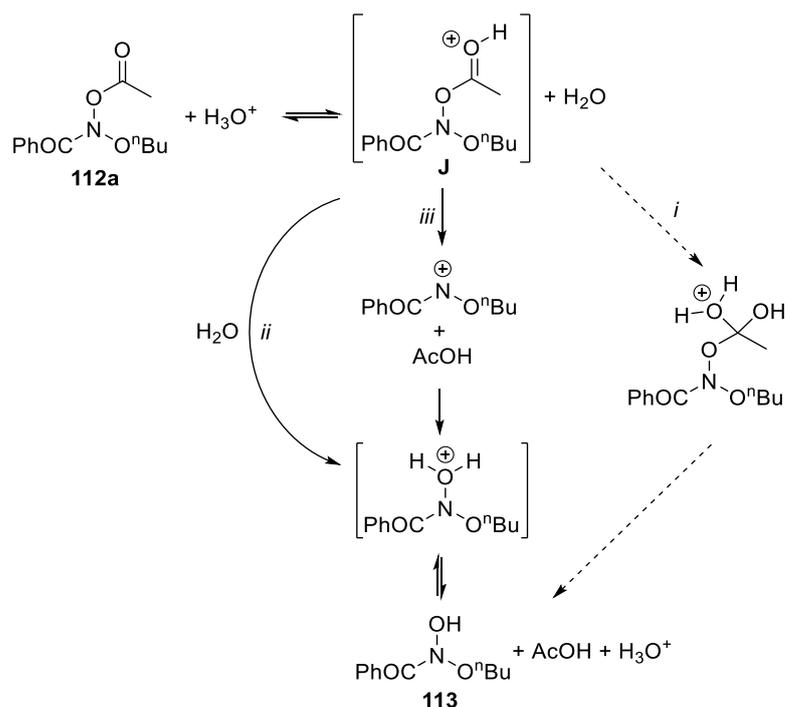
Схема 2.2.15



Оказалось, что при добавлении раствора серной кислоты в D₂O реакция подчиняется псевдо-мономолекулярной кинетике, соответствующей быстрому обратимому протонированию с последующим медленным разложением до уксусной кислоты и продуктов замещения бензилокси-группы.

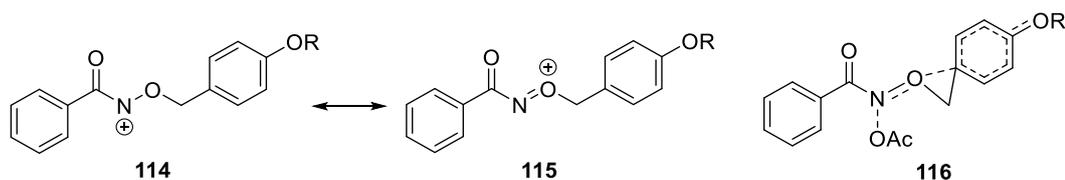
Схема 2.2.16 демонстрирует три возможных механизма гидролиза. Первый (путь *i*) представляет собой катализируемый кислотой гидролиз сложного эфира, при котором скорость определяет присоединение растворителя (H₂O) к протонированному по карбонильной группе интермедиату **J**. Второй (Путь *ii*) - это процесс, включающий нуклеофильную атаку молекулы воды на атом азота в интермедиате **J**. Путь *iii* схож с механизмом S_N1, обычно реализующимся при катализируемом кислотой гидролизе третичных алкиловых эфиров.⁷⁸

Схема 2.2.16



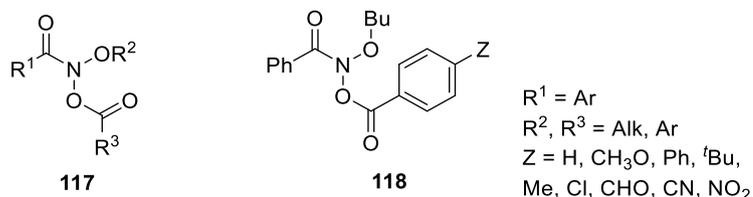
Обратная зависимость скоростей сольволиза от кинетического изотопного эффекта растворителя и данные констант скорости указывают на переходное состояние с существенным алкоксинитрен-ионным характером (Путь *iii*). Поэтому логично ожидать, что природа алкокси-группы на азоте должна оказывать существенное влияние на скорость сольволиза. Так, бензилоксильные заместители при атоме азота, содержащие электронодонорные группы в ароматическом кольце вызывают увеличение скорости, в то время как электроноакцепторные заместители оказывают противоположное действие. Эта корреляция согласуется с переходным состоянием, которое, в дополнение к нитренионовому характеру **114**, также является по сути ионом оксония **115** (Схема 2.2.17). Интересно, что *para*-метокси и фенокси-группы являются сильно активирующими даже в отсутствие прямого сопряжения с оксоний-нитреновым центром, которое, вероятно, может осуществляться через неклассические структуры, такие как **116**.⁷⁹

Схема 2.2.17



Объемные R^1 и R^2 замедляют реакцию, а стерические эффекты ацилоксильной группы (R^3 в **117**) не оказывают существенного влияния на ход реакции. Константы скорости реакции сольволиза субстратов **118** обратно коррелируют с pK_A уходящей карбоновой кислоты (Рисунок 2.2.1).^{76, 80}

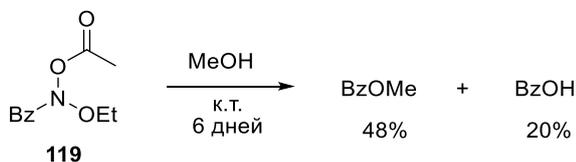
Рисунок 2.2.1



В отсутствие кислоты метанолиз протекает иным образом. Так, при взаимодействии *N*-ацетокси-*N*-этоксibenзамида **119** с метанолом вообще не наблюдается продуктов нуклеофильного замещения у атома азота, в результате

этой реакции образуются только метилбензоат и бензойная кислота (Схема 2.2.18).⁷⁴

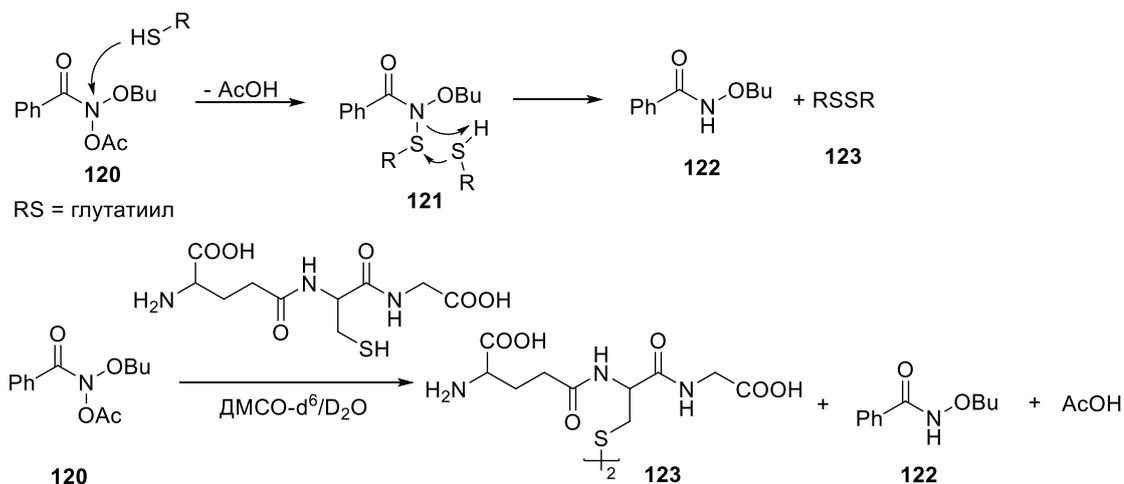
Схема 2.2.18



Из данных примеров можно заключить, что алкоголиз *N*-ацилокси-*N*-алкоксисоединений может включать не только нуклеофильное замещение у атома азота, но и окислительно-восстановительные процессы и элиминирование. То или иное направление реакции зависит от заместителей у атома азота в нитрозоацеталях и природы реагента.

Нитрозоацеталя типа **120** легко вступают в реакцию замещения ацилокси-группы с тиолами. Так, *N*-Ацилоксиалкоксиамиды **120** легко реагируют с глутатионом и метиловыми и этиловыми эфирами цистеина. Образующиеся на первой стадии *N*-тиоацеталя **121** реагируют со второй молекулой тиола с образованием S-S-связи и восстановлением атома азота (Схема 2.2.19).⁷⁶

Схема 2.2.19



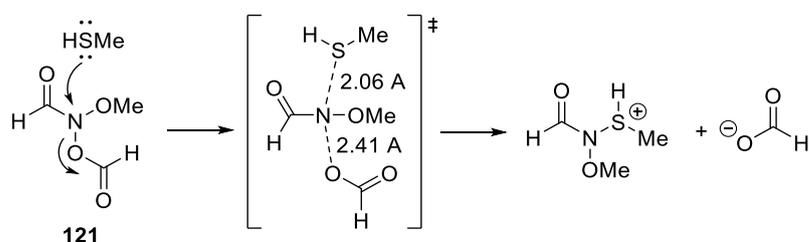
Образование уксусной кислоты и сложного эфира гидроксамовой кислоты в реакции не оказывает заметного каталитического или ингибирующего влияния на

скорость реакции. Важно, что данные процессы протекают практически количественно.

N-Ацилокси-*N*-алкоксиамиды реагируют по аналогичной схеме и с другими природными тиолами, в частности, цистеином, *N*-ацетилцистеином и L-цистеинами в виде гидрохлоридов.⁷⁶

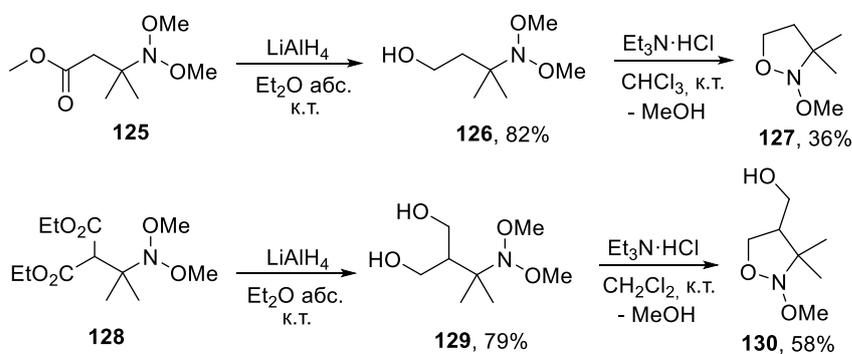
Замещение формиата тиолом происходит путем классического S_N2 процесса (Схема 2.2.20). С помощью квантово-химических расчетов на уровне B3LYP/6-31G(d) выявлено, что в переходном состоянии реализуется значительное разделение зарядов.⁷⁶

Схема 2.2.20



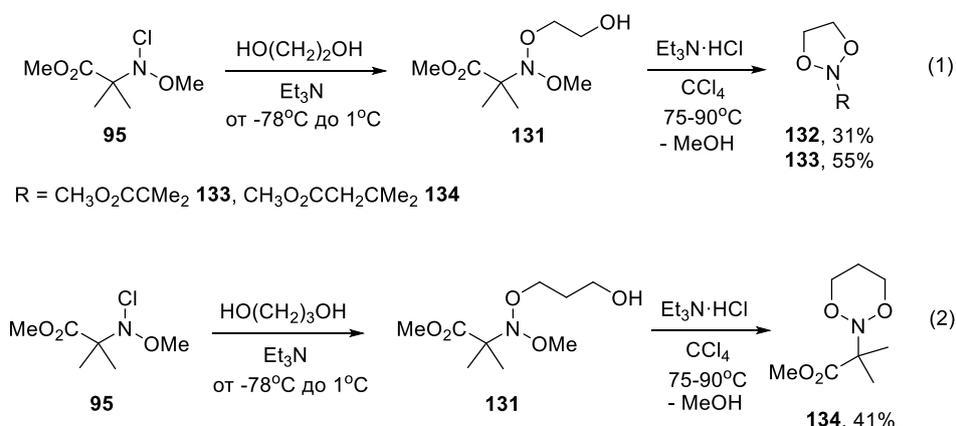
Известны примеры внутримолекулярного нуклеофильного замещения *N*-окси-группы в нитрозоацеталях. Так, обработка нитрозоацеталей **126** и **129** хлоридом триэтиламмония приводит к образованию соответствующих *N*-алкоксиизоксазолидинов **127** и **130** (Схема 2.2.21).⁶⁹

Схема 2.2.21



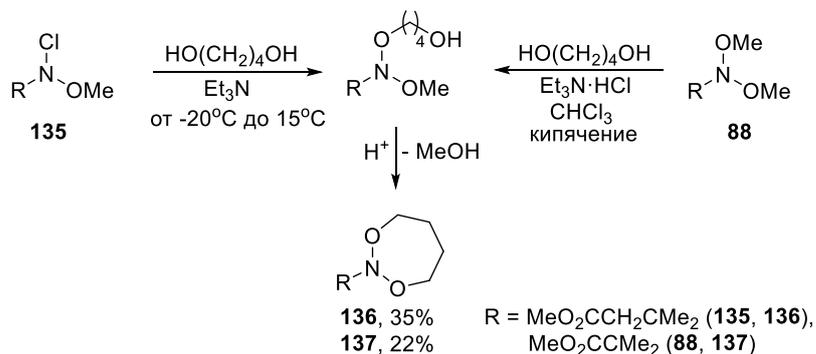
Интересным применением кислотно-катализируемого замещения алкокси- групп в нитрозоацеталей является синтез гетероциклов с эндоциклическим фрагментом O-N-O (1,3,2-диоксазолидины, 1,3,2-диоксазины и др.), представляющих интерес в качестве стабилизаторов цвета. Общим методом их синтеза является внутримолекулярная кислотно-катализируемая циклизация нитрозоацеталей, несущих на атоме азота гидроксиалкоксильную группу (Схема 2.2.22).⁶⁹

Схема 2.2.22



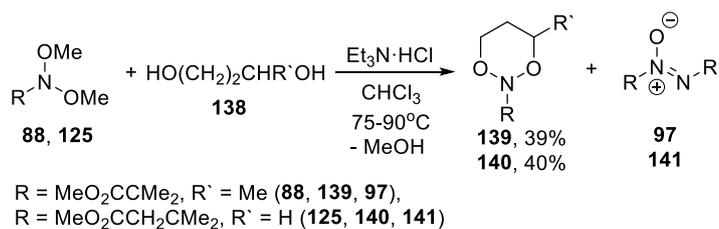
Данный метод может эффективно использоваться для получения семичленных пергидро-1,3,2-диоксазепинов **136-137** (Схема 2.2.23).⁸¹

Схема 2.2.23



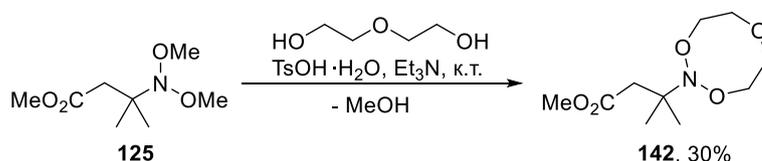
Синтез O-N-O-гетероциклов может быть осуществлен по схеме *one-pot* с помощью катализируемой протонными кислотами «переэтерификации» трет-алкилдиалкоксиаминов под действием 1,2-, 1,3- и 1,4-гликолей (Схема 2.2.24).⁶⁹

Схема 2.2.24



Также к желаемому результату, а именно образованию 2-замещенного пергидро-1,3,6,2-триоксазочина **142**, приводит реакция **125** с диэтиленгликолем (Схема 2.2.25). В случае три- и тетраэтиленгликолей в этих условиях образуются сложные смеси, из которых не удаётся выделить целевые продукты.⁸²

Схема 2.2.25

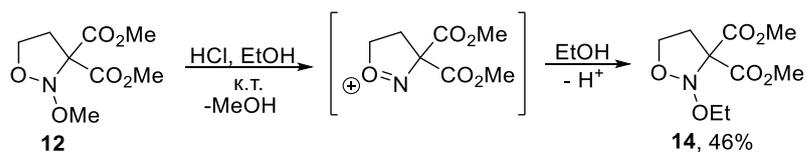


Пергидротриоксазочин **142** является термически стабильным. Неэквивалентность геминальных протонов в кольце указывает на высокую пирамидальную стабильность атома азота, характерную для диалкоксиаминов.⁸³

2.2.2. Реакции замещения N-окси-группы в циклических нитрозоацеталях

Реакции замещения N-окси-групп могут протекать и в нитрозоацеталях циклической структуры. Так, под действием EtOH в присутствии кислотных катализаторов [Dowex, HCl] в нитрозоацетале **12** происходит замещение метокси-группы у атома азота с образованием N-этоксипроизводного **14** (Схема 2.2.26).³⁵

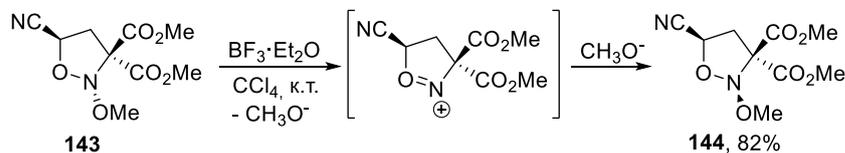
Схема 2.2.26



Другим примером может служить изомеризация **143** под действием $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ в CCl_4 или CH_2Cl_2 при 20°C , приводящая к образованию **144** (Схема 2.2.27). В свою

очередь, продукт **144** не претерпевает никаких изменений в тех же условиях даже в течение недели.³⁵

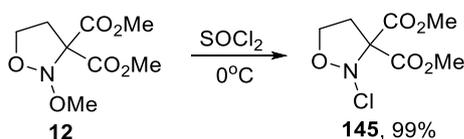
Схема 2.2.27



Большая стабильность *цис*-изомера **144** по сравнению с *транс*-**143** связана с наличием O...CN взаимодействия между кислородом метоксильного заместителя и нитрильной группой, подтвержденным данными рентгеноструктурного анализа **144**.

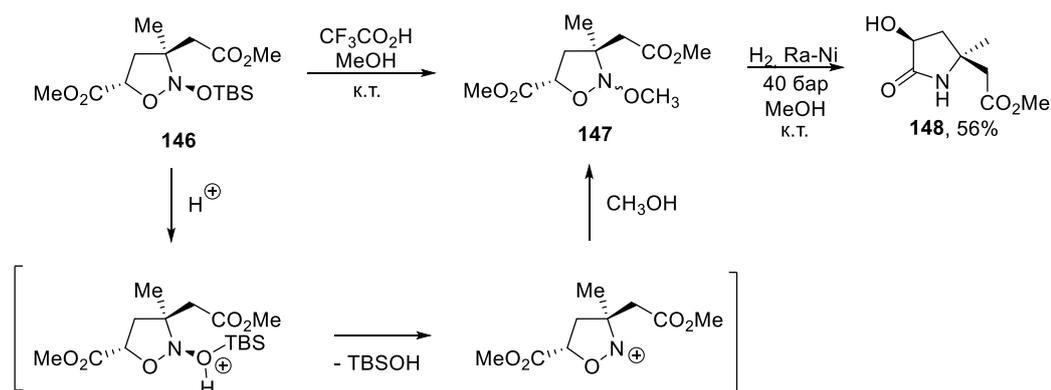
Аналогично ациклическим нитрозоацеталам, замещение одной из алкокси-групп изоксазолидинов возможно не только на другую алкокси-группу, но и на хлор. Так, продуктом взаимодействия *N*-метоксиизоксазолидина **12** с тионилхлоридом является *N*-хлоризоксазолидин **145** (Схема 2.2.28).^{84, 85}

Схема 2.2.28



Интересными представителями циклических нитрозоацеталей являются соединения типа **146**, содержащие фрагмент CH₂CO₂Me у атома С-3, поскольку они могут рассматриваться как предшественники синтетических β-аминокислот. Так, одной из стадий направленного синтеза пирролидона **148** является замещение в *транс*-**146** объёмной группы TBSO, препятствующей дальнейшим превращениям, на стерически не загруженную MeO-группу в результате метанолиза в присутствии трифторуксусной кислоты. Изоксазолидин **147** образуется в виде смеси диастереоизомеров, которые отличаются конфигурацией стереоцентра у атома азота, при этом конфигурация остальных стереоцентров остается неизменной (Схема 2.2.29).⁸⁶

Схема 2.2.29



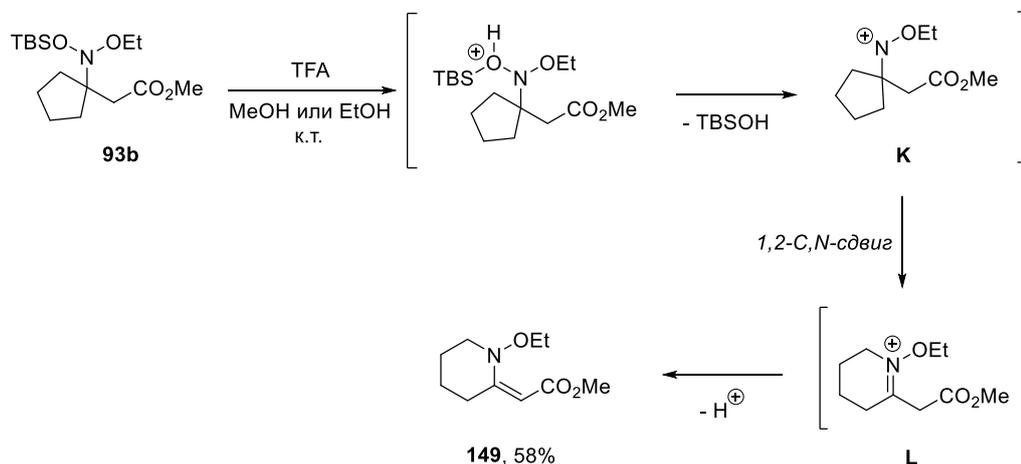
2.3. Перегруппировки нитрозоацеталей в кислых условиях

2.3.1. Перегруппировки ациклических нитрозоацеталей

В условиях кислотного катализа и отсутствия нуклеофильных и восстановительных реагентов нитрозоацетали претерпевают 1,2-перегруппировки с миграцией α -группы к атому азота. Авторы⁷³ предполагают, что подобные реакции протекают через образование ионного интермедиата – *N*-оксинитрениевого катиона.

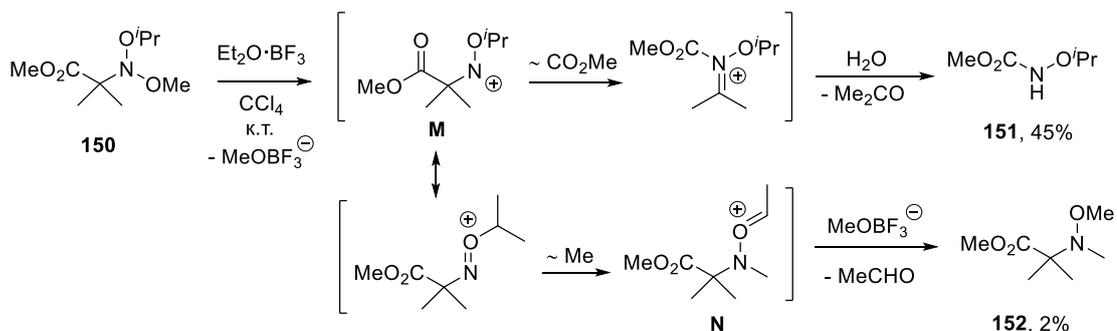
Так, обработка нитрозоацетала **93b** трифторуксусной кислотой (TFA) вызывает отщепление силанола с образованием продукта **149** с расширением цикла (Схема 2.3.1). Процесс включает генерирование *N*-оксинитрениевого катиона **К**, 1,2-миграцию алкильной группы от атома углерода к азоту и отщепление протона.²⁹

Схема 2.3.1



Перегруппировки нитрозоацеталей **150** происходят и при действии кислот Льюиса, например, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.⁶⁹ Так, в результате взаимодействия нитрозоацетала **150** с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ образуется смесь **151** и **152** с выходами 45 % и 2 % соответственно (Схема 2.3.2).

Схема 2.3.2

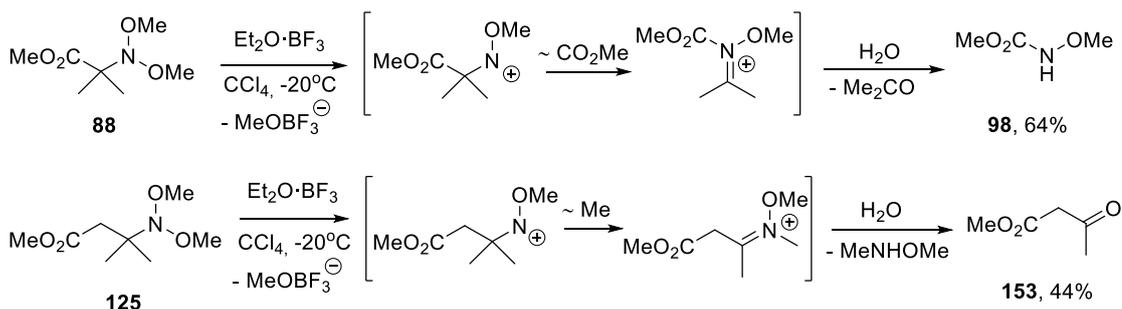


N-изопропоксиуретилан **151** является продуктом 1,2-перегруппировки *N*-оксинитрениевого катиона **M**, в ходе которой происходит миграция группы CO_2Me к атому азота. В свою очередь, образование алкоксиамина **152** можно объяснить последовательностью 1,3-перегруппировки, результатом которой является сдвиг метильной группы изопропильного фрагмента, и замещения молекулы ацетальдегида метилат-ионом. Движущей силой этой изомеризации, по-видимому, является генерация более стабильного иона оксония **N**.

Следует отметить селективность отщепления $-\text{OMe}$ от фрагмента $-\text{N}(\text{O}^i\text{Pr})\text{OMe}$ в **150**. Вероятно, что на этой стадии реакция протекает с образованием более стабильного *N*-оксинитрениевого катиона. Определенную роль может также играть стерическое затруднение образования комплекса между $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и атомом O изопропокси-группы. Соотношение между продуктами **151** и **152** показывает преобладание 1,2- над 1,3-миграцией.

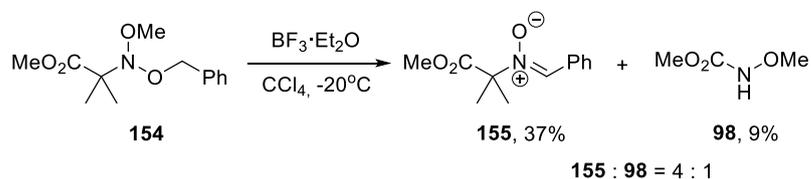
В отсутствие нуклеофильных реагентов под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ нитрозоацетали **88** и **125** претерпевают 1,2-перегруппировку с миграцией группы CO_2Me или Me к атому азота, соответственно (Схема 2.3.3).⁶⁹ Использование метилтрифлата в качестве кислоты Льюиса в реакции с нитрозоацеталем **88** ведет к аналогичному результату. При этом, образование продукта **98** показывает, что в этой реакции миграционная способность группы MeO_2C выше, чем метила.^{72, 73}

Схема 2.3.3



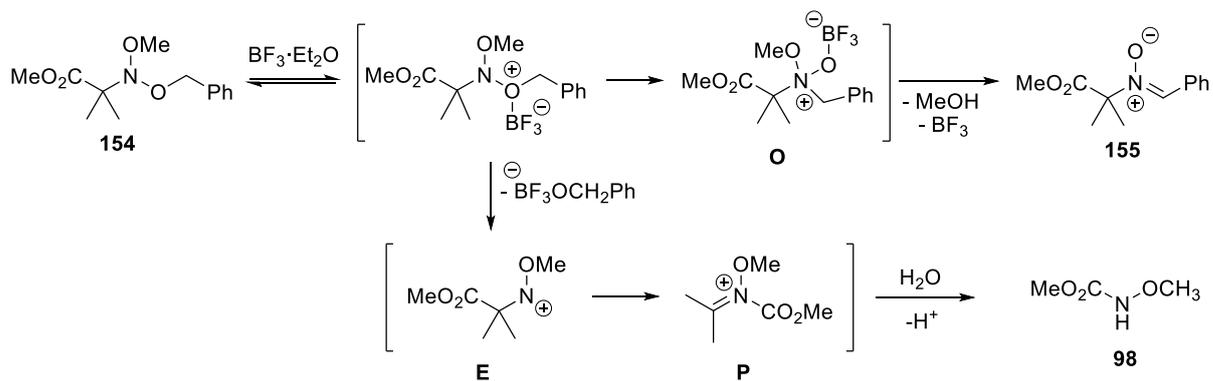
В свою очередь, из соединения **154** под действием $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ образуется нитрон **155** и метоксикарбамат **98** в соотношении 4:1 (Схема 2.3.4).⁸⁷

Схема 2.3.4



Это превращение, по-видимому, включает изомеризацию нитрозоацетала **154** в *N*-оксид алкоксиамина **O** под действием $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Схема 2.3.5). Известно, что соединения последнего типа нестабильны и подвержены фрагментации до нитронов **155**.^{87, 88}

Схема 2.3.5

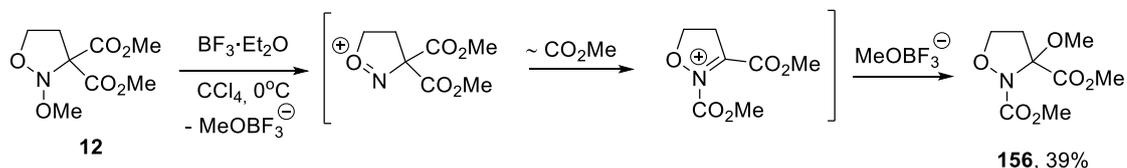


2.3.2. Перегруппировки циклических нитрозоацеталей

Катионные перегруппировки происходят и в случае циклических *N*-алкоксиизоксазолидинов. К примеру, при обработке изоксазолидина **12** $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ в

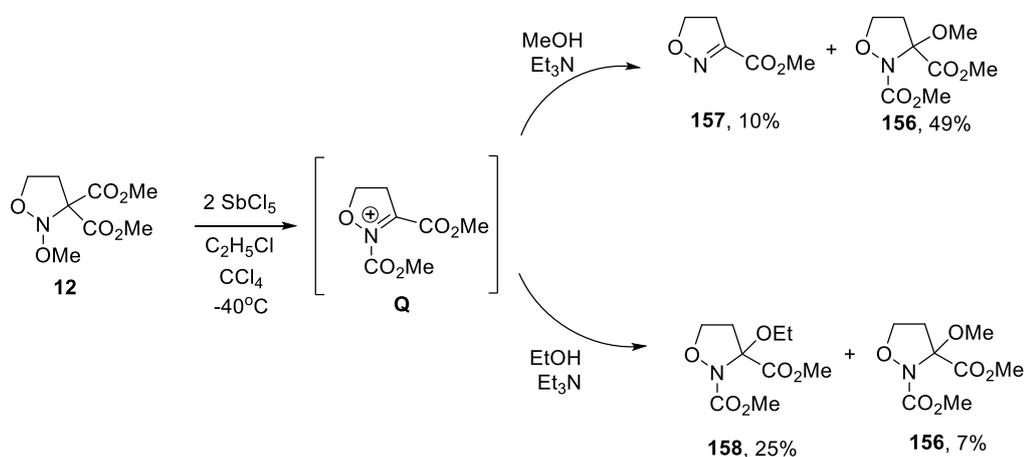
отсутствие нуклеофильных реагентов образуется продукт 1,2-перегруппировки **156** с миграцией группы MeO_2C к атому азота (Схема 2.3.6).^{35, 89}

Схема 2.3.6



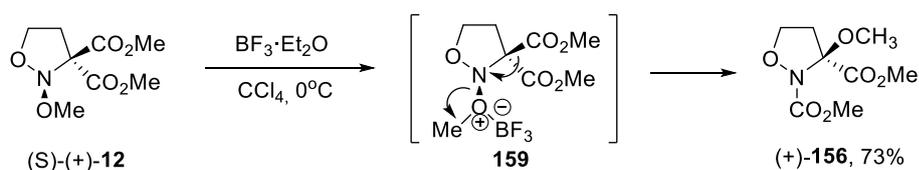
Похожий результат был получен при действии на нитрозоацеталь **12** SbCl_5 с последующим метанолизом или этанолизом реакционной смеси (Схема 2.3.7).⁹⁰

Схема 2.3.7



1,2-Сдвиг в нитрозоацеталах под действием кислот Льюиса может происходить как через образование *N*-оксинитрениевых катионов, так и по синхронному механизму одновременно с разрывом связи N-O. В пользу второго механизма свидетельствует невозможность выделения катионов **Q**, а также практически полное сохранение оптической чистоты при перегруппировке оптически активного изоксазолидина (*S*)-(+)-**12** (Схема 2.3.8).⁹⁰

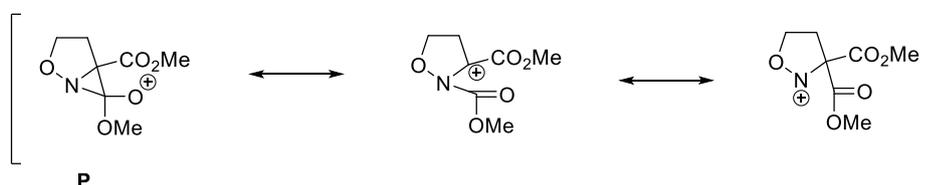
Схема 2.3.8



Геометрические требования в отношении согласованной миграции 1,2-карбонила заключаются в следующем:⁹¹ 1) антиперипланарное расположение мигрирующей группы относительно связи с уходящей группой; 2) атомная p-орбиталь карбонильного атома углерода в π -системе двойной связи должна быть параллельна C-C-связи, вдоль которой происходит миграция. Изоксазолидин **12** полностью удовлетворяет этим требованиям, поскольку он существует в форме аксиального аномера,^{35, 92} геометрия которого благоприятна для согласованного 1,2-сдвига группы *транс*-MeO₂C (относительно заместителя у атома азота).⁹⁰

Альтернативным объяснением высокой стереоселективности перегруппировки **12** в **156** является образование в качестве интермедиата циклического оксениевого иона **P** под действием BF₃·Et₂O (Схема 2.3.9). Строение этого катиона может быть описано каноническими структурами, представленными на Схеме 2.3.9. Стереоспецифическое раскрытие трехчленного кольца этого иона под действием аниона BF₃OMe⁻, присутствующего в реакционной смеси, приводит к конечному продукту.

Схема 2.3.9



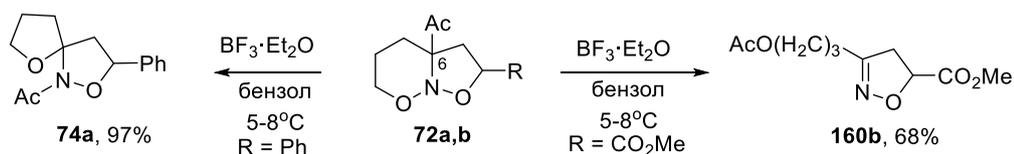
2.3.3. Перегруппировки бициклических нитрозоацеталей

Бициклические диалкоксиямины, 6,8-дизамещенные 2,9-диокса-1-азабицикло[4.3.0]-нонаны, при взаимодействии с BF₃·Et₂O подвергаются различным перегруппировкам, причем, направление реакции зависит от природы и пространственного расположения заместителей.^{63, 64}

Обнаружено, что если в нитрозоацетале **72** заместитель в 6-м положении является ацетилем, происходит сужение шестичленного цикла, сопровождающееся миграцией ацетильной группы к атому азота. Так, соединение **72a** (R=Ph) перегруппируется с миграцией ацетильной группы, при этом продуктами является

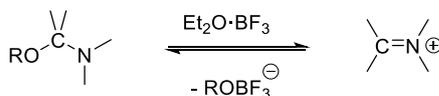
диастереомерная смесь производных спиро-(изоксазолидин-3,2')-тетрагидрофурана **74a** (Схема 2.3.10). С другой стороны, соединение **72b** (R=CO₂Me) дает изоксазолин **160b** с отщеплением ацетильной группы (подобные реакции были подробно рассмотрены в Главе 1).^{63, 64}

Схема 2.3.10



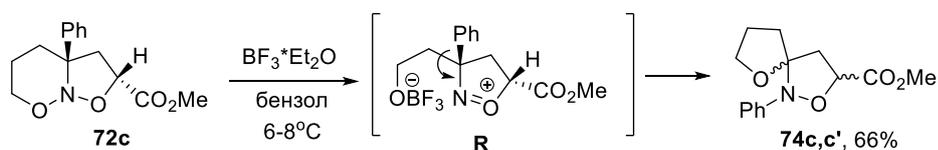
Можно предположить, что кажущийся несинхронный характер перегруппировки в случае **72a** обусловлен последующей эпимеризацией центра C-3 изоксазолидинового кольца в результате катализируемой $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ реакции обратимого отщепления-присоединения (Схема 2.3.11).

Схема 2.3.11



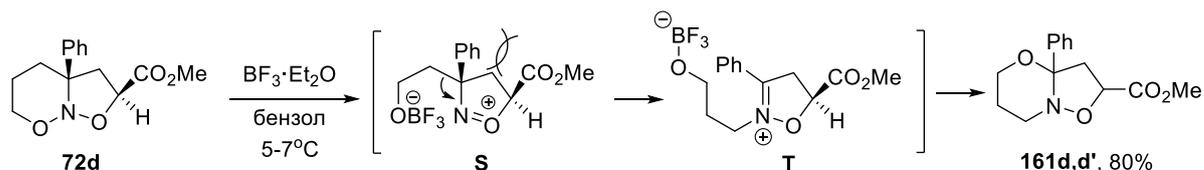
Реакция $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с *транс*-**72c** и *цис*-**72d** приводит к различным продуктам.⁹³ Так, реакция с нитрозоацеталем **72c** приводит к смеси двух стереоизомеров производного спиро-(изоксазолидин-3,2'-тетрагидрофурана) **74c,c'** (Схема 2.3.12). Данное превращение протекает через образование моноциклического интермедиата **R** и миграцию фенильной группы к атому азота. Дальнейшая атака алкоксида по плоскому катионному фрагменту приводит к диастереомерной смеси спироциклов **74c,c'**.

Схема 2.3.12



Изомерный нитрозоацеталь **72d** ведет себя иным образом – вследствие стерических препятствий, создаваемых *цис*-расположенной сложноэфирной группой, миграция фенила становится невозможной (Схема 2.3.13). Как следствие этого, происходит 1,2-сдвиг алкильной группы, приводящий к иминиевому катиону **T**. Дальнейшая циклизация дает смесь бициклических продуктов **161d,d'**.

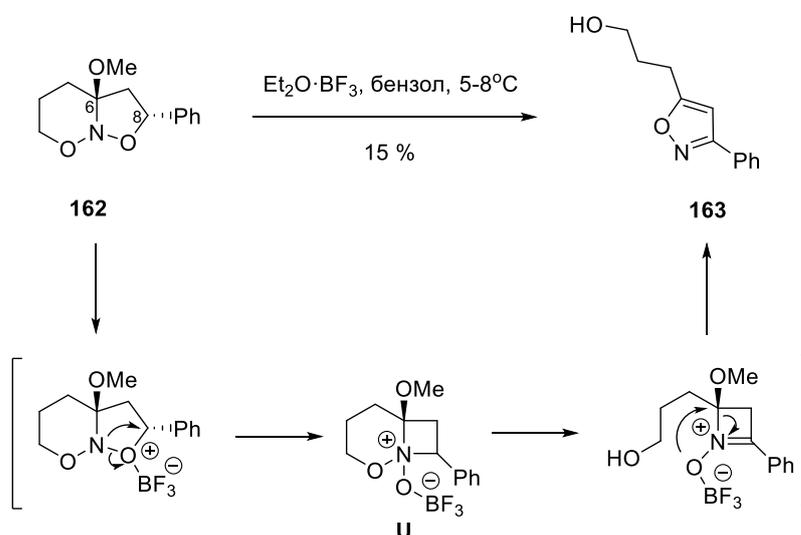
Схема 2.3.13



Как видно из этих примеров, показанных на Схемах 2.3.12 и 2.3.13, взаимное расположение заместителей может оказывать решающее влияние на направление реакции $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с 6, 8-дизамещенными 2-9-диокса-1-азабицикло [4.3.0] нонанами.

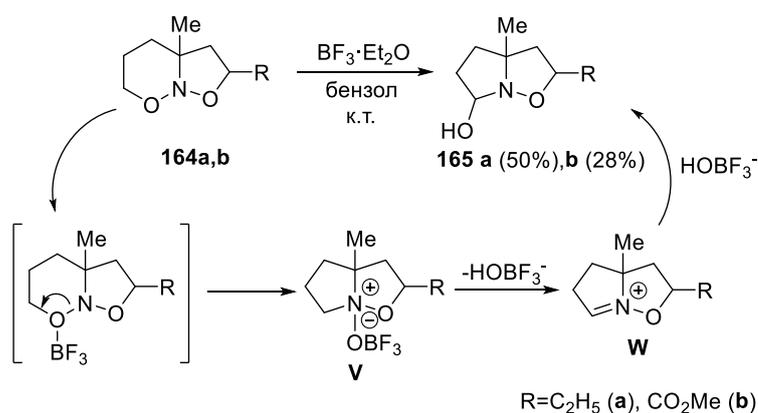
Необычную перегруппировку с сужением пятичленного цикла претерпевают б-окси-замещенный бициклический нитрозоацеталь **162** под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Схема 2.3.14).⁹³ Хотя механизм этой реакции авторами не изучался, можно предположить, что он включает BF_3 -прототируемое сужение изоксазолидинового цикла в четырехчленный нитрон **U** и перегруппировку последнего в изоксазол с отщеплением метанола.

Схема 2.3.14



Реакция производных 1,7-диокса-8-азабицикло[4,3,0]нонана **164a,b** с эквимолярным количеством эфирата трифторида бора в абсолютном бензоле протекает с сужением шестичленного цикла и образованием производных 6-гидрокси-1-окса-7-азабицикло[3,3]октана (Схема 2.3.15).⁹⁴ Реакция не является каталитической, поскольку выходы **165a,b** пропорционально уменьшаются при уменьшении количества $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

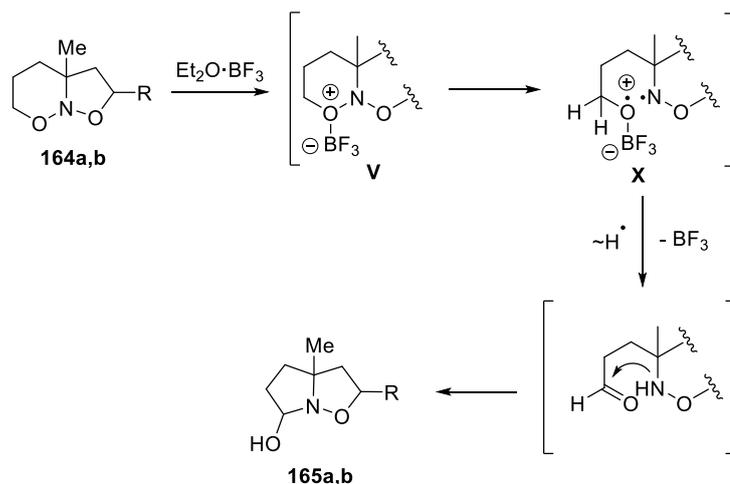
Схема 2.3.15



Механизм реакции включает комплексообразование исходного соединения с эфиратом трехфтористого бора, сужение 1,2-оксазинового цикла с получением *N*-оксида бициклического *N*-алкоксиамина **V**, дальнейшее элиминирование от которого гидроксильной группы приводит к катионному интермедиату **W**. Присоединение гидроксильной группы по двойной C=N связи в итоге дает финальный продукт **165a,b**.

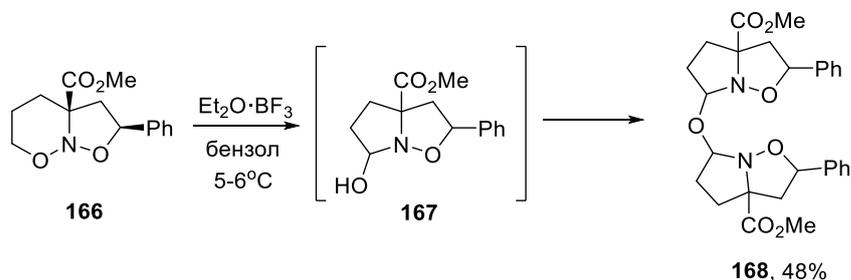
Альтернативный редокс-механизм включает катализируемый BF_3 гомолиз N-O связи шестичленного цикла с образованием алкоксиаминоильного радикала **X**, внутримолекулярный перенос атома водорода и циклизацию (Схема 2.3.16).⁹⁰

Схема 2.3.16



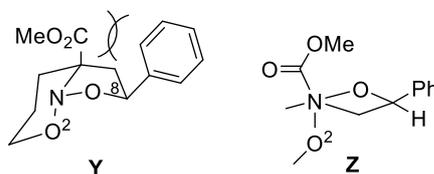
В результате реакции $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ с **166** вместо ожидаемого соединения **167** выделяют соединение **168**, которое, очевидно, образуется в результате отщепления воды от двух молекул промежуточно образованного производного 8-гидрокси-2-окса-1-азабицикло[3.3.0]октана **167** (Схема 2.3.17).⁹³

Схема 2.3.17



Интересно отметить, что для **166** в этих условиях не протекает 1,2-сдвиг карбоксильной группы (сравн. со Схемой 2.3.16). Вероятно, в этом случае не достигается конформация, благоприятная для 1,2-миграции из-за стерического отталкивания между CO_2Me -группой и расположенным в *цис*-положении к ней фенильным заместителем при С(8) (Рисунок 2.3.1).

Рисунок 2.3.1

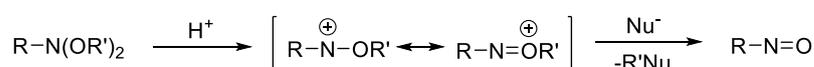


2.4. Расщепление нитрозоацеталей до нитрозосоединений

2.4.1. Реакции с образованием стабильных нитрозосоединений и их димеров

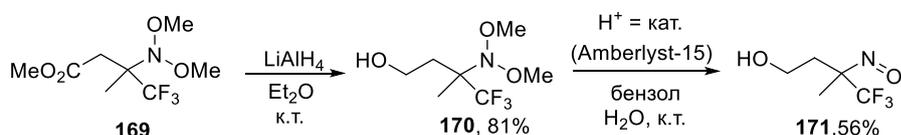
N,N-диалкокси-*N*-трет-алкиламины под действием кислот способны давать нитрозосоединения, образующиеся в результате деалкилирования промежуточного *N*-оксинитрениевого катиона (Схема 2.4.1).⁷² Образование нитрозосоединений может происходить, например, при кислотнo-катализируемом алкоголизе⁶⁹ или гидролизе⁹⁵ диалкоксиаминов.⁸⁷

Схема 2.4.1



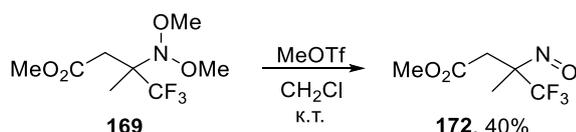
Так, при кислотном гидролизе нитрозоацетала **170**, образуется нитрозоспирт **171**, который представляет собой жидкость интенсивно синего цвета, находящуюся в мономерной форме (Схема 2.4.2).⁹⁵

Схема 2.4.2



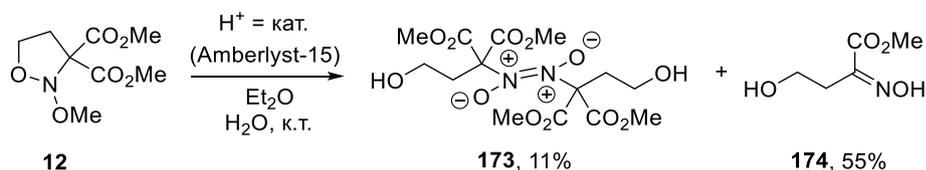
Основным продуктом реакции нитрозоацетала **169** с метилтрифлатом является нитрозосоединение **172** (Схема 2.4.3).⁸⁷ Важно отметить, что 1,2-перегруппировка **169** в этом случае не происходит, поскольку CF_3 -группа не способна претерпевать 1,2-сдвиг. Кроме того, она препятствует миграции алкильной группы к атому N из-за дестабилизации генерирующегося впоследствии карбокатиона.

Схема 2.4.3



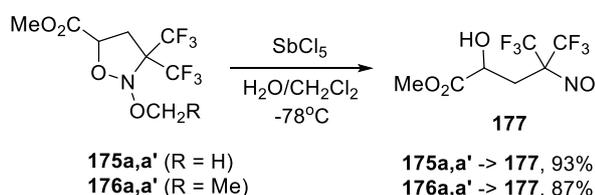
Катализируемый кислотой гидролиз изоксазолидина **12** дает кристаллический димер желаемого нитрозоспирта **173**. Однако его выход составляет всего 11% из-за декарбоксилирования с образованием оксима **174** (Схема 2.4.4).⁹⁵

Схема 2.4.4



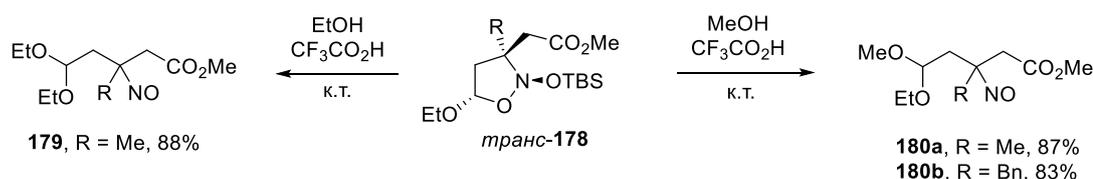
В случае замены карбоксильных групп на CF_3 -группы удается направить реакцию в сторону образования нитрозосоединения как основного продукта. В частности, так становится возможным синтезировать нитрозоспирт **177**, существующий в мономерной форме в виде голубых легкоплавких кристаллов (Схема 2.4.5).⁹⁵

Схема 2.4.5



N-Силоксиизоксазолидины с алкокси-группой у С-5 расщепляются под действием трифторуксусной кислоты в спиртах с образованием ацеталей **179** и **180** (Схема 2.4.6). Нитрозосоединения **180a,b** образуются в виде индивидуальных диастереомеров с неустановленной конфигурацией стереоцентров.⁸⁶ Примечательно, что нитрозоацетальный фрагмент в **178** более чувствителен к кислоте, чем ацетальный фрагмент.

Схема 2.4.6

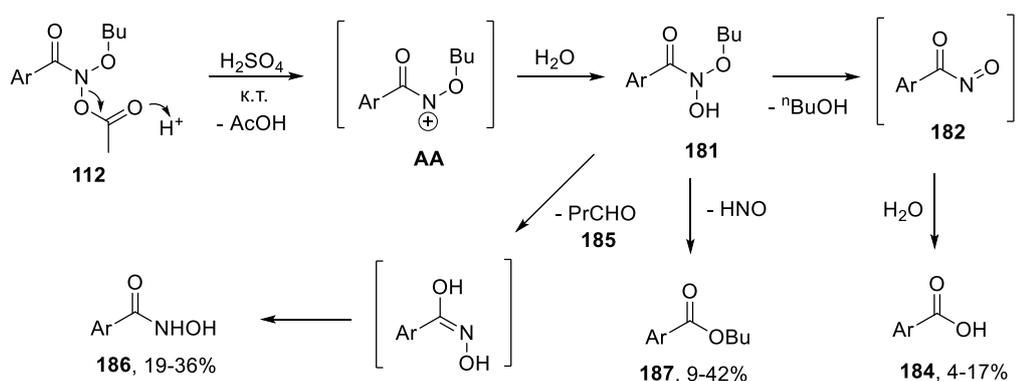


2.4.2. Реакции нитрозоацеталей, протекающие через нитрозосоединения в качестве интермедиатов

Известны реакции нитрозоацеталей, проходящие через генерирование нитрозосоединений в качестве интермедиатов. Так, исследования Bonin и Glover демонстрируют, что некоторые из соединений, полученных в результате кислотнокатализируемого сольволиза *O*-бутил-*N*-ацетоксибензогидроксаматов **112**, образуются из промежуточных нитрозосоединений. Основные идентифицированные продукты превращений данного типа: уксусная кислота, бутилбензоаты **187**, бутанол **183**, бензойные кислоты **184**, бензогидроксамовые кислоты **186** и бутаналь **185**. Все эти продукты, кроме уксусной кислоты, образуются из промежуточного *N*-гидрокси-*N*-бутоксibenзамида **181**, который в свою очередь генерируется при перехвате *N*-оксинитрениевого катиона **AA** водой (Схема 2.4.7).^{78, 79}

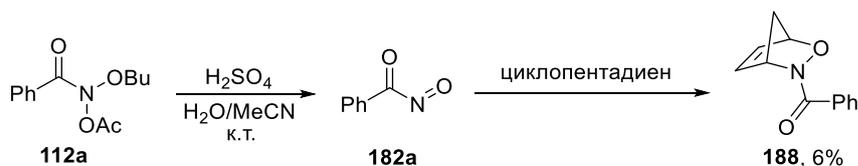
При этом, источником бутанола **183**, вероятнее всего, является катализируемый кислотой гидролиз **181** до нитрозокарбонилбензолов **182**, которые реагируют с водой с образованием бензойной кислоты **184**.

Схема 2.4.7



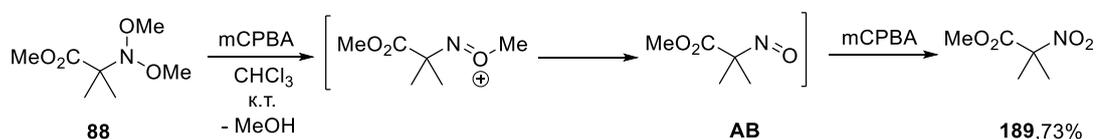
Образование нитрозокарбонилбензола **182a** в реакции кислотнокатализируемого сольволиза **112a** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) в водном ацетонитриле подтверждается путем его перехвата на циклопентадиен с образованием аддукта **188** (Схема 2.4.8).

Схема 2.4.8



Образование нитрозосоединений наблюдается также и при окислении нитрозоацеталей надкислотами. Стоит отметить, что нитрозоацеталь **88** окисляется до нитрозосоединений **189** *m*-хлорпербензойной кислотой (mCPBA), а к действию KMnO_4 в ацетоне он инертен (Схема 2.4.9).⁷³

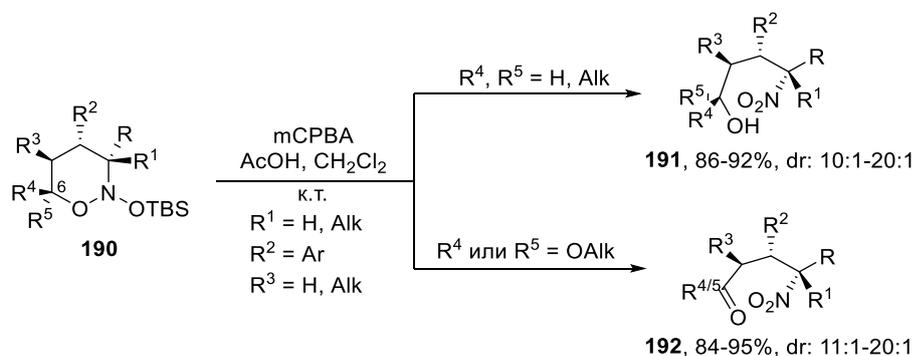
Схема 2.4.9



Реакция, очевидно, осуществляется через промежуточную стадию образования нитрозоалкана **AB**, о чем свидетельствует появление синего цвета в ходе реакции. При этом для расщепления нитрозоацетального фрагмента необходима кислая среда, для чего в реакцию дополнительно добавляется уксусная кислота.

Реакция окисления циклических нитрозоацеталей под действием mCPBA может быть использована в диастерео- или энантиоселективном синтезе δ -функционализированных нитрозосоединений **191** и **192** (Схема 2.4.10).⁹⁶

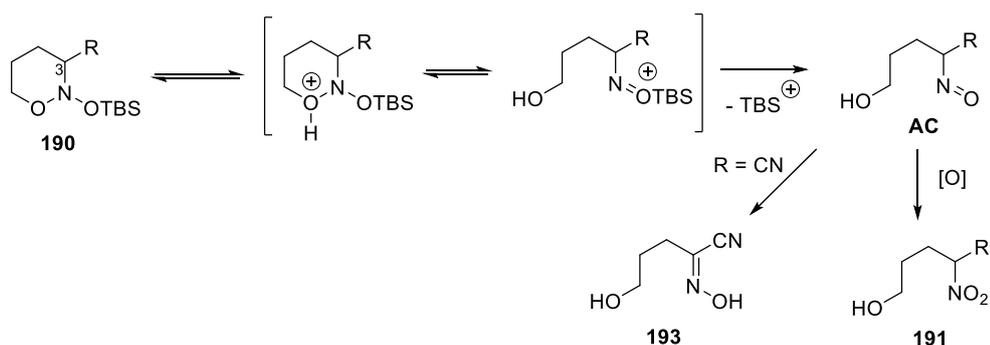
Схема 2.4.10



Интересно отметить, что вариацией заместителя при С-6 в **190** можно получать различные классы продуктов: если исходные соединения не содержат алкоксигруппу у С-6, образуются δ-нитроспирты **191**, в противном случае после гидролиза ацетального центра при С-6, когда R^{4/5} представляет собой алкоксигруппу, образуются γ-нитрокарбонильные соединения **192** (Схема 2.4.10). Процесс протекает с высокой диастереоселективностью почти со всеми субстратами (dr варьируются от 10:1 до 20:1). Однако перегонка **191** или **192** приводит к значительной эпимеризации стереоцентров целевых продуктов.

Наличие синей окраски во время окисления **190** указывает на образование промежуточных нитрозосоединений **AC**, которые могут генерироваться при протонировании эндоциклического атома кислорода **190** в кислой среде с последующим разрывом связи N-O и отщеплением триалкилсилильной группы. Окисление промежуточных соединений **AC** приводит к целевым соединениям **191** или **192**. Следует отметить, что присутствие электроноакцепторной группы (R=CN) в С-3 приводит к снижению скорости окисления, и в результате происходит изомеризация нитрозосоединения **AC** в оксим **193**, таким образом, **193** может быть получен в качестве основного продукта (Схема 2.4.11).

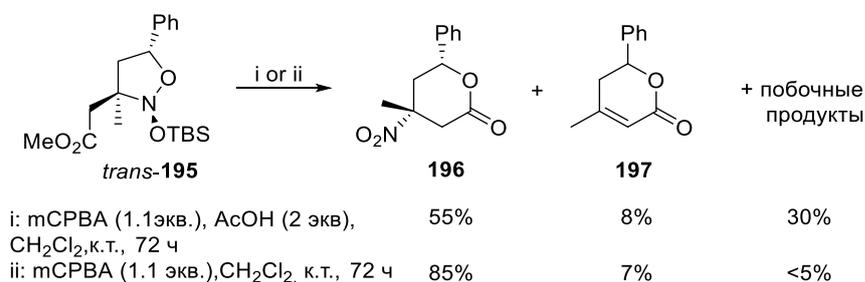
Схема 2.4.11



В условиях, оптимальных для окисления 6-членных циклических аналогов (Схема 2.4.12), (i), изоксазолидин **195** дает нитролактон с выходом 55% наряду с продуктом отщепления азотистой кислоты **197** (8%) и смесью неидентифицируемых ациклических побочных продуктов. К некоторому улучшению результата ведет использование mCPBA без уксусной кислоты и

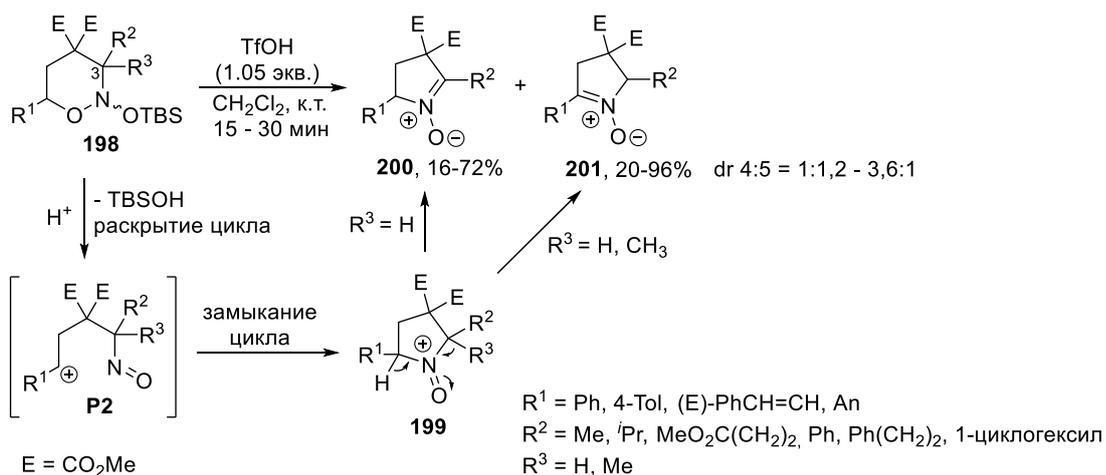
увеличение времени реакции до 3 дней (Схема 2.4.12, условия (ii)). В этом случае целевой нитролактон **196** удастся выделить с выходом 85%.⁹⁷

Схема 2.4.12



Шестичленные циклические нитрозоацетали **198** в кислых условиях могут претерпевать сужение цикла, ведущее к потере большинства стереоцентров. Так, один эквивалент трифторметансульфоновой кислоты вызывает процесс отщепления TBSOH с образованием региоизомерных пирролин-*N*-оксидов **200** и **201** (Схема 2.4.13) с суммарными выходами 56–91%.⁹⁸ Субстраты **198** с третичным центром у С-3 (R^2 , $R^3 \neq H$) имеют только один возможный протон для отщепления, поэтому в данных превращениях образуются только *N*-оксиды пирролина типа **201** с выходами 78-96%.

Схема 2.4.13

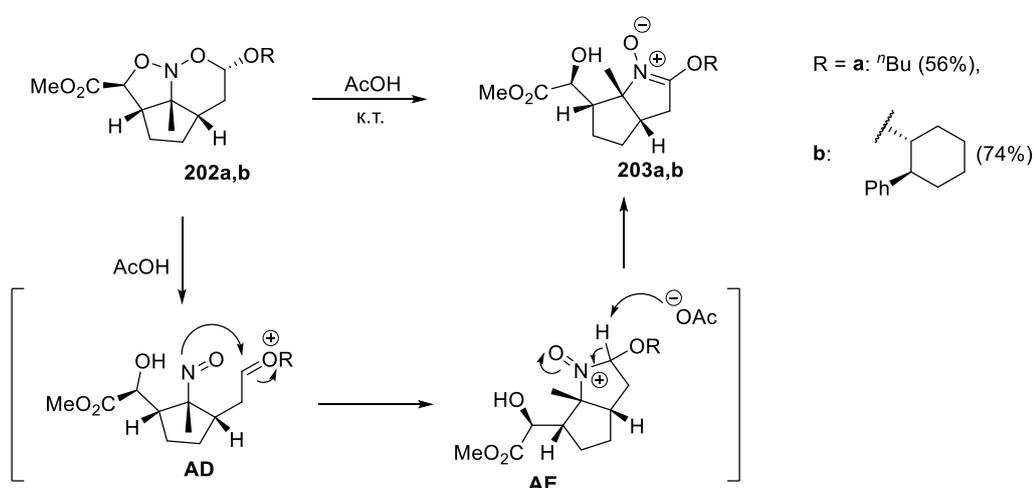


Данное превращение протекает через образование промежуточных нитрозосоединений, которые получают при кислотном катализе отщепления TBSOH и раскрытия цикла. Последующее алкилирование нитрозо группы катионным центром при С-6 атоме ведет к интермедиатам **199**,

депротонирование которых дает финальные пирролин-*N*-оксиды **200** и **201**. Интенсивный синий цвет реакционной смеси в реакциях **198** с $R^3=Me$ свидетельствует о генерировании промежуточного нитрозосоединения.

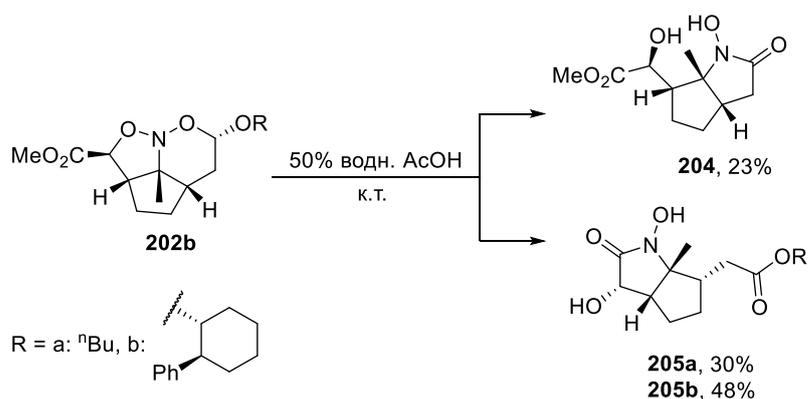
Ещё одним интересным примером неожиданного протекания процесса через образование нитрозосоединения из нитрозоацеталей является рециклизация трициклических субстратов **202a,b** в нитроны **203a,b** при обработке ледяной уксусной кислотой (Схема 2.4.14).²⁸

Схема 2.4.14



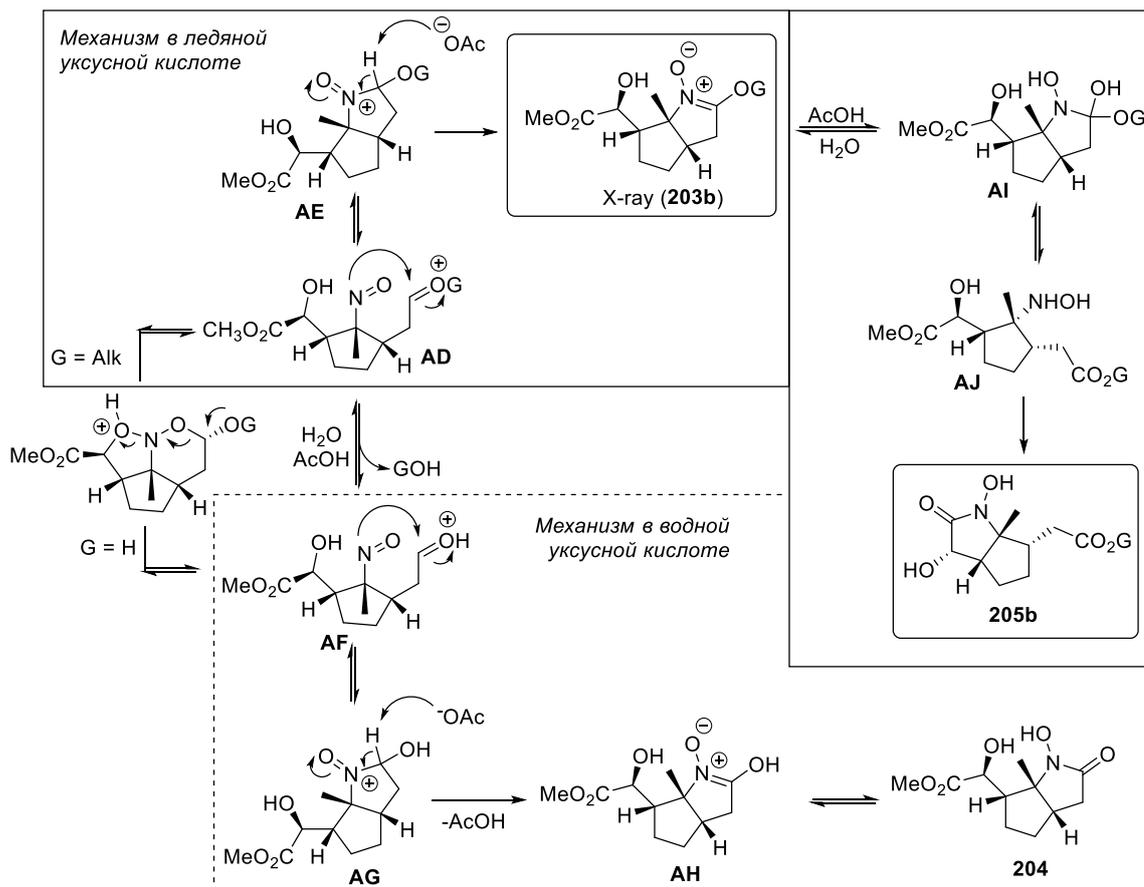
Предполагаемый механизм этой трансформации включает протонирование и фрагментацию нитрозоацетала с образованием иона нитрозо-оксокарбения **AD**. В этом интермедиате происходит внутримолекулярная атака атома азота нитрозо-группы по катионному центру с образованием **AE**, который в результате депротонирования дает нитрон **203**.

Схема 2.4.15



Интересно, что реакция нитрозоацеталей **202a** и **202b** с водной уксусной кислотой протекает иным образом и дает гидроксамовые кислоты **205a** и **205b** соответственно, а также продукт **204** (Схема 2.4.15). Последний является продуктом гидролиза нитронов **203**. В то же время, гидроксамовые кислоты **205** не могут быть результатом превращений нитронов **203**.

Схема 2.4.16

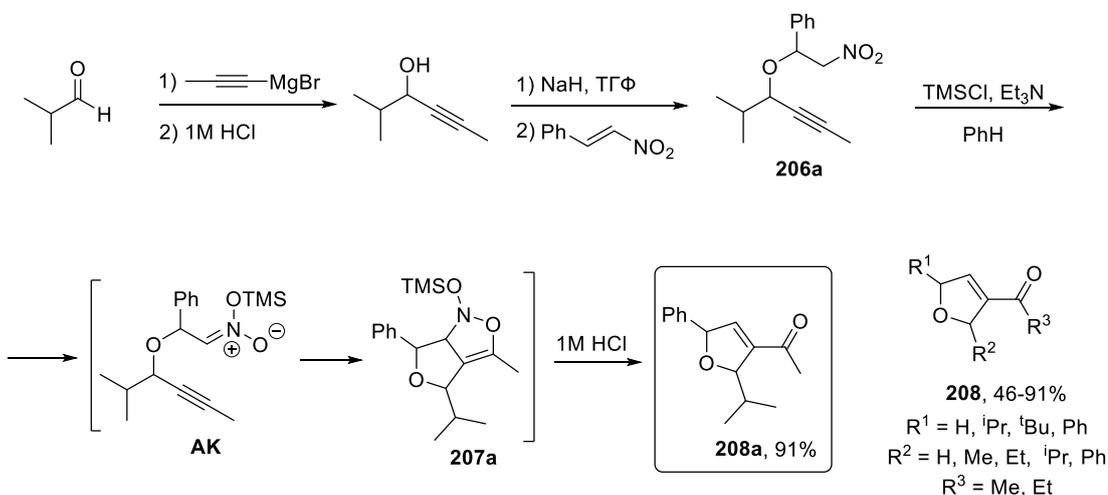


Образование продуктов **205a** и **205b**, по всей видимости, является результатом гидролиза нитронов **203** и последующей рециклизации (Схема 2.4.16). Это, в частности, подтверждается практически полной конверсией выделенного **203** в **205** в условиях реакции. В то же время, гидроксамовая кислота **204** не получается при прямом гидролизе нитронов **203**, что указывает на независимый механизм ее образования из нитрозоацеталей **202**. По мнению авторов исследования, продукт **204** получается в результате расщепления **202** в водной уксусной кислоте до интермедиата **AF** (Схема 2.4.16, нижняя часть). Циклизация последнего и

депротонирование приводят к гидроксинитрону **АН**, который таутомеризуется в гидроксамовую кислоту **204**.²⁸

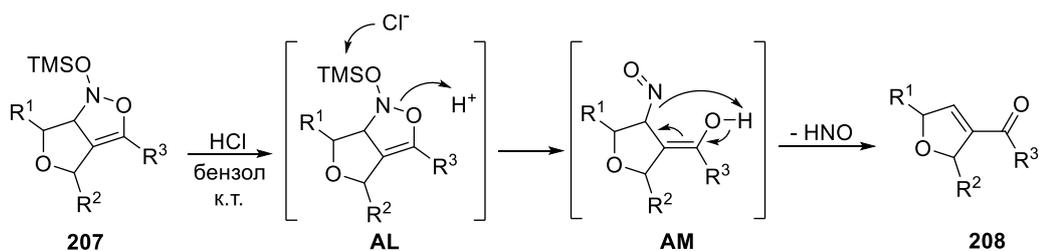
Реакцию образования нитрозосоединений в кислых условиях успешно применяют для получения дигидрофуранов. Пример их синтеза проиллюстрирован на Схеме 2.4.17. Так, на завершающей стадии полученный *in situ* промежуточный конденсированный изоксазолин **207a** при обработке кислотой дает целевое соединение **208a**.⁹⁹ Реакция является общей и позволяет синтезировать дигидрофураны **208** с различными заместителями в цикле.

Схема 2.4.17



Авторы предлагают следующий механизм, который включает кислотно-катализируемое расщепление изоксазолинового цикла с образованием промежуточного нитрозосоединения **AM**. Закрывающее элиминирование HNO приводит к целевым дигидрофуранам (Схема 2.4.18).

Схема 2.4.18

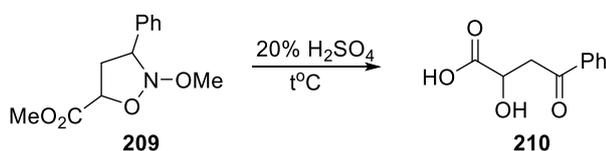


2.5. Кислотный гидролиз нитрозоацеталей до карбоновых кислот и карбонильных соединений

Кислотный гидролиз обычно применяется для доказательства строения различных *N*-алкокси-изоксазолидинов, в том числе конденсированных. В результате этой реакции получают и β-окси-карбоновые кислоты и непредельные карбоновые кислоты. Поскольку данные эксперименты нацелены на качественный анализ, в большинстве случаев выходы авторами не определялись.

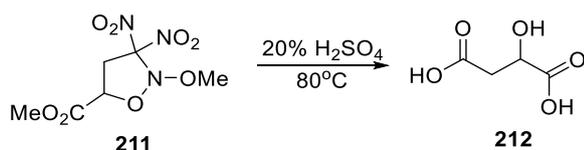
Так, например, при действии водной серной кислоты на циклический нитрозоацеталь **209** образуется β-бензоилмолочная кислота **210** (Схема 2.5.1).¹⁰⁰

Схема 2.5.1



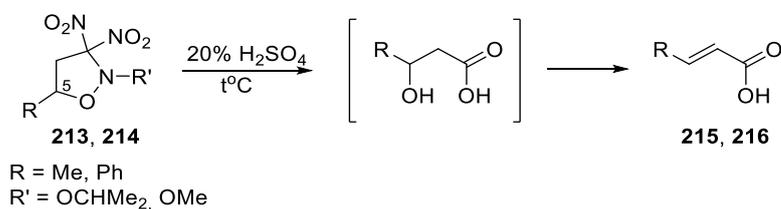
Аналогичным образом, при нагревании нитрозоацетала **211** с 20% серной кислотой выделяют D,L-яблочную кислоту **212** (Схема 2.5.2).¹⁰¹

Схема 2.5.2



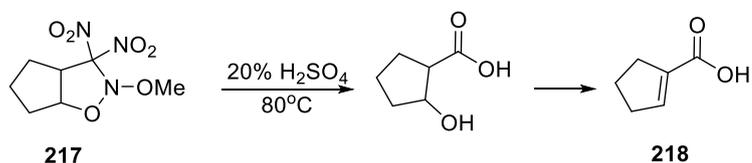
Гидролиз изоксазолидинов **213** и **214** с фенильным или метильным заместителем в 5-ом положении дает коричную или кротоновую кислоты **215** и **216**, соответственно (Схема 2.5.3).¹⁰²

Схема 2.5.3



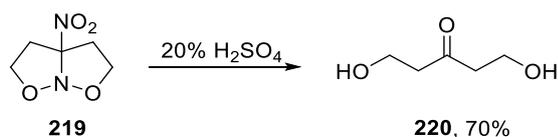
Взаимодействие конденсированного изоксазолидина **217** с 20% серной кислотой, в свою очередь, приводит к циклопентенкарбоновой кислоте **218** (Схема 2.5.4).¹⁰²

Схема 2.5.4



Несколько отличается результат гидролиза 8-нитроизоксазолидина **219**: обработка 20%-ной серной кислотой приводит к пентанон-3-диолю-1,5 **220** с выходом 70% (Схема 2.5.5).¹⁰³

Схема 2.5.5



2.6. Реакции ен-нитрозоацеталей с участием кислот Льюиса

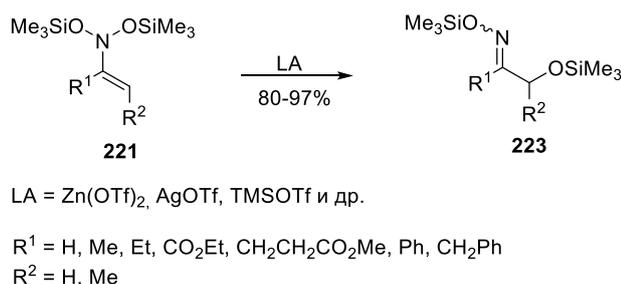
Ен-нитрозоацетали, содержащие π -связь в сопряжении с O-N-O фрагментом, в последние годы стали легко доступны благодаря реализации процессов силилирования нитронатов.^{8, 104} Среди соединений этого типа наиболее известны *N,N*-бис(силилокси)енамины, а также их аналоги, в том числе циклические, содержащие одну силилокси и одну алкилокси группу у атома азота (Рисунок 2.6.1).⁸ Очевидно, что в реакциях нитрозоацеталей этого типа с кислотами Льюиса и Бренстеда должен принимать участие не только O-N-O фрагмент, но и кратная C,C-связь.

Рисунок 2.6.1



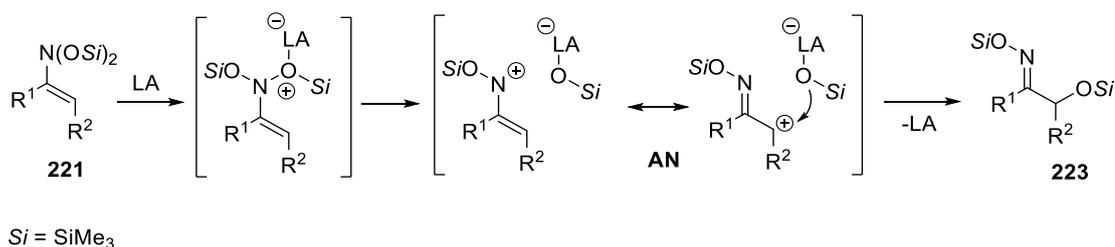
Так, при взаимодействии *N,N*-бис(силиокси)енаминов **221** с кислотами Льюиса образуются продукты 1,3-перегруппировки исходных енаминов – бис-силилоксипроизводные гидроксиоксимов **223** (Схема 2.6.1).^{10, 105, 106} Наиболее эффективной кислотой Льюиса для осуществления этой трансформации является $\text{Zn}(\text{OTf})_2$.^{105, 107}

Схема 2.6.1



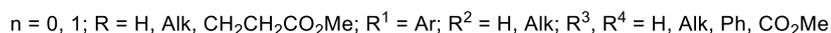
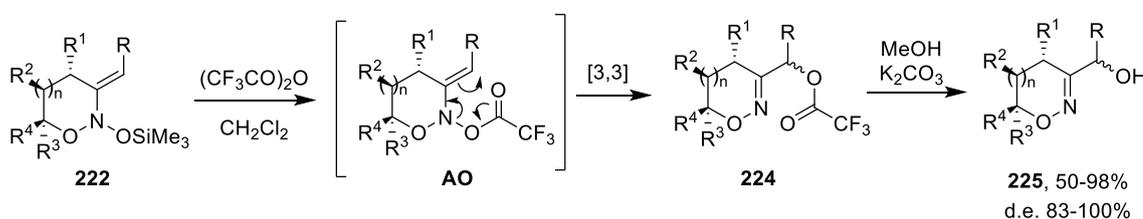
Предполагаемый механизм этой реакции включает генерирование *N*-винил-*N*-оксинитрениевых катионов **AN** из *en*-нитрозоацеталей **221** под действием кислоты Льюиса. Последующее присоединение силилокси-группы (связанной с кислотой Льюиса) по атому углерода катиона **AN** дает бис-силильные производные **223** (Схема 2.6.2).¹⁰⁸ Движущей силой этой перегруппировки является разрыв слабой связи N-O и образование более прочной связи C-O.¹⁵

Схема 2.6.2



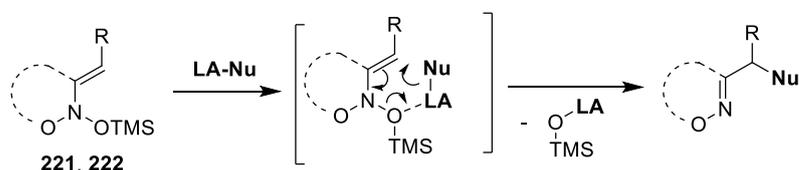
Трансформация *ен*-нитрозоацеталей **221** в α -окси-замещенные оксимины может быть осуществлена под действием трифторуксусного ангидрида. Эта реакция является общей и может быть использована как для *N,N*-бис(силокси)енаминов **221**, так и для пятичленных и шестичленных циклических *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминов **222** (Схема 2.6.3), которые не претерпевают перегруппировку под действием $Zn(OTf)_2$.^{107, 109} Предположительно, реакция с трифторуксусным ангидридом протекает через образование промежуточного трифторацетоксиенамина **АО**,^{110, 111} который впоследствии претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку (Схема 2.6.3).

Схема 2.6.3



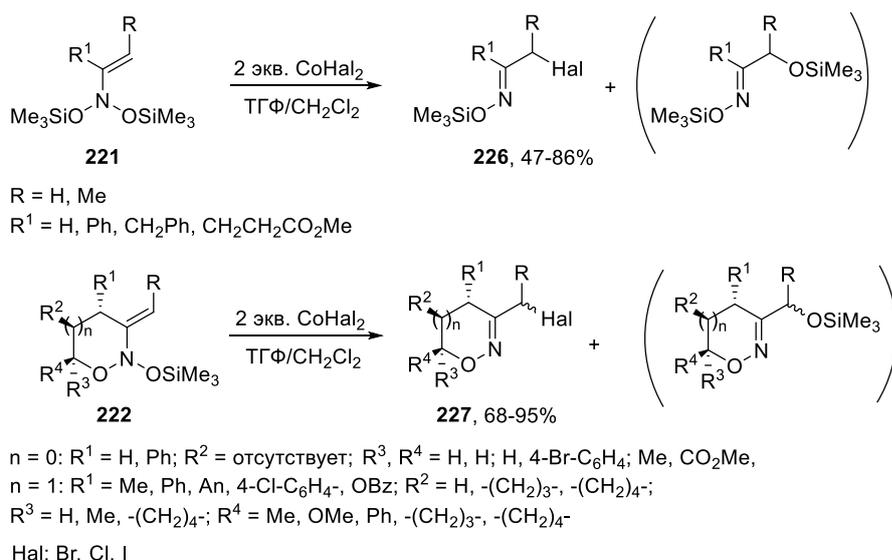
Реакции *ен*-нитрозоацеталей **221** и **222** с реагентами, содержащими одновременно кислоту Льюиса и нуклеофил, происходит разрыв одной из связей N-O с одновременным присоединением нуклеофила по двойной C,C связи (Схема 2.6.4).

Схема 2.6.4



Так, при действии на *ен*-нитрозоацетали галогенидов металлов, таких как Mg, Al, Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni, Zn, Cr(III), образуются эфиры α -галогеноксимов **226** и **227** – продукты формального S_N' замещения OTMS-группы на галогенид-анион (Схема 2.6.5). Наиболее эффективными реагентами для этого процесса оказались галогениды кобальта – хлорид, бромид и иодид.¹¹

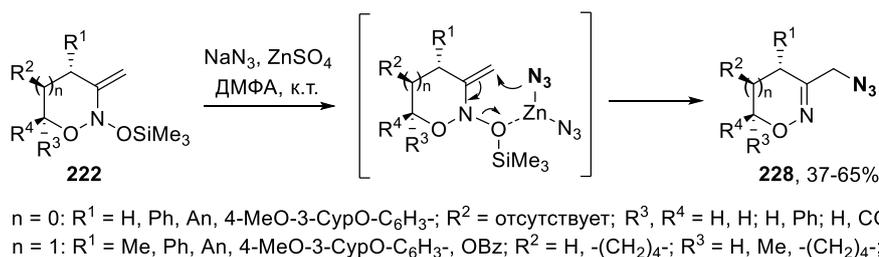
Схема 2.6.5



В реакцию вступают как ациклические **221**, так и циклические эн-нитрозоацетали **222**, давая соответствующие продукты с хорошими и высокими выходами (Схема 2.6.5). Основной побочной реакцией, наблюдаемой в этих экспериментах, является вышеупомянутая 1,3-перегруппировка ациклических эн-нитрозоацеталей с образованием эфиров α -силилоксиоксимов **223**.

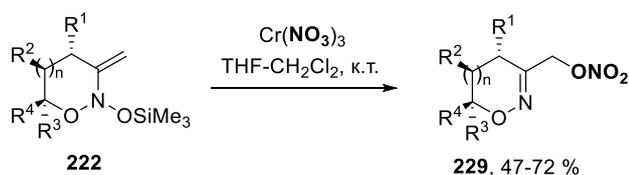
Аналогично введению галогена в β -положение циклических эн-нитрозоацеталей **222** в присутствии катионов металлов, выступающих в роли кислоты Льюиса, можно направить атаку азид-аниона (Схема 2.6.6). Однако, поскольку большинство азидов металлов недоступно в свободном состоянии, реагенты были генерированы *in situ* путем ионного обмена между NaN_3 и соответствующей соли металла, содержащей ненуклеофильный противоион (трифлат или перхлорат).¹² Наибольший выход циклических азидов **228** был достигнут при использовании системы $\text{NaN}_3/\text{ZnSO}_4$ в ДМФА.

Схема 2.6.6



Оксигенирование β -положения *ен*-нитрозоацеталей **221** и **222** было достигнуто реакцией с нитратами переходных металлов (Zn, Ni, Co(II), Cr(III), Cu(II)). В случае циклических *ен*-нитрозоацеталей **222** наилучший результат достигается при действии нонагидрата нитрата хрома.^{13, 26} В данную реакцию успешно вступают различные пятичленные и шестичленные циклические *ен*-нитрозоацетали **222** с образованием соответствующих α -нитроксиоксимов **229** с хорошими выходами (47-72%) (Схема 2.6.7).

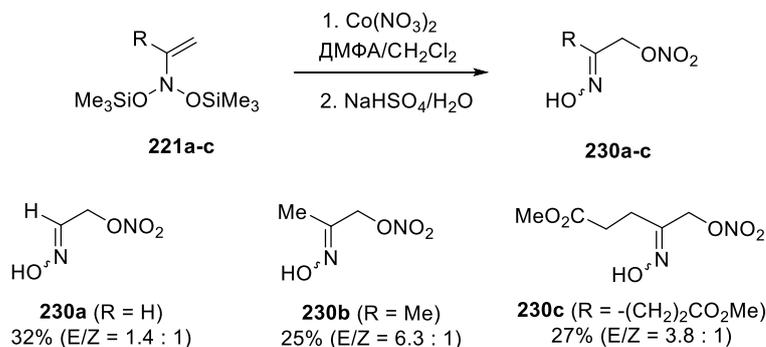
Схема 2.6.7



$n = 0, 1$; $R^1 = \text{H, Ph, An, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{Bn}$; $R^2 = \text{H, }-(\text{CH}_2)_4-$; $R^3 = \text{Me, OEt, Ph, }-(\text{CH}_2)_4-, \text{CO}_2\text{Me}$; $R^4 = \text{H, Me}$

Данная методика неприменима к *N,N*-бис(силокси)енаминам **221** ввиду образования большого количества побочных продуктов. Эта проблема успешно решается использованием безводного нитрата кобальта (Схема 2.6.8).

Схема 2.6.8



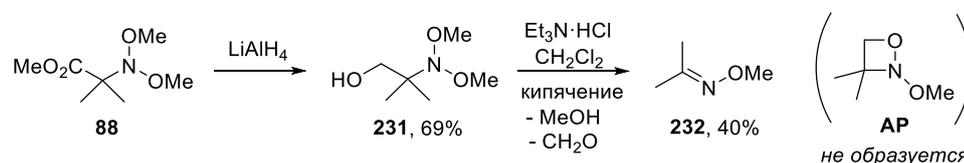
Таким образом, наиболее значимым типом реакций *ен*-нитрозоацеталей с участием кислот Льюиса является взаимодействие с нуклеофилами, которое ведет к присоединению нуклеофилов по кратной С-С-связи в β -положение *ен*-нитрозоацетала. В результате образуются различные α -замещенные оксими – ценные предшественники биологически активных соединений. Данный процесс успешно протекает как в случае ациклических, так и циклических *ен*-нитрозоацеталей.

2.7. Другие реакции ен-нитрозоацеталей в кислых условиях

В данной главе рассмотрены нетипичные и малоизученные превращения нитрозоацеталей под действием кислот Льюиса и протонных кислот.

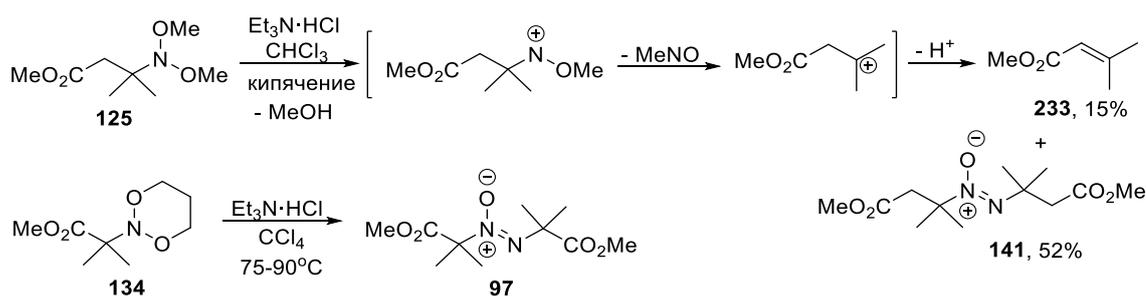
К примеру, при попытке синтезировать четырехчленный циклический нитрозоацеталь **AP** путем внутримолекулярного замещения одной из алокси-групп нитрозоацетала **88** вместо ожидаемой циклизации происходит отщепление формальдегида от *N,N*-диалкоксиаминового спирта **231** с образованием *O*-метилацетоксима **232** (Схема 2.7.1).⁶⁹

Схема 2.7.1



При кипячении нитрозоацетала **125** в CHCl_3 в присутствии хлорида триэтиламмония образуется продукт фрагментации промежуточного *N*-оксинитрениевого катиона – акрилат **233**, а также аддукт **141** (Схема 2.7.2). Похожую трансформацию в азоксисоединение претерпевает 1,3,2-диоксазан **134** в условиях получения.⁶⁹

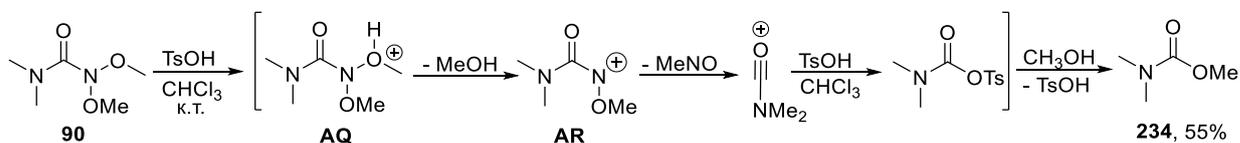
Схема 2.7.2



В отсутствие нуклеофильных реагентов нитрозоацеталь **90** под действием TsOH превращается в *N,N*-диметилуретилан (Схема 2.7.3). Предположительно, первоначально происходит протонирование одного из атомов кислорода *O-N-O*-фрагмента с разрывом связи *N-O*. В свою очередь, от образовавшегося промежуточного катиона **AQ** отщепляется фрагмент MeNO с генерацией

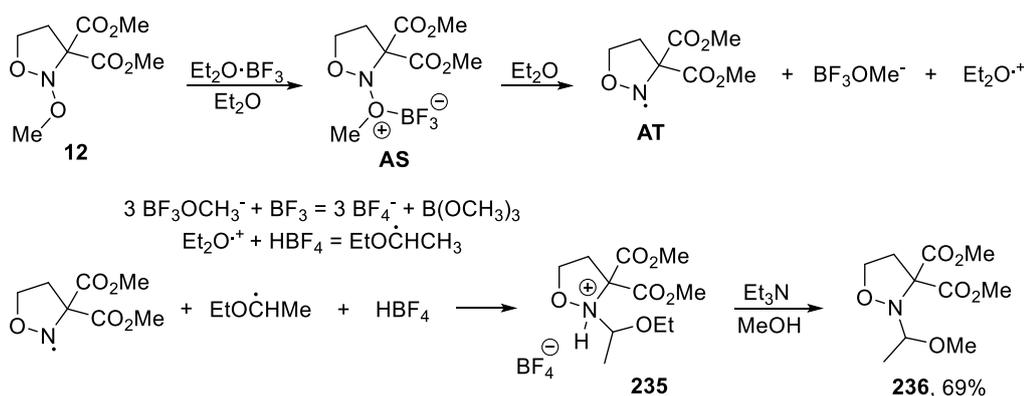
ацильного катиона **AR**, к которому затем происходит присоединение TsOH и замещение тозилльной группы в результате метанолиза.⁷²

Схема 2.7.3



Среди необычных реакций *N*-алкоксиизоксизалидинов интересно отметить взаимодействие субстрата **12** с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, которое приводит к образованию соли **235** (Схема 2.7.4). При выделении свободного основания из соли **235** происходит замещение этокси-группы на метилат с образованием продукта **236**.⁹⁰

Схема 2.7.4



Авторы объясняют превращение соединений **12** в **235** радикальным механизмом, который включает восстановительное расщепление активированной экзоциклической связи N-O в комплексе **AS** с образованием алкоксиаминильного радикала **AT** под действием диэтилового эфира. Рекомбинация образующихся алкоксиаминильного и этоксиэтильного радикалов дает финальный продукт **235**.

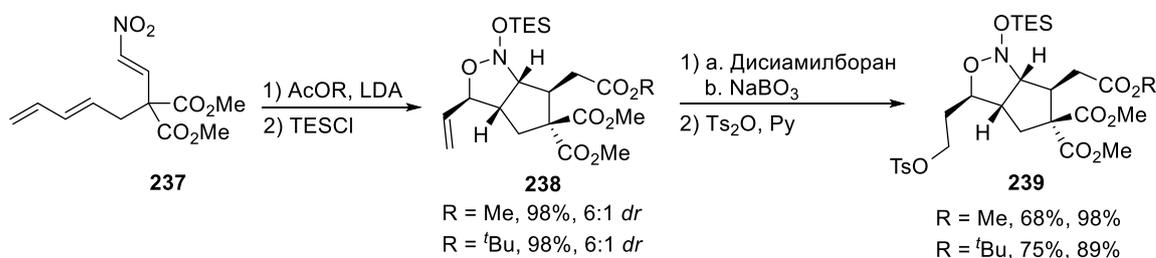
Образование алкоксиаминильных радикалов также происходит при восстановлении *N,N*-диалкоксиаминов под действием гидрохлорида триэтиламина,⁶⁹ в реакциях *N*-хлор-*N*-алкоксиаминов с аминами,¹¹² реактивом Гриньяра, этилтиолатом натрия и трифенилфосфином.¹¹³

2.8. Превращения, не затрагивающие нитрозоацетальный фрагмент в кислых условиях

В этой главе рассмотрены превращения нитрозоацеталей под действием кислот Льюиса и протонных кислот, в ходе которых O-N-O-фрагмент не претерпевает никаких изменений.

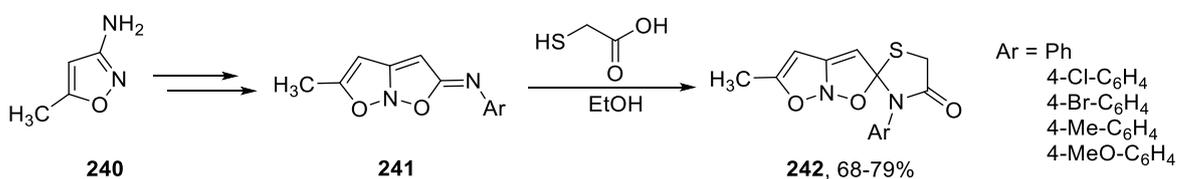
При гидроборировании/окислении концевого алкена в смеси диастереомерных нитрозоацеталей **238** с последующим тозилированием полученного первичного спирта расщепления O-N-O-фрагмента под действием Ts_2O не происходит, а образуется соединение **239** (Схема 2.8.1).¹¹⁴

Схема 2.8.1



Это далеко не единственный пример полезных превращений конденсированных пятичленных изоксазолидинов с сохранением фрагмента O-N-O. Так, взаимодействие изоксазолооксадиазола **241** с меркаптоуксусной кислотой дает спироциклический аддукт **242**, содержащий в структуре ен-нитрозоацетальный фрагмент (Схема 2.8.2).¹¹⁵

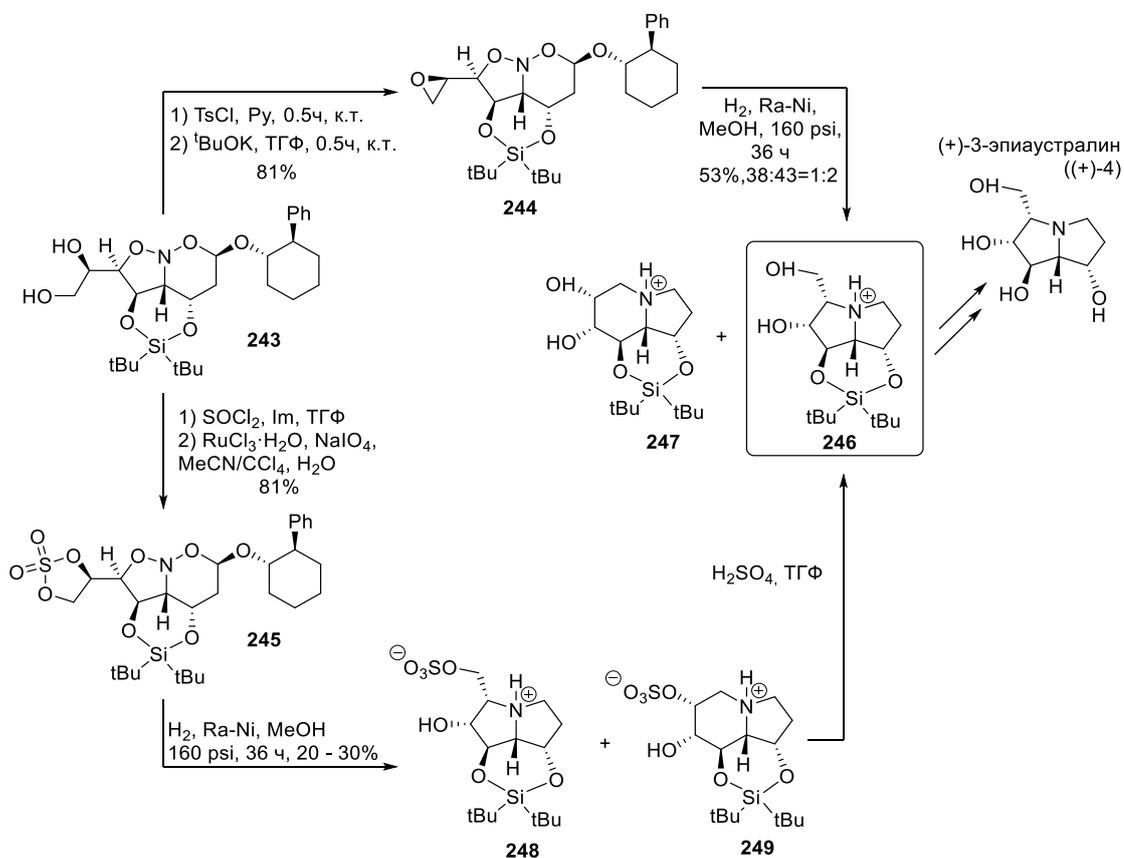
Схема 2.8.2



Ещё один пример превращения, не затрагивающего нитрозоацетальный центр – обработка диола (-)-**243** тозилхлоридом в пиридине, либо SOCl_2 в ТГФ как стадии направленного синтеза предшественника (+)-3-эпиаустралина ((+)-**4**) **246** (Схема 2.8.3).¹¹⁶ В первом случае образуется эпоксид **244**, во втором – циклический

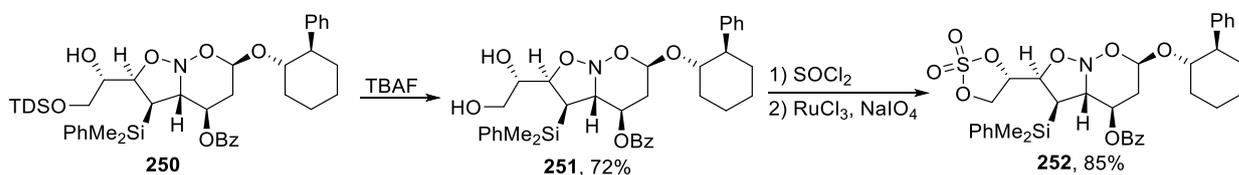
сульфат **245**. В обеих реакциях нитрозоацетальный O-N-O-фрагмент не затрагивается.

Схема 2.8.3



В аналогичных условиях диол **251** дает сульфат **252** с выходом 85% (Схема 2.8.4).¹¹⁷

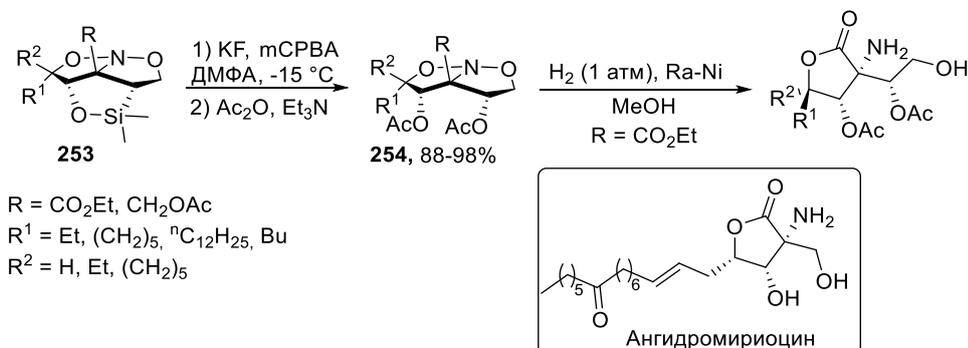
Схема 2.8.4



Не менее интересно, что нитрозоацетальный фрагмент в циклических производных **253** совместим с условиями окисления по Тамао. Так, при действии 3-хлорпербензойной кислоты (mCPBA) в ДМФА на пятичленные бициклические конденсированные нитрозоацетали **253**, с последующим добавлением уксусного

ангидрида и триэтиламина, продукты **254** были получены с выходами порядка 88-98% (Схема 2.8.5).¹¹⁸

Схема 2.8.5



Нитрозоацетали **254** были далее использованы для получения гидроксированных производных α -аминокислот, в том числе ангидромиоцина и его аналогов.

Таким образом, нитрозоацетали в кислых условиях претерпевают превращения, сопровождающиеся разрывом одной из связей N-O. При этом, для большинства нитрозоацеталей характерна активация данного процесса посредством как кислот Льюиса, так и протонных кислот. Ключевыми интермедиатами в индуцируемых кислотами превращениях нитрозоацеталей является *N*-оксинитрениевые катионы, которые вступают в реакции элиминирования, секстетные перегруппировки, а также реагируют с нуклеофилами.

Использование винилогичных нитрозоацеталей качественно расширяет круг трансформаций за счет возможностей реакций присоединения по кратной C,C-связи. В то же время, кислотно-прототируемые трансформации ен-нитрозоацеталей пока изучены весьма фрагментарно. В частности, в литературе практически не описаны реакции присоединения протонных кислот к ен-нитрозоацеталам, которые могли открыть удобный путь к синтезу различных α -замещенных оксимов.

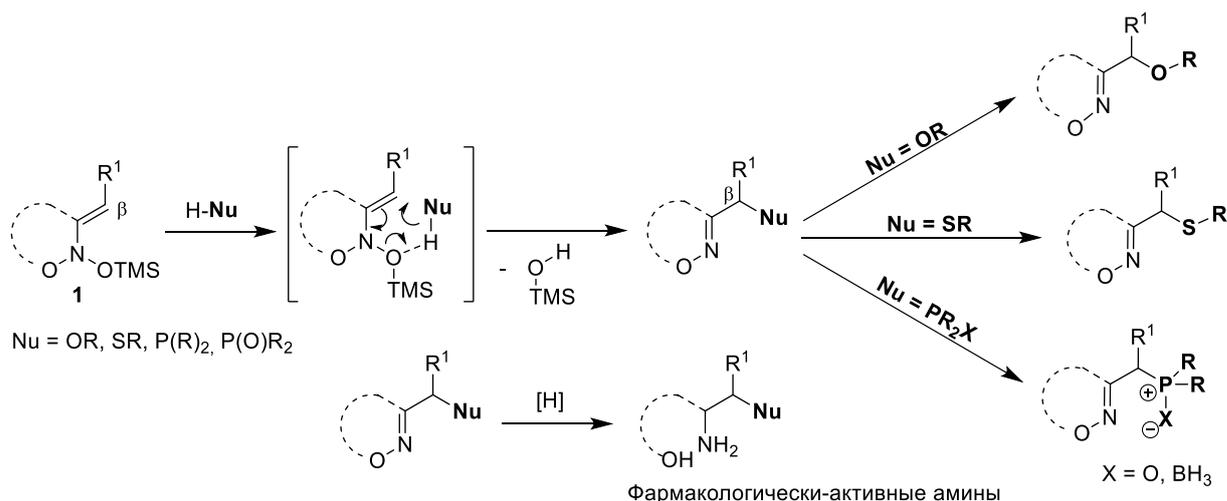
3. Обсуждение результатов

"Жизненно важный ингредиент успеха — это не знать,
что задуманное вами невозможно выполнить."

Терри Пратчетт

В данной работе изучено взаимодействие ен-нитрозоацеталей **1** с OH-, SH- и PH-кислотами (Схема 3.1). По аналогии с реакциями нитрозоацеталей с протонными кислотами для ен-нитрозоацеталей (*N,N*-бис(окси)енаминов) **1** также закономерно ожидать активацию разрыва одной из связей N-O под действием протона. Возможные продукты этих реакций, α -функционализованные оксимы, представляют интерес как промежуточные соединения в синтезе фармакологически активных веществ.

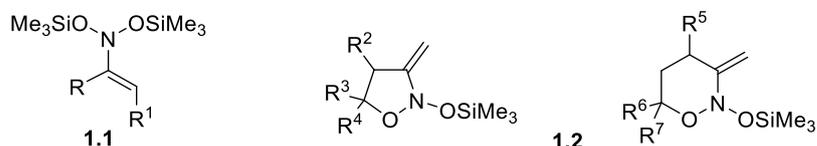
Схема 3.1



3.1. Синтез исходных соединений: ациклических и циклических ен-нитрозоацеталей

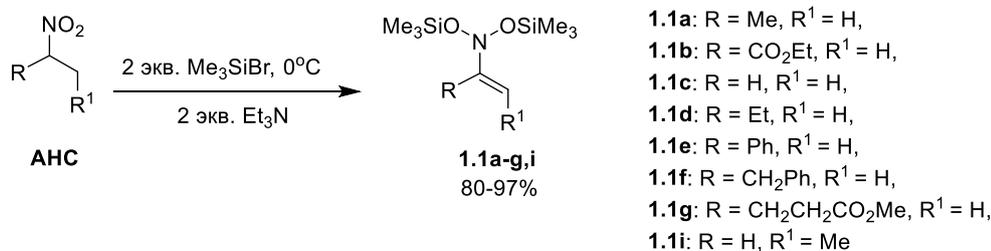
Для исследования выбрана широкая группа ациклических и циклических пяти- и шестичленных ен-нитрозоацеталей **1**, синтезированных по разработанным ранее в нашей лаборатории методикам (Рисунок 3.1.1).

Рисунок 3.1.1



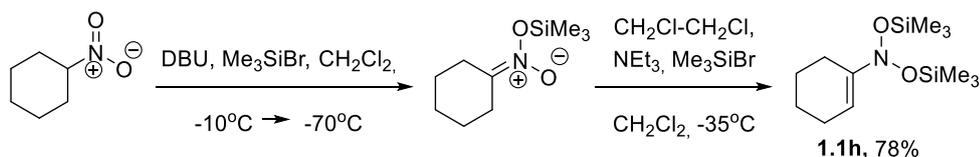
Ациклические α -ен-нитрозоацетали **1.1a-g,i** получены двойным силилированием соответствующих алифатических нитросоединений АНС (Схема 3.1.1)^{9, 119} с практически количественными выходами и 100% конверсией последних.

Схема 3.1.1



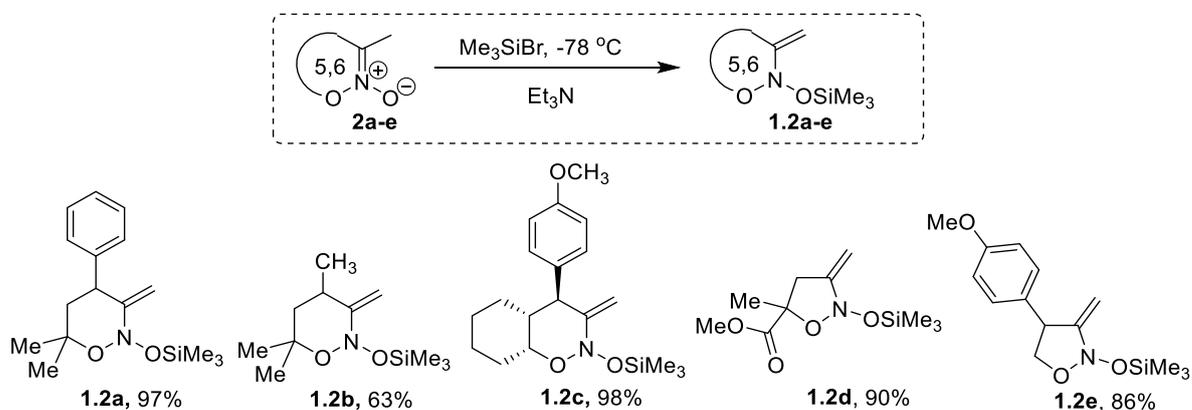
α -ен-нитрозоацеталь **1.1h** получен из нитроциклогексана согласно Схеме 3.1.2 путем силилирования предварительно полученного силилнитроната.

Схема 3.1.2



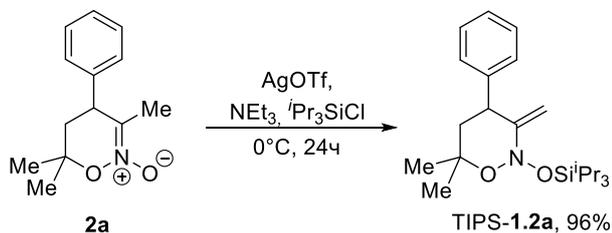
Пятичленные и шестичленные циклические α -ен-нитрозоацетали **1.2a-e** получены силилированием соответствующих O -алкилнитронатов **2a-e** смесью Me_3SiBr и NEt_3 (Схема 3.1.3).^{8, 104} α -ен-нитрозоацеталь **1.2c** получен в диастереомерно чистом виде.

Схема 3.1.3



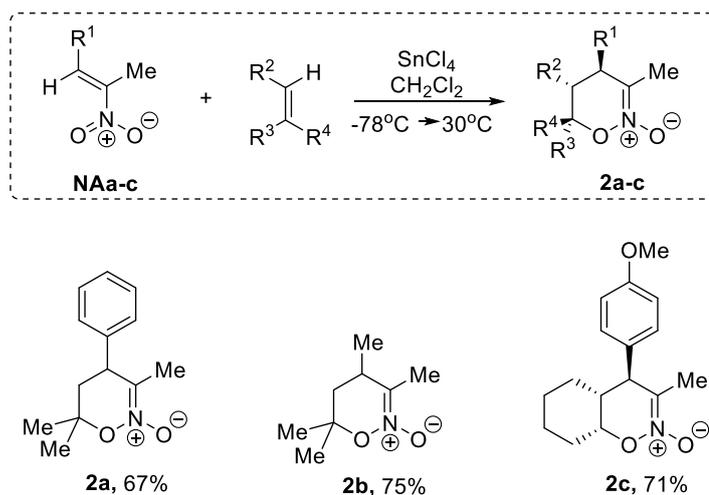
Циклический ен-нитрозоацеталь TIPS-1.2a получен из нитроната 2a как показано на Схеме 3.1.4.

Схема 3.1.4



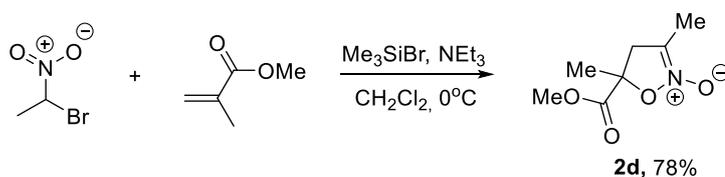
Шестичленные нитронаты в свою очередь синтезированны посредством реакции [4+2]-циклоприсоединения диенофилов к нитроалкенам NA, промотируемой SnCl₄ (Схема 3.1.5).

Схема 3.1.5



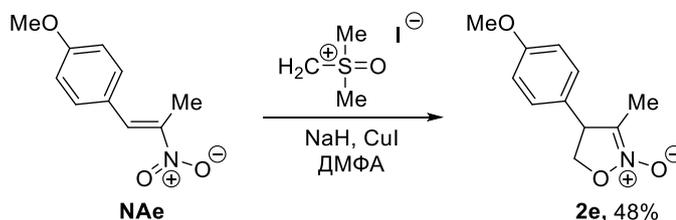
Пятичленный нитронат 2d получен путем [3+2]-циклоприсоединения генерируемого *in situ* TMS-нитроната и метилметакрилата с последующим отщеплением TMSBr (Схема 3.1.6).

Схема 3.1.6



3-Метил-4-анизил-4,5-дигидроизоксазол-*N*-оксид **2e** получен по реакции [4+1]-циклоприсоединения нитроалкена **NAe** к илиду серы, генерированному *in situ* из йодистого триметилсульфония (Схема 3.1.7).¹²⁰

Схема 3.1.7



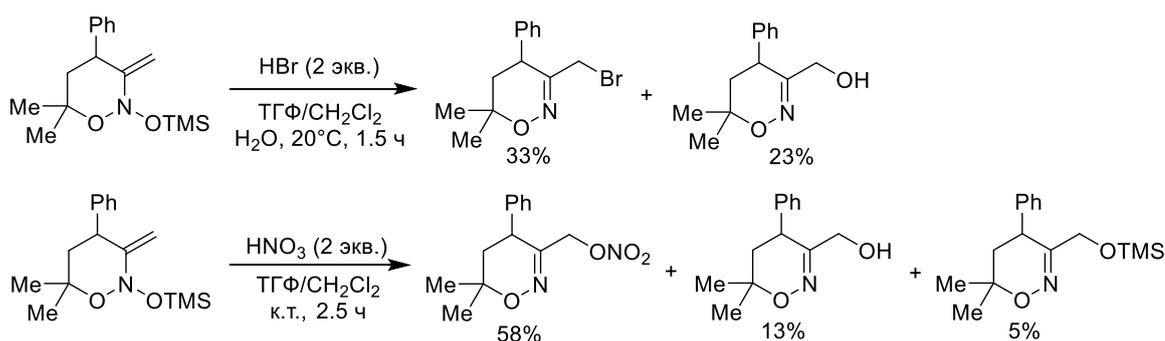
Ен-нитрозоацетали **1** хранили в виде растворов в абс. CH_2Cl_2 при -30°C ввиду их нестабильности при комнатной температуре.

Все циклические нитронаты получены в виде рацематов.

3.2. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с ОН-кислотами

Ранее в работах нашей лаборатории была показана возможность присоединения сильных протонных кислот, таких как HBr и HNO_3 , по кратной связи ен-нитрозоацеталей (Схема 3.2.1). Однако продукты образовывались с низкими выходами, ввиду протекания множества побочных процессов.^{11, 13, 120}

Схема 3.2.1

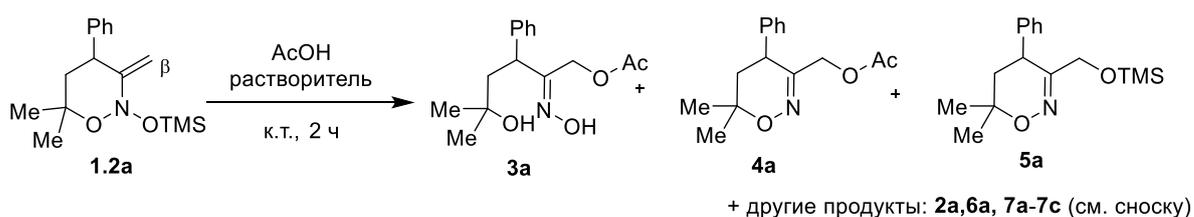


Мы предположили, что для более слабых протонных кислот, в частности карбоновых кислот, фенолов и других ОН-кислот, в оптимизированных условиях возможно добиться более селективного протекания данного процесса.

На начальных этапах исследования в качестве модельного был выбран циклический ен-нитрозоацеталь **1.2a**, содержащий две различные *N*-оксигруппы

(OTMS и OAlk). Этот субстрат вводился в реакцию с уксусной кислотой в различных растворителях (Таблица 1). В большинстве экспериментов полная конверсия исходного енамина **1.2a** достигалась при выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции смесь упаривали и высушивали на масляном насосе для удаления остатков растворителя. Выходы продуктов были определены методом ¹H-ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом. Интересно, что в результате реакции наблюдалось образование двух продуктов присоединения AcOH: оксима с открытой цепью **3a** и циклического эфира оксима **4a**, которые являются результатом разрыва *эндо*- и *экзо*-циклической связей N-O, соответственно. Помимо целевых **3a** и **4a** также был выделен ряд побочных продуктов, включая продукт 1,3-миграции OTMS-группы **5a**, а также соединения **7a-с**, образовавшиеся в результате присоединения растворителей.

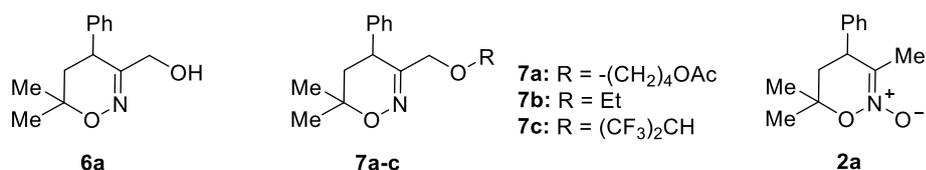
Таблица 1



№	Растворитель	Добавки	Конверсия, % ^a	Выходы продуктов, % ^a		
				3a	4a	5a
1	CH ₂ Cl ₂	—	100	—	69	24
2	CCl ₄	—	83	—	46	27
3	Гексан	—	100	—	68	23
4	Толуол	—	100	—	74	25
5	ТГФ	—	100	—	61	19 ^b
6	EtOAc	—	82	—	45	19
7	Ацетон	—	75	4	31	13
8	MeCN	—	100	16	41	0 ^b
9	NMP	—	100	53	23	5
10	DMCO	—	93	69	11	3
11	DMFA	—	100	82	—	—

12	BMIMBF ₄	–	100	–	54	40
13	EtOH	–	100	–	50	32 ^г
14	AcOH	–	100	–	63	31
15	HFIP	–	100	–	10	41 ^д
16	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (1 экв.)	100	75	<5	–
17	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (0.1 экв.)	100	<5	56	28

^а Выходы и конверсию определяли с помощью ¹H-ЯМР спектров с внутренним стандартом. ^б Также обнаружено 6% эфира **7a**. ^в Также обнаружено 33% спирта **6a**.¹⁰⁷ ^г Также обнаружено 11% эфира **7b**.¹²¹ ^д Также обнаружено 23% эфира **7c** и 25% нитроната **2a**.



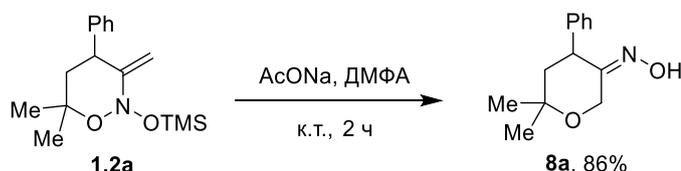
Оказалось, что селективность сильно зависит от используемого растворителя. Циклический ацетат **4a** образуется в качестве основного продукта в неполярных и малополярных растворителях (Таблица 1, Эксперименты № 1–6), также в этих условиях наблюдается образование некоторого количества OTMS-эфира **5a**. В полярных апротонных растворителях образуются смеси ацетатов **3a** и **4a**, причем последний является основным продуктом в ацетонитриле и ацетоне (Таблица 1, Эксперименты № 7 и 8). В свою очередь, в NMP и ДМСО ациклическое производное **3a** преобладает над **4a** (Таблица 1, Эксперименты № 9 и 10), а в ДМФА образуется только оксим **3a** (Таблица 1, Эксперимент № 11).

В ионной жидкости BMIMBF₄ наблюдался тот же результат, что и в случае неполярных растворителей, но в этом случае образовывалось несколько большее количество побочного продукта **5a** (Таблица 1, Эксперимент № 12). Важно отметить, что мы не обнаружили раскрытый продукт **3a** при проведении реакции в протонных растворителях (Таблица 1, Эксперименты № 13–15). В этаноле и HFIP (1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол) обнаружены продукты присоединения соответствующего спирта **7b** и **7c** с сохранением циклической структуры. Удивительно, но HFIP оказался единственным растворителем, в котором среди продуктов был обнаружен нитронат **2a** (Таблица 1, Эксперимент № 15).

Мы также провели эксперимент с использованием ацетата натрия вместо уксусной кислоты (Схема 3.2.2). В результате данной реакции продуктов

присоединения ацетат-аниона не было обнаружено, а получено только производное оксима пиранона **8a**. Использование AcOH/Et₃N в соотношении (1:1) приводило к образованию ациклического оксима **3a**, тогда как в присутствии каталитического количества Et₃N получался циклический ацетат **4a** вместе с некоторым количеством **5a** (Таблица 1, Эксперименты № 16 и 17).

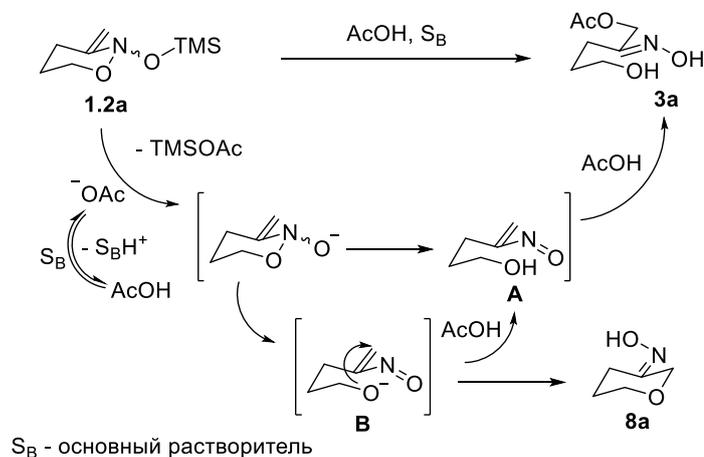
Схема 3.2.2



3.2.1. Изучение механизма присоединения карбоновых кислот к ен-нитрозоацеталам в различных растворителях

Как видно из данных Таблицы 1, смена растворителя, например, с толуола на ДМФА (Эксперименты № 4 и 11), ведет к полному изменению хемоселективности присоединения AcOH. Для объяснения данного эффекта нами были предприняты попытки изучения механизма реакции ен-нитрозоацетала **1.2a** с AcOH. По-видимому, образование продуктов с открытой цепью **3a** и циклических продуктов **4a** происходит разными путями. Оксим с открытой цепью **3a**, вероятно, образуется в результате присоединения уксусной кислоты по Михаэлю к промежуточно образующемуся ациклическому нитрозоалкenu **A**, тогда как 1,2-оксазин **4a** не может образовываться через это промежуточное соединение (Схема 3.2.3).[‡]

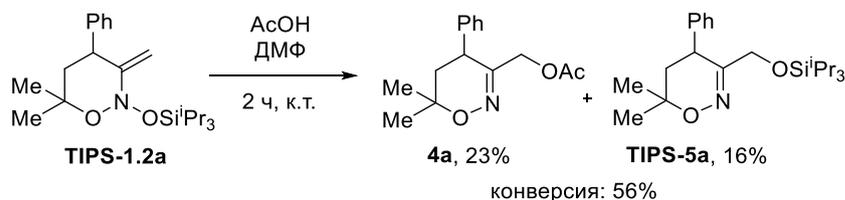
Схема 3.2.3



[‡] Для упрощения Схем 3.2.3, 3.2.5, 3.2.6 и Рисунка 3.2.1 заместители не показаны

Для генерирования нитрозоалкена **A** необходимо, чтобы изначально происходила нуклеофильная атака на атом кремния, инициирующая последующее раскрытие кольца/присоединение по Михаэлю, сопровождающееся расщеплением нитрозоацетального фрагмента (Схема 3.2.3). Нам удалось подтвердить данное предположение экспериментом с *N,N*-бис(окси)енамином, содержащим стерически затрудненную группу TIPS (TIPS-1.2a) вместо TMS (Схема 3.2.4). В этом случае в ДМФА раскрытия кольца не произошло (образовались только циклические продукты **4a** и TIPS-5a), что указывает на то, что нитрозоалкен **A** не образуется. Очевидно, что атака нуклеофила на атом кремния в данном случае блокируется объемными ⁱPr-группами.

Схема 3.2.4

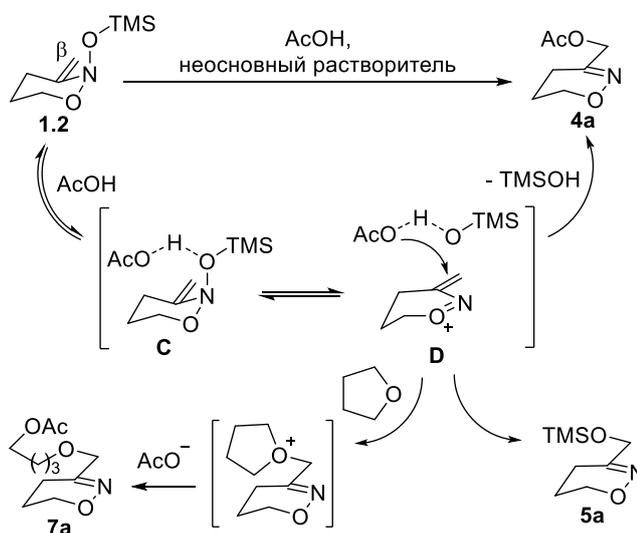


В качестве исходного нуклеофила, атакующего атом кремния, может выступать сам растворитель или ацетат-анион, образующийся в результате диссоциации уксусной кислоты. Последнее представляется более вероятным, поскольку при действии ДМФА в течение 2 часов при комнатной температуре на бис(окси)енамин **1.2a** не наблюдалась никаких изменений. Кроме того, участие ацетат-аниона в качестве нуклеофила, атакующего кремний, подтверждено образованием оксима **3a** в реакции с AcOH/Et₃N (1:1) в CH₂Cl₂ (Таблица 1, Эксперимент № 17). В то же время, в реакции с ацетатом натрия образуется только циклический оксим пиранона **8a**, очевидно, в результате циклизации промежуточного аниона **B** посредством реакции Михаэля (Схема 3.2.3).¹⁰⁴ Следовательно, основной растворитель (например, ДМФА)¹²² служит как сокатализатор, генерирующий ацетат-анионы, а также создающий буфер, который протонирует промежуточное соединение **B**, предотвращая его циклизацию.

В неполярных растворителях уксусная кислота не диссоциирует, и поэтому логично предположить, что ен-нитрозоацеталь **1.2a** обратимо образует водородно-

связанный комплекс с уксусной кислотой. Циклические структуры продуктов **4a** и **5a** предполагают, что атом кислорода *экзо*-циклической связи N-O участвует во взаимодействии с уксусной кислотой, образуя комплекс **C** (Схема 3.2.5), в котором может происходить S_N^1 -замещение HO-TMS с образованием продукта **4a**. Альтернативно, промежуточное соединение **C** может диссоциировать с образованием катиона *N*-винил-*N*-алкоксинитрения **D**, который, в свою очередь, реагирует с ацетат-анионом с образованием **4a** посредством присоединения по Михаэлю к β -атому углерода.

Схема 3.2.5

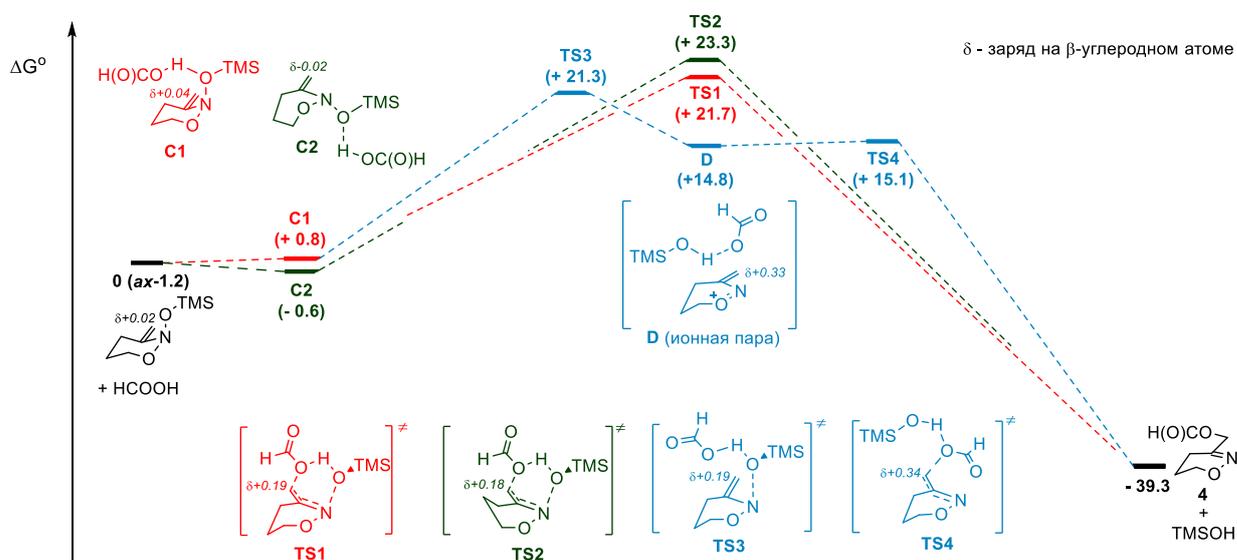


Чтобы лучше понять механизм образования циклических простых эфиров **4**, были выполнены квантово-химические расчеты на уровне теории DFT-D3 *m062x* / *cc-pvtz* (в модели SMD, CH₂Cl₂, где в качестве моделей использовались незамещенный енамин **1.2** и муравьиная кислота, Рисунок 3.2.1)[§]. Расчеты подтверждают образование водородно-связанных комплексов **C** (конформеры **C1** и **C2**). Были обнаружены два ранних переходных состояния (**TS1** и **TS2**), приводящих непосредственно из комплексов **C1** и **C2** к продукту **4**. Оба этих переходных состояния имеют ярко выраженный катионный характер, что подтверждается их геометрией полукресла и высоким расчетным зарядом на β -углеродных атомах (Модель CM5¹²³). Расчеты также предсказывают возможность диссоциации

[§] Расчеты выполнены младшим научным сотрудником лаборатории №8 ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского Головановым И.С.

комплекса **C1** с образованием ионной пары, включающей катион **D**. Атака карбоксилата на β -углеродный атом в **D** (**TS4**), происходит практически безбарьерно. Кроме того, расчеты показывают, что атака карбоксилата на атом азота катиона **D** с последующей [3,3]-сигматропной перегруппировкой полученного *N*-ацилокси-енамина³² имеет значительно более высокий активационный барьер. Примечательно, что нам не удалось обнаружить какие-либо переходные состояния, в которых участвуют две молекулы карбоновой кислоты.

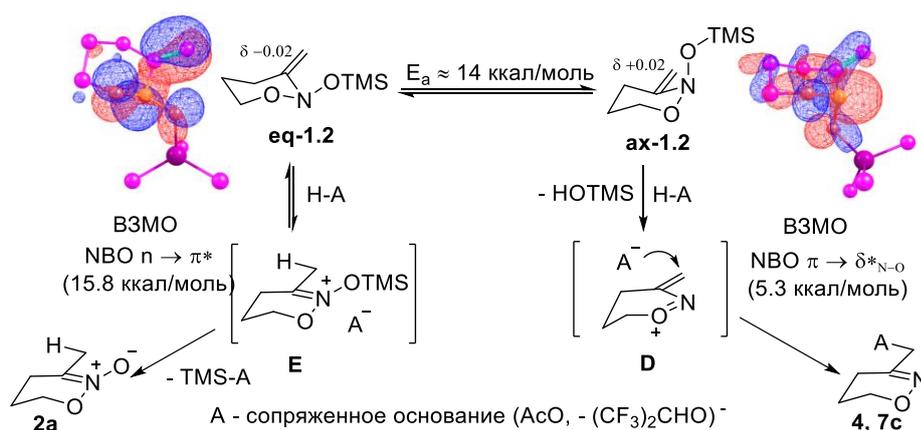
Рисунок 3.2.1



Хотя рассчитанные барьеры активации для **TS1** – **TS3**, по-видимому, несколько завышены (конверсия **1.2** \rightarrow **4** является быстрой при комнатной температуре), экспериментально наблюдаемое образование продукта присоединения растворителя (ТГФ), эфира **7a**, подтверждает участие катионов в этом процессе (Таблица 1, Эксперимент № 5 и Схема 3.2.5).³¹

Другим заслуживающим внимания экспериментальным наблюдением является образование нитроната **2a** (вместе с продуктами **4a** и **5a**) в реакции, проводимой в HFIP (Таблица 1, Эксперимент № 15). По-видимому, нитронат **2a** образуется в результате протонирования по Морковникову двойной С,С-связи в енаmine **1.2a** с последующим отщеплением TMS-группы от катиона **E** (Схема 3.2.6).

Схема 3.2.6



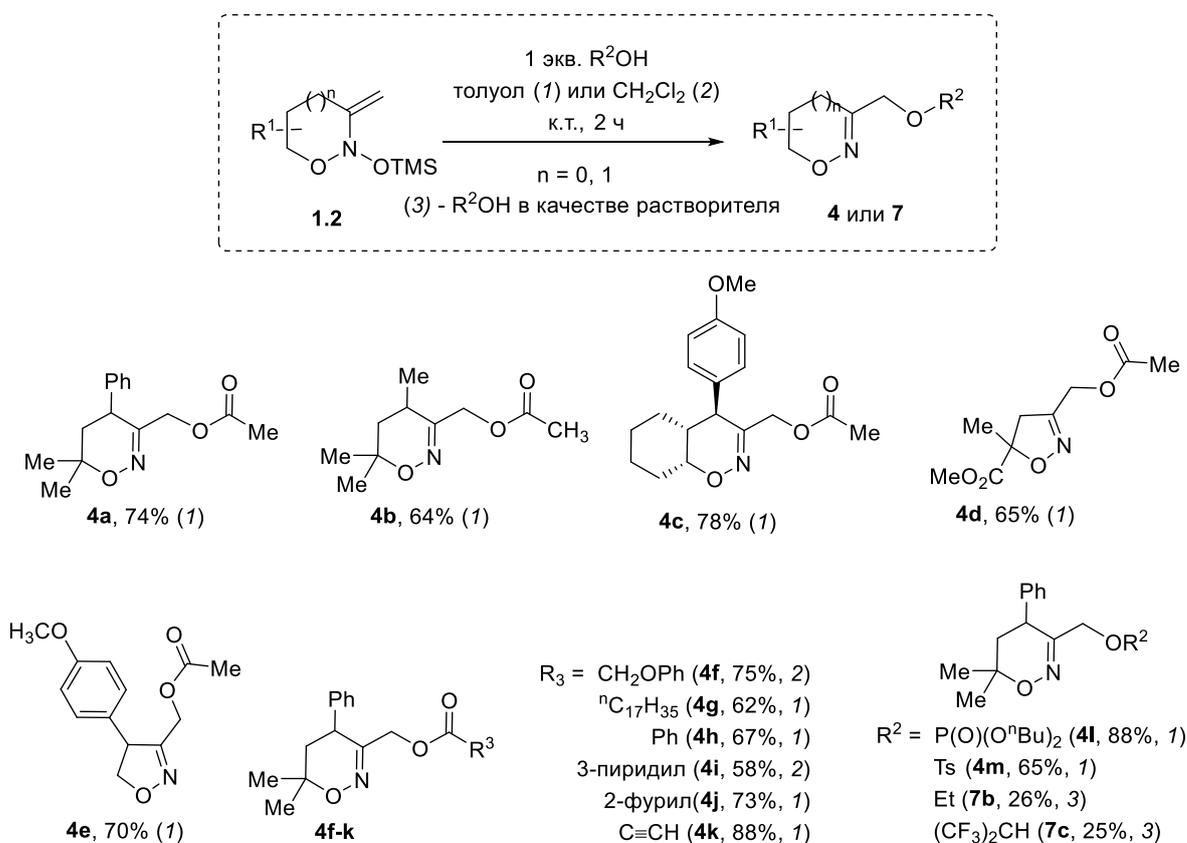
С точки зрения стереохимии, A_dE присоединение протонной кислоты НА должно происходить к конформации **eq-1.2**, в которой неподделенная пара электронов азота сопряжена с π -связью, что подтверждается проведенным NBO анализом и расчетом зарядов CM5 (Схема 3.2.6). В то же время взаимодействие кислоты с конформацией **ax-1.2** должно приводить к образованию продуктов **4** путём S_N'-реакции, обсуждавшейся выше. Поскольку известно, что для енаминов **1.2** эти две конформации сосуществуют,⁵⁷ можно предположить, что HFIP взаимодействует с обеими из них с сопоставимыми скоростями реакций. Таким образом, поскольку β -C-атом может выступать как в качестве нуклеофила, так и в качестве электрофила, в HFIP ен-нитрозоацеталь **1.2** способен проявлять себя как «стереоэлектронный хамелеон».¹²⁴

Как видно из проведенных экспериментов, растворитель существенно влияет на направление присоединения уксусной кислоты к ен-нитрозоацетальям **1.2**, изменяя механизм реакции. В реакции ен-нитрозоацетала **1.2a** с AcOH основные растворители (DMF, DMSO, NMP) способствуют протеканию процесса через образование нитрозоалкена. В неполярных растворителях (толуол, CH₂Cl₂) начальная нуклеофильная атака на атом кремния блокируется, и реакция протекает посредством промотируемого кислотой Бренстеда S_N'-замещения OTMS-группы. В протонных растворителях, таких как HFIP, наряду с процессом S_N' становится возможным присоединение по типу A_dE по двойной связи C=C. Понимание этих важных эффектов растворителя является ключом к разработке эффективных методов оксиминоалкилирования HO-кислот.

3.2.2. Изучение субстратной специфичности реакций присоединения HO-кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам

Промотируемое кислотой Бренстеда присоединение HO-кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам **1.2** может рассматриваться как удобная стратегия для синтеза биологически активных N-O гетероциклов, содержащих различные остатки карбоновых кислот. Поэтому на следующем этапе исследования данное превращение было изучено более подробно (Схема 3.2.7).

Схема 3.2.7



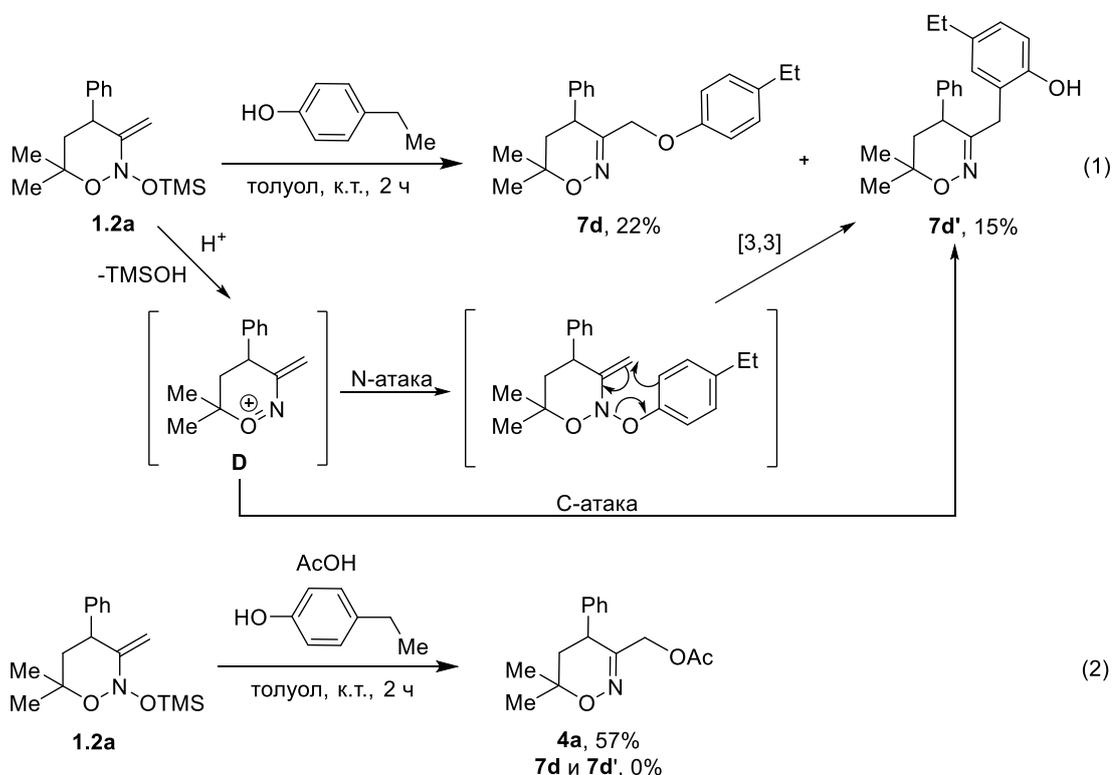
Строение продуктов **4a-m**, **7a-c** подтверждено методами ¹H, ¹³C и ¹³C DEPT ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектроскопии высокого разрешения и элементным анализом.

Как видно из данных Схемы 3.2.7, реакция различных пяти- и шестичленных циклических ен-нитрозоацеталей **1.2** с уксусной кислотой в толуоле (Методика (1)) являются общей, в результате образуются соответствующие изоксазолины и 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазины **4a-e** с выходами 64–78%. Важно отметить, что ни в

одной из этих реакций аддукты с раскрытой цепью типа **3** не были обнаружены.** Кроме того, установлено, что присоединению к модельному ен-нитрозоацеталю **1.2a** успешно подвергаются различные карбоновые кислоты, в том числе содержащие нуклеофильный фрагмент пиридина. Для обеспечения полной растворимости карбоновой кислоты в некоторых случаях в качестве растворителя вместо толуола использован CH_2Cl_2 (Методика (2)).

Важно отметить, что даже кислый дибутилфосфат и TsOH вступают в реакцию с енамином **1.2a** с образованием стабильного фосфата **4m** и тозилата **4n** соответственно с хорошими выходами. В то же время, спирты (этанол и гексафторизопропанол) нереакционноспособны в этих условиях, однако соответствующие аддукты **7b** и **7c** возможно получить, хотя и с низкими выходами, путем проведения реакции в соответствующих спиртах в качестве растворителей (Методика (3)).

Схема 3.2.8



В реакции енамина **1.2a** с 4-этилфенолом (1 экв.) нами получен неожиданный результат. Помимо целевого эфира **7d**, также обнаружен его изомер

** Основными побочными продуктами оказались TMS-эфиры **5**.

7d', в котором фенол присоединен атомом углерода [Схема 3.2.8, Уравнение (1)]. Этот продукт, вероятно, является результатом алкилирования 4-этилфенола по Фриделю-Крафтсу катионом **D** или [3,3]-сигматропной перегруппировки промежуточного *N*-арилоксиенамина, образующегося в результате атаки 4-этилфенола на атом азота катиона **D** (Схема 3.2.8).

Важно отметить, что в конкурентном эксперименте со смесью 4-этилфенола и уксусной кислоты наблюдалось присоединение только последней, а значит, скорость реакции зависит от кислотности НО-кислоты [Схема 3.2.8, Уравнение (2)]. Исходя из этого, можно ожидать селективности при оксиминоалкилировании субстратов с различной кислотностью.

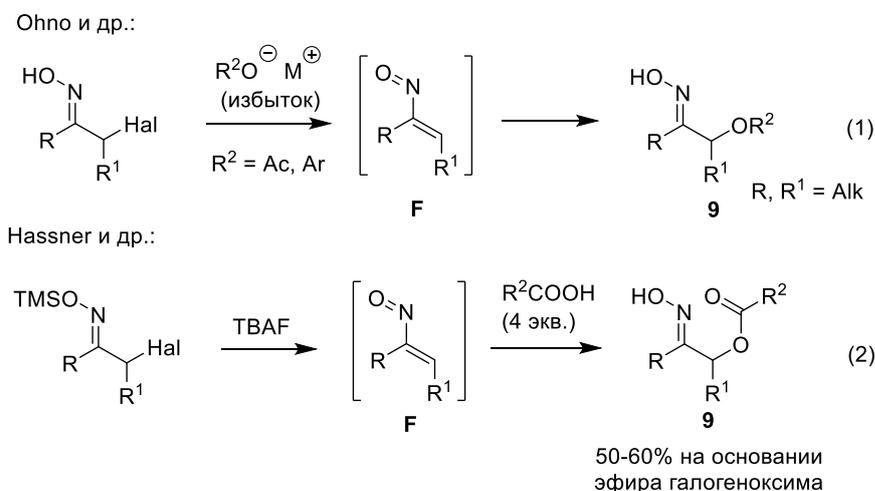
3.2.3. Разработка метода оксиминоалкилирования ОН-кислот

Проведенные нами исследования механизма реакции енаминов **1.2** с уксусной кислотой также полезны для разработки общего метода оксиминоалкилирования НО-кислот с целью получения ациклических α -оксиоксимов **9**, которые являются важными билдинг-блоками, а также выступают в качестве промежуточных соединений в синтезе производных 1,2-аминоспиртов¹²⁵, 1,2-гидроксигидроксиламинов¹²⁶⁻¹²⁸ и биологически активных гетероциклов.¹²⁹⁻¹³³

Прямое оксиминоалкилирование О-нуклеофилов является сложной задачей. В нескольких работах,^{134, 135} посвященных этой проблеме, сообщается об алкилировании карбоксилатов или фенолятов щелочных металлов α -галооксимами (Схема 3.2.9, Уравнение (1)).¹³⁴ Поскольку замещение α -галооксимов происходит по механизму элиминирования / нуклеофильного присоединения через генерирование нитрозоалкенов **F**, необходим избыток карбоксилата или фенолята, выступающего как в качестве основания, так и в качестве нуклеофила.¹³⁶ В случае необходимости использования сложных и дорогостоящих О-нуклеофилов эта процедура оказывается особенно неэффективной. В качестве альтернативы Хасснером и его коллегами¹³⁵ предложен метод с использованием OTMS-эфиров α -галооксимов в качестве источников нестабильных нитрозоалкенов **F**, генерирующихся при действии эквимольным количеством TBAF [Схема 3.2.9, Уравнение (2)]. Хотя в этом случае О-нуклеофилы используются в форме кислот, а не солей, требовался четырехкратный избыток карбоновой кислоты по отношению

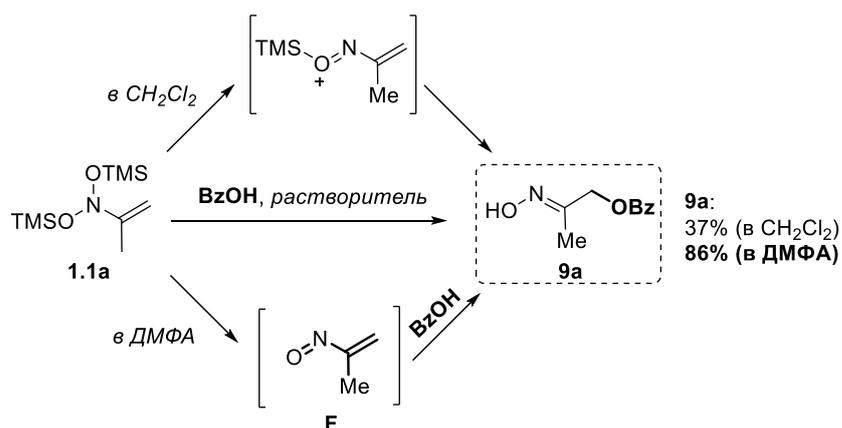
к силиловому эфиру α -галуоксима, что также является существенным недостатком данного метода.

Схема 3.2.9



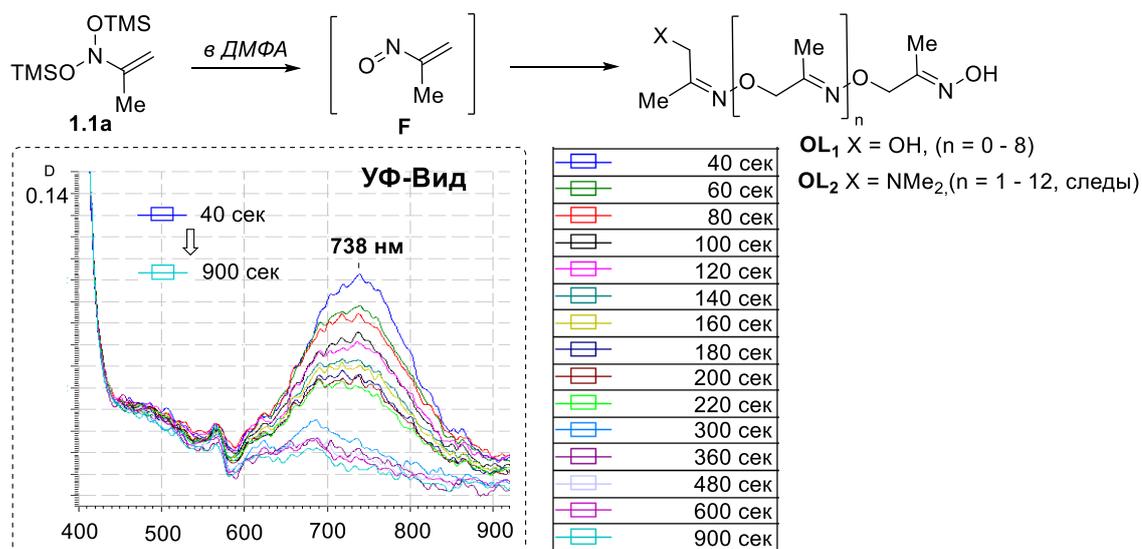
Мы пришли к выводу, что α -оксиоксимы **9** при определенных условиях, а именно в подходящем растворителе, могут быть получены более избирательно из легкодоступных *N,N*-бис(силилокси)енаминов **1.1**^{9, 119, 137} действием непосредственно HO-кислот. В случае енаминов **1.1** пути отщепления/присоединения и S_{N}' -замещения после десилилирования приводят к одному и тому же продукту (Схема 3.2.10). Мы изучили оба пути, чтобы определить наиболее эффективный. Реализовать различные механизмы предполагалось в модельном эксперименте при обработке бензойной кислотой ациклического *en*-нитрозоацетала **1.1a** ($\text{R} = \text{Me}$) в ДМФА и в CH_2Cl_2 (Схема 3.2.10). В ДМФА целевой α -бензоилоксиоксим **9a** оказался единственным продуктом (выход 86%), тогда как в CH_2Cl_2 было получено только 37% **9a**.

Схема 3.2.10



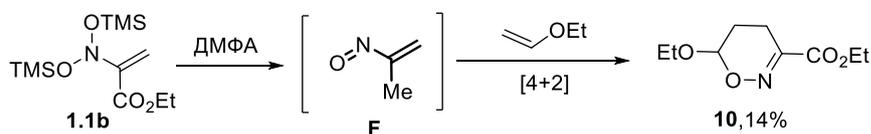
В отличие от циклических *N*-алкокси-*N*-силилоксиенаминов **1.2**, их бис-силилированные аналоги **1.1** оказались нестабильными в ДМФА: в течение 15 минут при комнатной температуре они полностью превращаются в смесь олигомерных продуктов **OL₁** и **OL₂**. Процесс протекает через промежуточный нитрозоалкен **F**, на образование которого указывают кратковременное окрашивание реакционной смеси в голубой цвет, а также данные УФ-спектроскопии ($\lambda_{\text{max}} = 738 \text{ нм}$, Схема 3.2.11).

Схема 3.2.11



Кроме того, нам удалось дополнительно подтвердить образование промежуточного нитрозоалкена получением [4 + 2] аддукта **10** в реакции енамина **1.1b** с этилвиниловым эфиром в ДМФА (Схема 3.2.12).

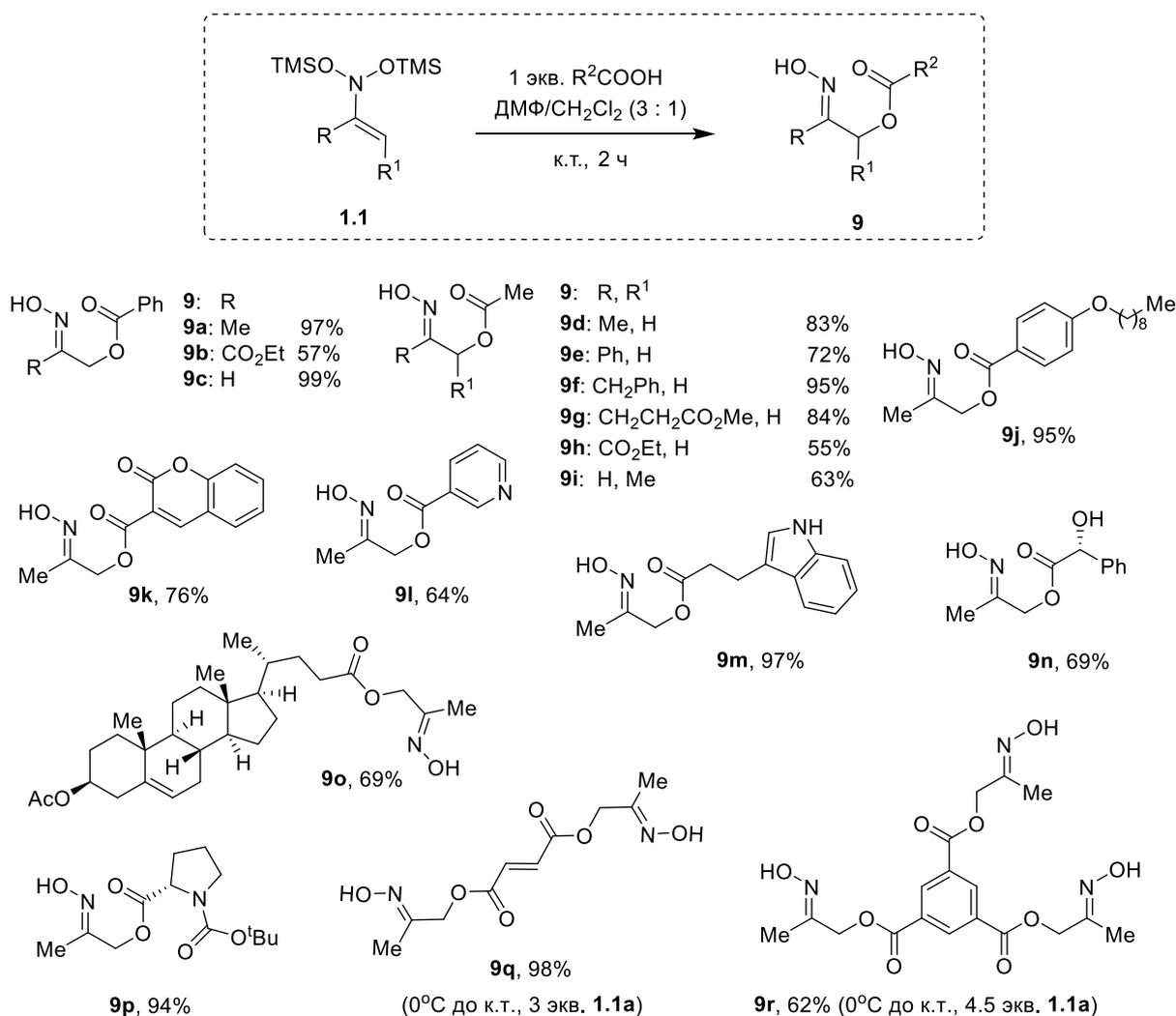
Схема 3.2.12



Таким образом, можно сделать вывод, что расщеплению нитрозоацетального фрагмента в енаминах **1.1** может способствовать сам ДМФА, действуя как основание Льюиса. Поэтому, чтобы предотвратить разложение енамина **1.1** во время реакции с кислотой, его вводили в виде 1М раствора в CH₂Cl₂ в раствор уксусной кислоты в ДМФА. Эта небольшая модификация увеличила выход целевого аддукта **9a** до 97%.

Чтобы определить, насколько общим является данный подход, были проведены исследования с различными субстратами в оптимизированных условиях. В первой серии экспериментов изучалось влияние заместителей в *N,N*-бис(силилокси)енамине **1.1**. Оказалось, что различные бис(окси)енамины **1.1** хорошо вступают в реакцию с уксусной кислотой в эквимолярном соотношении 1:1, при этом полной конверсии удается достигнуть в мягких условиях в течение короткого времени. Во всех случаях для снятия TMS-группы проведен метанолиз. В результате образуются соответствующие α -ацетилоксиоксимины **9** с хорошими и высокими выходами (Схема 3.2.13). Примечательно, что из исследованных *ен*-нитрозоацеталей наиболее электронодефицитный субстрат **1.1b** ($R = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^1 = \text{H}$) реагировал наименее селективно.

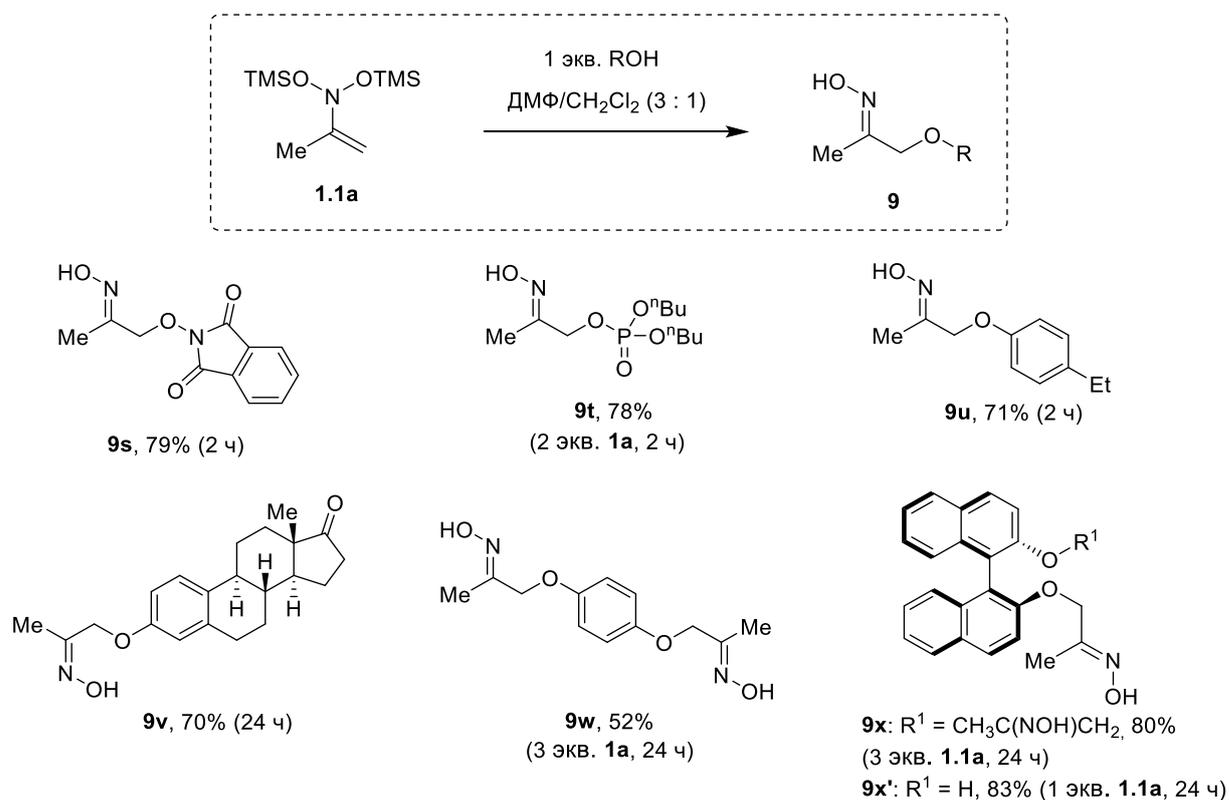
Схема 3.2.13



Кроме того, в реакцию с модельным *ен*-нитрозоацеталем **1.1a** легко вступают различные карбоновые кислоты, включая никотиновую кислоту, 3-(индол-3-ил)пропионовую кислоту, (-)-миндальную кислоту и производные аминокислот (Схема 3.2.13). В ходе реакции нуклеофильные пиридиновые (продукт **9l**), индольные (продукт **9m**) и алифатические спиртовые (продукт **9n**) фрагменты не претерпевают изменений, однако для сохранения амино-группы требуется её защита (продукт **9p**).¹³⁸ С помощью разработанного метода можно успешно осуществить селективное двойное (продукт **9q**) и тройное (продукт **9r**) алкилирование бис- и трискарбоновых кислот, что демонстрирует его высокую эффективность. Следует отметить, что в обоих случаях для обеспечения полного алкилирования необходим 1,5-кратный избыток **1.1a**. Трижды оксиминоалкилированную тримезиновую кислоту (трисоксим **9r**) можно рассматривать как интересный лиганд и билдинг-блок для супрамолекулярной химии.

С *ен*-нитрозоацеталами **1.1** успешно реагируют не только карбоновые кислоты, но и другие НО-кислоты (Схема 3.2.14).

Схема 3.2.14



В результате взаимодействия *N*-гидроксиуксукцинимиды и дибутилфосфата с **1.1a** образуются соответствующие α -оксиоксимины **9s** и **9t** с хорошими выходами. Алифатические спирты (EtOH, PhCH₂OH) оказались нереакционноспособными в этих условиях, однако фенолы вступают в данную реакцию, образуя соответствующие оксиминоалкилированные аддукты с хорошими выходами (Схема 3.2.14).

Нам также удалось успешно применить разработанную методику для модификации природных фенолов, таких как эстрон, в результате получен оксиминоалкилированный стероид **9v**. Известно, что продукты этого типа проявляют высокую антипролиферативную активность.¹³⁹ (*S*)-1,1'-Би-2-нафтол [(*S*)-БИНОЛ] также может быть селективно превращен в моно- или бис-оксиминоалкилированные продукты **9x** или **9x'** в зависимости от количества используемого енамина **1.1a**. Однако, для достижения полной конверсии фенолов обычно необходимо более длительное время реакции (24 часа). Кроме того, выявлено, что сильные кислоты, такие как TsOH, образуют сложные смеси неидентифицируемых продуктов.

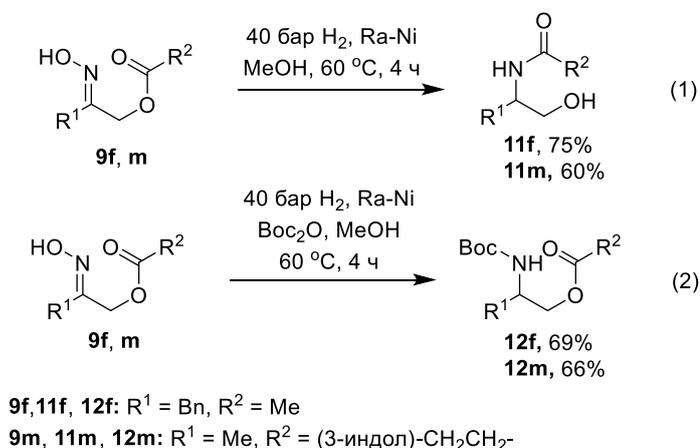
Строение оксимов **9a-x'** было подтверждено методами ¹H, ¹³C и ¹³C DEPT ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектроскопии высокого разрешения и элементным анализом.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью системы *en*-нитрозоацеталь **1.1**/ДМФА могут быть успешно оксиминоалкилированы HO-кислоты с pKa в диапазоне 2-10. Достоинством разработанного метода по сравнению с другими процедурами синтеза α -оксиоксимов является использование стехиометрического количества *O*-нуклеофила в *N*-форме и отсутствие каких-либо добавок (оснований, катализаторов и источников фторид-ионов).

3.2.4. Примеры использования α -оксиоксимов в синтезе производных вицинальных аминоспиртов

α -Оксиоксимины **9**, полученные разработанным нами методом, являются важными предшественниками производных 1,2-аминоспиртов, которые представляют интерес для медицинской химии. Примером такого рода превращений является восстановление α -ацилоксиоксимов **9f** и **9m** (Схема 3.2.15). В результате каталитического гидрирования этих α -ацилоксиоксимов происходит восстановление оксимино-группы, сопровождающееся последующей внутримолекулярной миграцией ацильной группы, с получением соответствующих амидов 1,2-аминоспиртов **11f** и **11m** [Схема 3.2.15, Уравнение (1)]. При необходимости внутримолекулярную изомеризацию сложного эфира амида можно предотвратить, проводя гидрирование в присутствии Voc_2O , в результате образуются защищенные сложные эфиры 1,2-аминоспиртов **12f** и **12m** [Схема 3.2.15, Уравнение (2)].

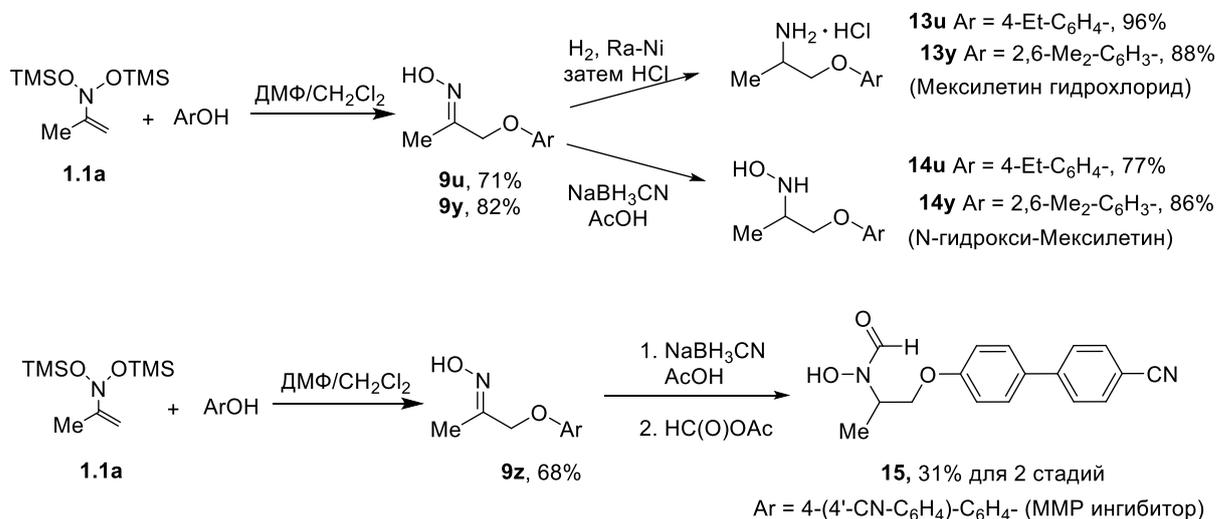
Схема 3.2.15



Предложенный подход к α -арилоксиоксимами также успешно использован при синтезе важных для фармацевтики соединений, таких как β -арилоксиамины **13** и β -арилокси-*N*-гидроксиламины **14** (Схема 3.2.16). В частности, с помощью оксиминоалкилирования 2,6-диметилфенола и последующего полного гидрирования образующегося α -арилоксиоксима **9y** нами синтезирован антиаритмический препарат мексилетин **13y**.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Восстановление того же оксима **9y** с помощью NaBH_3CN ведет к образованию *N*-гидрокси-мексилетина **14y**¹⁴¹ с высоким выходом. Аналогичным образом гидридным восстановлением α -

арилоксиоксима **9z** и последующим формилированием, полученного 4'-гидроксибифенил-4-карбонитрила, нам удалось синтезировать известный ингибитор матриксной металлопротеиназы (ММР) **15** компании Abbott.¹²⁸

Схема 3.2.16



3.3. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с SH-кислотами: новый подход к синтезу α-тиооксимов

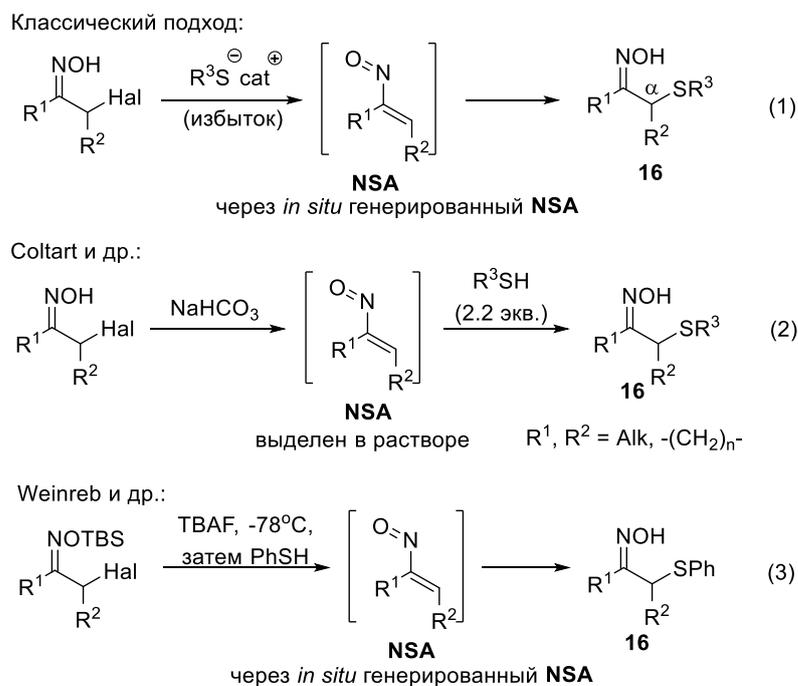
По аналогии с рассмотренным выше присоединением O-нуклеофилов в β-положение ен-нитрозоацеталей мы предположили, что использование S-нуклеофилов в данной реакции также может привести к α-тиооксимам **16**. Эти продукты являются важными биоактивными соединениями, лигандами и предшественниками синтетически ценных α-тиокетонов, 1,2-меркаптоаминов и 1,2-меркаптогидроксиламинов.

В литературе описаны примеры синтеза α-тиооксимов с использованием присоединения S-нуклеофилов к сопряженным нитрозоалкенам **NSA**. Как правило, предшественниками **NSA** являются α-галооксимы, в которых под действием основания происходит отщепление HHal (Схема 3.3.1, Уравнение (1)).¹³⁶ Хотя в целом в данных реакциях наблюдаются хорошие выходы, для их достижения требуется использовать избыток тиолята, который также необходим в качестве основания для генерации промежуточного нитрозоалкена. В недавно разработанной Coltart и соавторами¹⁴⁴ методике **NSA** генерировались в

разбавленном растворе под действием NaHCO_3 до реакции с нуклеофилом (Схема 3.3.1, Уравнение (2)). Однако этот способ применим только к стабильным тризамещенным нитрозоалкенам¹⁴⁵, для которых в разбавленных растворах полимеризация протекает медленно. Кроме того, на второй стадии используются 2,2 эквивалента S-нуклеофила (тиола). Weinreb и соавторы¹⁴⁶ в качестве источников NSA в реакции с тиофенолом успешно использовали TBS-эфиры α -галооксимов (Схема 3.3.1, Уравнение (3)). В этом методе применялось почти стехиометрическое количество тиола, однако для получения NSA дополнительно требовалось эквимолярное количество фторида тетрабутиламмония (TBAF). В целом, из-за нестабильности и высокой реакционной способности нитрозоалкенов их сочетание с S-нуклеофилами является сложной задачей, и зависит от многих факторов, в том числе температуры, концентрации и, особенно, от природы предшественника NSA.

Использование *N,N*-бис(силокси)енаминов как источников NSA имеет преимущества поскольку позволяет проводить их генерацию в мягких условиях в низких стационарных концентрациях.

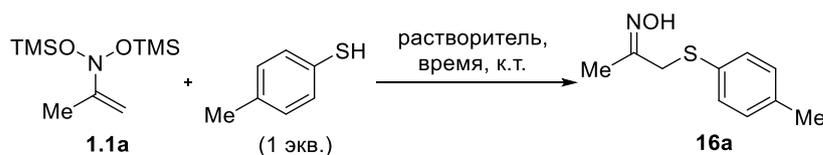
Схема 3.3.1



3.3.1. Изучение реакции HS-кислот с ен-нитрозоацетальми

На первом этапе нами была проведена реакция модельного ен-нитрозоацетала **1.1a** с SH-кислотой (тиокрезолом) в различных растворителях также, как это было ранее проделано в случае с OH-кислотами (см. раздел 3.2.). Результаты этих исследований представлены в Таблице 2.

Таблица 2



№	Растворитель	Время, ч	Выход 16a , % ^a
1	CH ₂ Cl ₂	2	13 ^б
2	Гексан	2	37 ^б
3	Толуол	2	27
4	ДМФА	2	43 ^в
5	CH ₂ Cl ₂	24	31
6	Гексан	24	77
7	Толуол	24	78
8	ДМФА	24	48
9	Без растворителя	24	43
10	вода	24	52
11	мочевина/ChCl ^д (2 : 1)	24	37

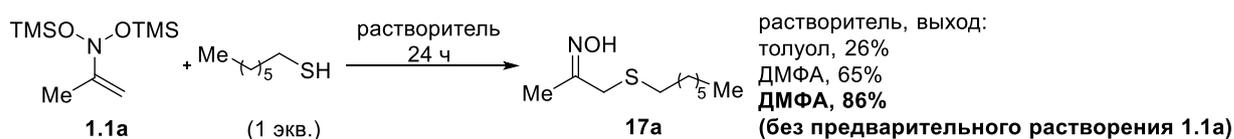
^a Определено с помощью ¹H-ЯМР спектров с внутренним стандартом. ^б Конверсия **1.1a** - 56%. ^в Конверсия **1.1a** - 55%. ^г Конверсия **1.1a** > 99%. ^д ChCl - холинхлорид.

Во всех протестированных растворителях (CH₂Cl₂, гексан, толуол, вода, мочеви́на/ChCl), кроме диметилформамида (ДМФА), образование целевого α-тиооксима **16a** происходило медленно, и через 2 ч оставалось значительное количество исходных реагентов (Таблица 2, Эксперименты № 1–3). Увеличение времени реакции привело к росту конверсии и выхода в гексане и толуоле (Таблица 2, Эксперименты № 6 и 7). Однако в реакциях, проводимых в CH₂Cl₂ и ДМФА, даже через 24 часа существенного увеличения выхода не наблюдалось (Таблица 2, Эксперименты № 5 и 8).

Мы также предприняли попытку синтеза продукта **16a** с использованием условий, отвечающим требованиям «зеленой химии». Так, выход оксима **16a** в результате взаимодействия *n*-тиокрезола без растворителя с енамином **1.1a** составил 43% (Таблица 2, Эксперимент № 9). Несколько лучший результат (выход 52%) получен в реакции, проведенной «на воде» (Таблица 2, Эксперимент № 10). Кроме того, недавно было продемонстрировано, что глубокие эвтектические растворители (DES) очень эффективны для реакций с участием нитрозоалкенов.¹⁴⁷ Однако в нашей реакции использование эвтектической смеси¹⁴⁸ мочевины и холинхлорида привело к довольно низкому выходу α -тиооксима **16a** (Таблица 2, Эксперимент № 11).

Интересно, что в результате реакции енамина **1.1a** с менее кислым *n*-гептантиолом в толуоле целевой аддукт **17a** образуется с выходом только 26% (Схема 3.3.2). Смена растворителя на ДМФА помогла повысить выход продукта **17a** до 65%. Дальнейшего увеличения выхода **17a** (до 86%) удалось достичь путем добавления раствора *n*-гептантиола в ДМФА к *N,N*-бис(силокси)енамину **1.1a** без предварительного растворения последнего. Это может быть связано с ранее наблюдаемой низкой стабильностью енаминов типа **1.1** в ДМФА (См. раздел 3.2.3).

Схема 3.3.2



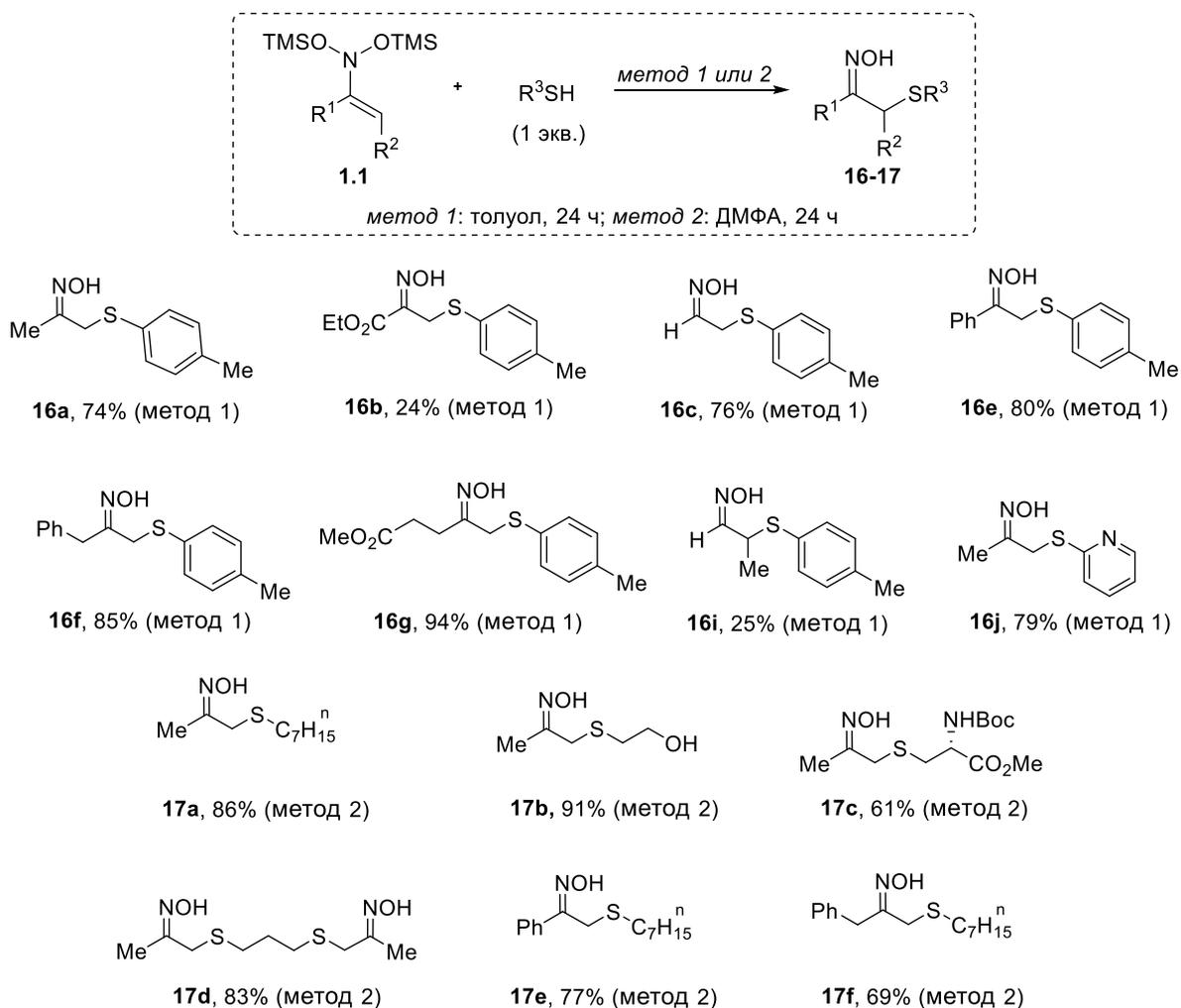
Приведенные эксперименты свидетельствуют о том, что для реакций с ароматическими и алифатическими тиолами необходимы разные типы растворителей: толуол для тиофенолов и ДМФ для алифатических тиолов. Мы изучили обе реакции на серии *N,N*-бис(силокси)енаминов **1.1**. Как видно из Схемы 3.3.3, различные α -нитрозоацетали **1.1** успешно вступают в реакцию с эквимолярным количеством *n*-тиокрезола в толуоле (*Метод 1*) с образованием соответствующих α -тиооксимов **16** с хорошими выходами. Важно отметить, что в реакцию были успешно вовлечены предшественники крайне нестабильных монозамещенных промежуточных нитрозоалкенов, а также нитрозоэтилена (Продукт **16c**).¹⁴⁵ В свою очередь, присоединение *n*-тиокрезола к α -

нитрозоацеталам **1.1**, несущим электроноакцепторную группу ($R^1=CO_2Et$) или содержащих тризамещенную двойную связь ($R^1=H, R^2=Me$), приводит к получению соответствующих продуктов **16b** и **16i** лишь с умеренными выходами.

Кроме того, в реакцию с енаминами **1.1** успешно вовлечены различные алифатические тиолы с использованием *метода 2*. В результате с хорошими выходами получены соответствующие α -тиооксими **17** (Схема 3.3.3). Защищенный L-цистеин также успешно оксиминоалкилирован по свободной SH-группе с образованием аддукта **17c**. Диоксим **17d**, полученный из 1,3-пропандитиола, является известным хелатирующим лигандом для Cu(II).¹⁴⁹

Реакция не затрагивает нуклеофильные пиридиновый и спиртовые фрагменты, что продемонстрировано на примере синтеза продуктов **16j** и **17b**. Большинство оксимов выделены в виде динамических смесей *E*- и *Z*-изомеров.

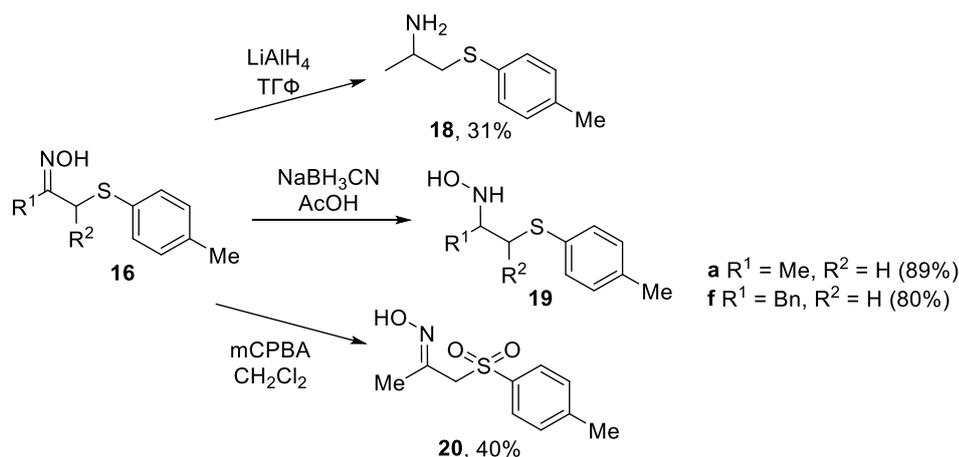
Схема 3.3.3



Строение продуктов **16a-c, e-g, i, j, 17a-e** было подтверждено методами ^1H , ^{13}C и ^{13}C DEPT ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектропии высокого разрешения и элементным анализом.

α -Тиооксимы **16-17** являются предшественниками ценных вицинальных *N,S*-содержащих органических соединений (Схема 3.3.4). Для демонстрации этого, некоторые из полученных нами модельных α -тиооксимов **16a** и **16f** были успешно трансформированы в соответствующие амины **18** и гидроксиламины **19** путем селективного восстановления оксимино-группы, а также в сульфоны **20** путем окисления сульфидного фрагмента. Интересно отметить, что 1-(*n*-толилтио)пропан-2-амин **18** является известным соединением с антидепрессантной активностью.¹⁵⁰

Схема 3.3.4

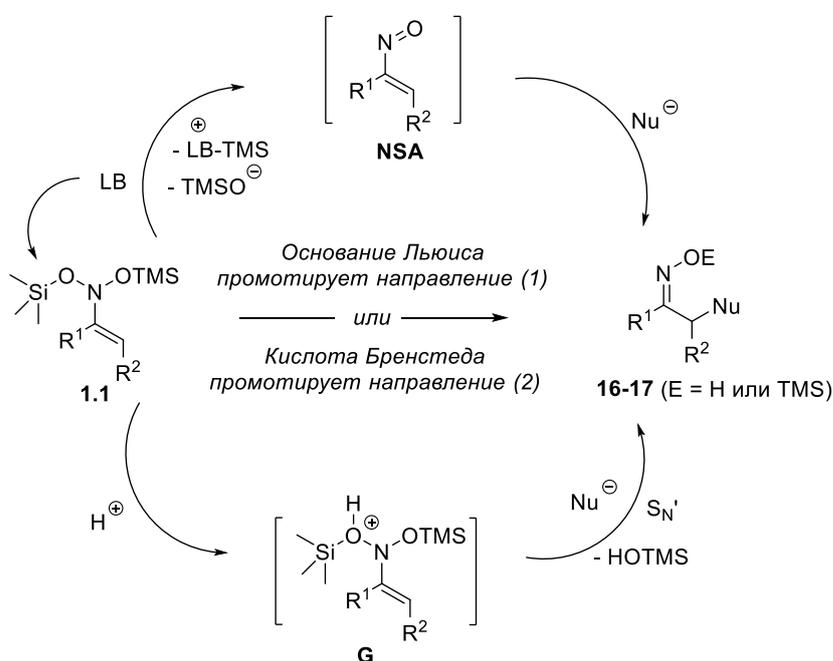


3.3.2. Изучение механизма присоединения HS-кислот к енаминам в различных растворителях

Отдельное внимание было уделено механизму присоединения тиолов к енитрозоацетальам **1.1** (Схема 3.3.5). На основании наших предыдущих исследований с HO-кислотами (см. раздел 3.2.) можно предположить два пути протекания реакции: (1) образование NSA из енамина **1.1** под действием основания Льюиса, которым может быть растворитель или тиолят-анион, с последующим присоединением S-нуклеофила по Михаэлю (механизм отщепления-

присоединения) или (2) прототируемое кислотой Бренстеда S_N' -замещение OTMS-группы тиолат-анионом в образовавшемся катионе **G**. Принимая во внимание тот факт, что тиолы являются как нуклеофилами, так и кислотами Бренстеда, можно ожидать возможность реализации каждого из путей. Кроме того, по какому именно пути будет протекать реакция, может зависеть от растворителя. В большинстве реакций, проводимых в ДМФА, наблюдалось появление голубого цвета, что указывает на промежуточное образование **NSA**, аналогично реакциям с карбоновыми кислотами и фенолами (См. раздел 3.2.2).

Схема 3.3.5

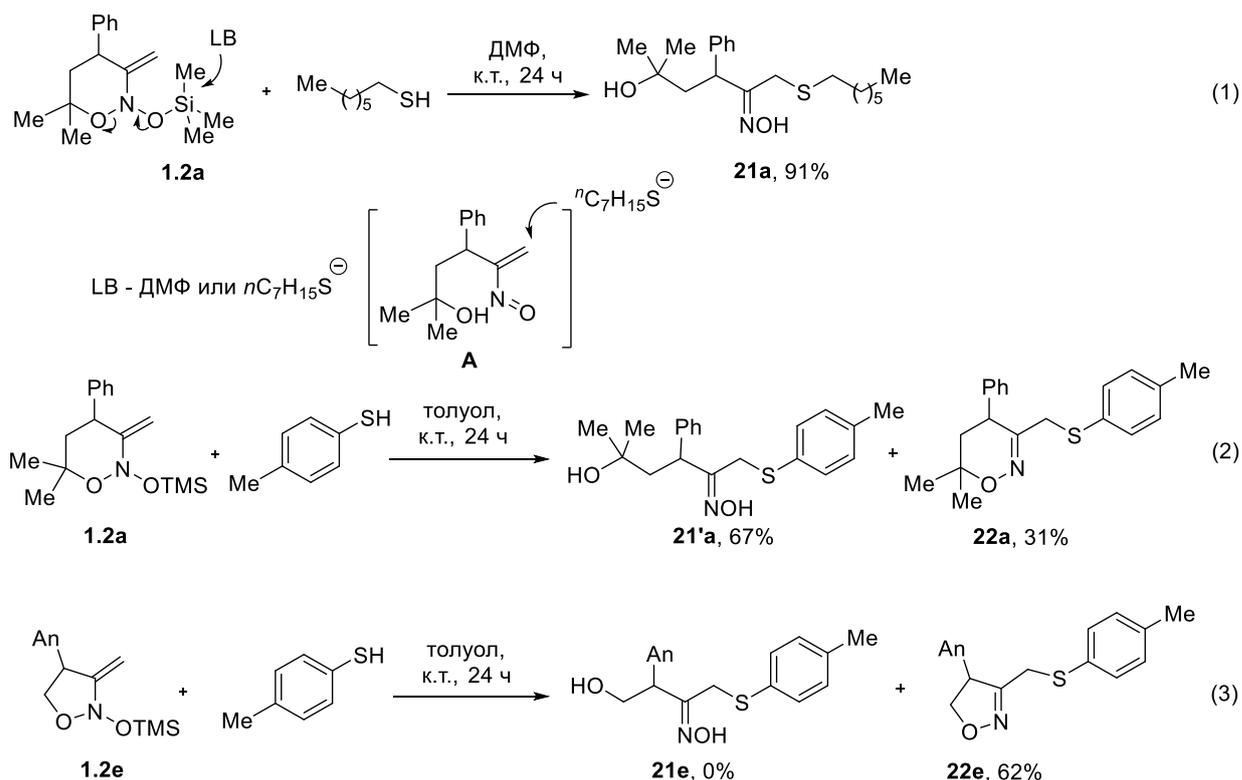


Для уточнения механизма проведены эксперименты с несимметричными эн-нитрозоацетальями **1.2**⁸ (Схема 3.3.6).

В реакции **1.2a** с 1-гептантиолом в ДМФА (Схема 3.3.6, Уравнение (1)) образовывался только продукт **21a** с раскрытой цепью, что свидетельствует протекании процесса через промежуточный нитрозоалкен **A**. В эксперименте с *n*-тиокрезолом в толуоле (Схема 3.3.6, Уравнение (2)) помимо продукта **21'a** с раскрытой цепью выделен циклический продукт **22a**. Последний не может быть получен из нитрозоалкена типа **A** и, вероятно, образуется путем прототируемого кислотой Бренстеда S_N' -замещения OTMS-группы (Схема 3.3.6, Путь (2)). В

результате реакции 5-членного циклического ен-нитрозоацетала **1.2e** выделен только изоксазолиновый продукт **22e** (Схема 3.3.6, Уравнение (3)). Таким образом, можно предположить, что в ДМФА реакция протекает только через нитрозоалкеновый путь (1), тогда как в толуоле реализуются одновременно оба пути (1) и (2).

Схема 3.3.6



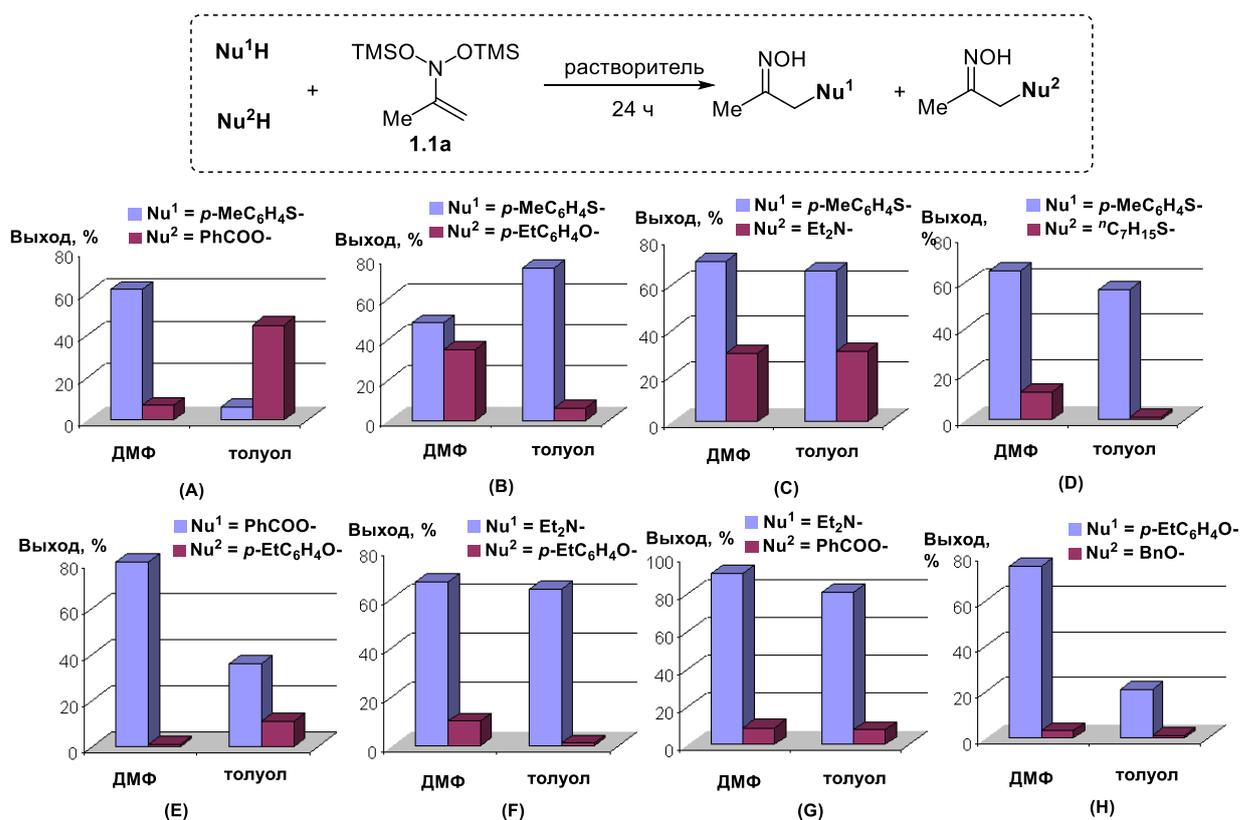
Низкие выходы алифатических тиолов в толуоле объясняется их меньшей кислотностью по сравнению с тиофенолами и, следовательно, неспособностью промотировать путь (2).

3.3.3. Изучение относительной реакционной способности нуклеофилов различных типов

Для проведения сайт-селективного оксиминоалкилирования субстратов, содержащих несколько нуклеофильных центров необходимо иметь представление об относительной реакционной способности нуклеофилов различных типов.

Поэтому мы провели серию сравнительных экспериментов с использованием *n*-тиокрезола, *n*-гептантиола, *n*-метилфенола, бензойной кислоты, диэтиламина и бензилового спирта в качестве эталонных нуклеофилов. В этих конкурентных экспериментах проводилась реакция смеси двух выбранных нуклеофилов с одним эквивалентом модельного енамина **1.1a** в ДМФА или толуоле. Результат этого исследования показан на Рисунке 3.3.1.

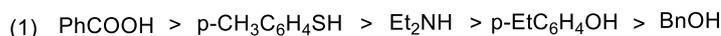
Рисунок 3.3.1



Общая тенденция в реакционной способности нуклеофилов, выведенная из данных экспериментов, показана на Рисунке 3.3.2 (Эксперименты № (1) и (2)). Бензиловый спирт оказался наименее реакционноспособным как в ДМФА, так и в толуоле. В случае других нуклеофилов в ДМФА и толуоле наблюдалась различная селективность. Например, обнаружено, что в ДМФА наиболее реакционноспособным является *n*-тиокрезол, тогда как в толуоле – бензойная кислота.

Рисунок 3.3.2

Реакционная способность в толуоле:



Реакционная способность в ДМФА:



Наблюдаемые тенденции соответствуют гипотезе о том, что в ДМФА и толуоле реализуются разные механизмы. В толуоле реакционная способность в целом коррелирует с кислотностью Н-формы нуклеофила, что логично ожидать, предполагая путь реакции, промотируемый протонной кислотой (2) (Схема 3.3.5). Исключением является диэтиламин, поскольку будучи сильным нуклеофилом он инициирует нитрозоалкеновый путь (1) независимо от используемого растворителя.^{††} Интересно, что в конкурентном эксперименте с бензойной кислотой и диэтиламином в толуоле (Рисунок 3.3.1 (G), толуол) преобладал продукт присоединения диэтиламина, что противоречит тенденции, показанной на Рисунке 3.3.2. Это, вероятно, связано с депротонированием бензойной кислоты в данных условиях, и, как следствие, блокированию механизма, промотируемого протонной кислотой.

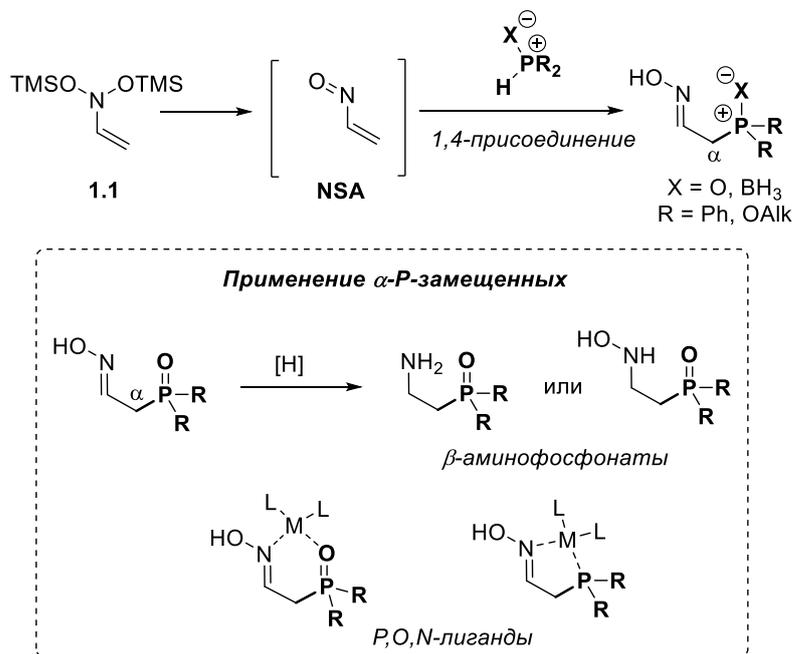
В ДМФА тренд реакционной способности сложнее. В конкурентных экспериментах, проводимых в ДМФА, присоединение *n*-тиокрезоло преобладало над присоединением бензойной кислоты и диэтиламина (Рисунок 3.3.1 (A) и (C)). Предположительно, это связано с тем, что промежуточный нитрозоалкен NSA реагирует не с самим *n*-тиокрезолом, а с его высоконуклеофильным анионом, который обратимо генерируется при диссоциации тиола в ДМФА. По этой причине *n*-тиокрезол является более реакционноспособным, чем более нуклеофильный диэтиламин (Рисунок 3.3.1 (C), ДМФА). Следовательно, для успешного проведения реакций в ДМФА необходимо учитывать как нуклеофильность, так и кислотность реагента HNu.

^{††} Об изучении реакции *N,N*-бис(силокси)енаминов с алифатическими аминами см. работу¹²⁷

3.4. Изучение взаимодействия *ен*-нитрозоацеталей с РН-кислотами

Ещё одним типом нуклеофилов, взаимодействие которых с *ен*-нитрозоацеталами ранее не изучалось, являются Р-нуклеофилы. Данный путь представляется многообещающей стратегией для синтеза α -фосфозамещенных оксимов, которые могут выступать как в качестве Р, N, O-лигандов для катализа, так и в качестве предшественников фармакологически активных соединений и агрохимикатов, например, β -аминофосфонатов и β -гидроксиламинофосфонатов (Схема 3.4.1). Поэтому на следующем этапе работы мы исследовали возможность присоединения к *N,N*-бис(силокси)енаминам таких Р-нуклеофилов как фосфины, фосфиты, фосфиноксиды и дифенилфосфин бораны с целью разработки новых методов синтеза β -оксиминоалкил-замещенных фосфонатов (X = O), фосфиноксидов и фосфитов (X = O), фосфино-борановых комплексов (X = BH₃) и солей фосфония (X = R).

Схема 3.4.1

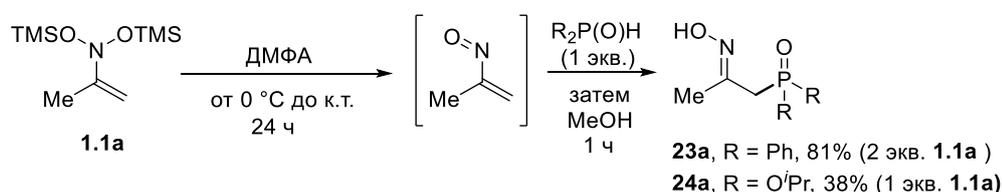


3.4.1. Оптимизация условий реакции *ен*-нитрозоацеталей с *PH*-кислотами

По аналогии с разработанными нами методами введения *O*- и *S*-нуклеофилов в β -положение *ен*-нитрозоацеталей можно предположить, что лучшее протекание процесса в случае *P*-нуклеофилов будет обеспечиваться при реализации механизма, включающего генерацию **NSA** как интермедиата. Следует отметить, что ранее в литературе не было описано примеров присоединения *P*-нуклеофилов к **NSA** по Михаэлю (Схема 3.4.1).

При взаимодействии *ен*-нитрозоацеталей с *OH*- и *SH*-кислотами протекание процесса через промежуточное образование **NSA** наблюдалось при использовании в качестве растворителя ДМФА (см. разделы 3.2 и 3.3.1). Поэтому при проведении реакций модельного *ен*-нитрозоацетала **1.1a** с дифенилфосфиноксидом и ди(изопропил)фосфитом мы использовали те же условия. В результате получены α -*P*-замещенные оксимы **23a** и **24a** соответственно (Схема 3.4.2).

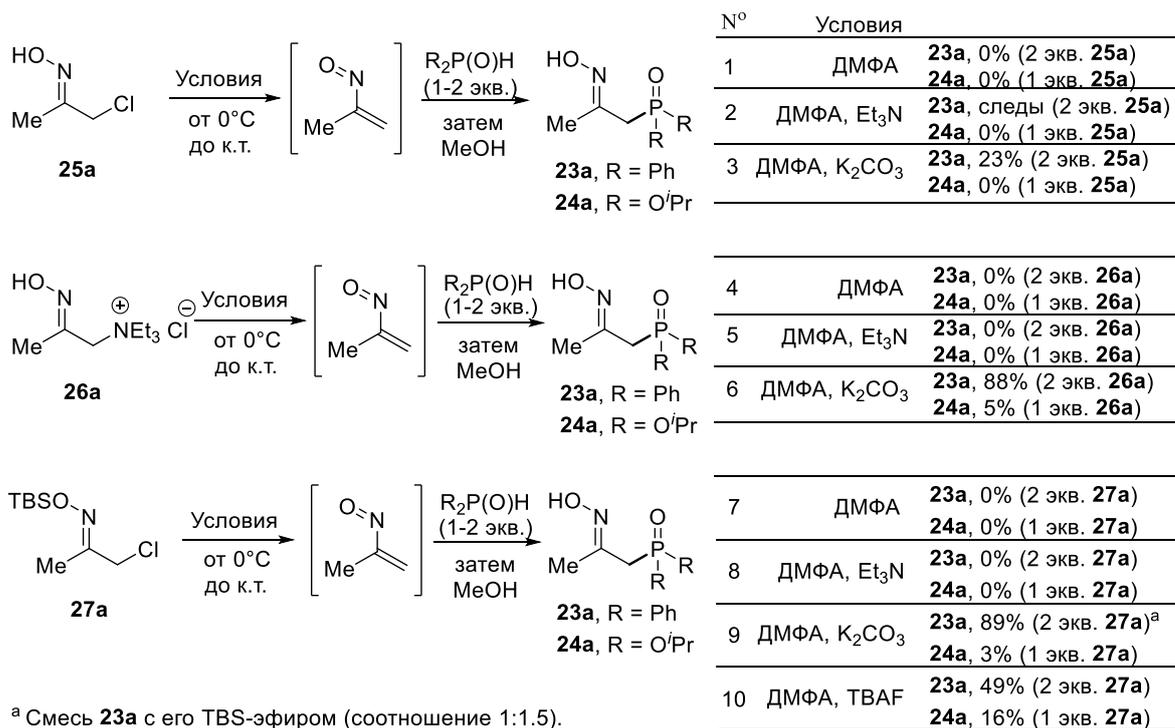
Схема 3.4.2



Следует отметить, что в момент добавления раствора *P*-нуклеофила в ДМФА к енамину наблюдалось окрашивание реакционной смеси в голубой цвет, которое со временем исчезало, подтверждающее участие **NSA** в качестве промежуточного соединения.

Для сравнения были опробованы другие источники **NSA**: α -галогеноксимы **25**, четвертичные аммониевые соли **26** и силиловые эфиры α -галогеноксимов **27**. Мы попытались вовлечь в реакцию с модельными предшественниками **25a-27a** дифенилфосфиноксид (R=Ph) и диизопропилфосфит (R=OⁱPr) в ДМФА в условиях, используемых для генерирования **NSA** (Схема 3.4.3).

Схема 3.4.3



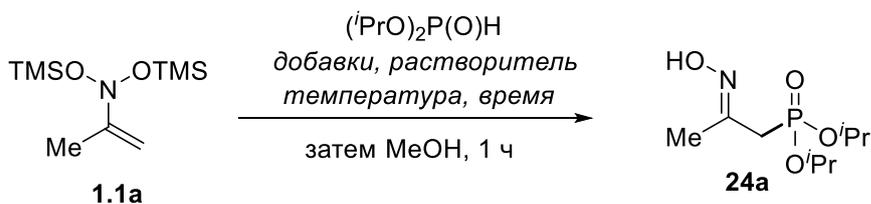
Как видно из данных Схемы 3.4.3, образование целевых продуктов присоединения по Михаэлю происходит как с дифенилфосфиноксидом, так и с диизопропилфосфатом. Тем не менее, решающее влияние оказывает природа предшественника NSA. В реакциях с оксимом хлорацетона **25a** продукты C,P-сочетания не были получены ни в случае добавления Et₃N, ни без Et₃N (Схема 3.4.3, Эксперименты 1 и 2). При использовании в качестве основания K₂CO₃, наблюдалось образование небольшого количества фосфиноксида **23a** (23%), но аддукт с диизопропилфосфитом не был обнаружен (Схема 3.4.3, Эксперимент 3). В эксперименте с менее реакционноспособной четвертичной солью **26a** соответствующий фосфиноксид **23a** получен с высоким выходом в присутствии K₂CO₃, однако в той же реакции с диизопропилфосфитом обнаружено только 5% фосфоната **24a** (Схема 3.4.3, Эксперимент 4). Аналогичный результат наблюдался, когда в качестве предшественника нитрозоалкена в присутствии K₂CO₃ использовался TBS-эфир оксима α-хлорацетона **27a** (Схема 3.4.3, Эксперимент 9). В реакциях четвертичной соли **26a** и TBS-эфира **27a** с Ph₂P(O)H или (iPrO)₂POH не было обнаружено целевых C,P-аддуктов как при добавлении Et₃N, так и в отсутствие основания (Схема 3.4.3, Эксперименты 4,5,7 и 8). При использовании

TBAF для получения NSA из TBS-эфира **27a**, получен фосфонат **24a** с 16%-ным выходом, однако выход фосфиноксида **23a** снизился до 49% (Схема 3.4.3, Эксперимент 10).

Однако, как показано выше, в экспериментах с ен-нитрозоацеталем **1.1a** в целом наблюдались более высокие выходы целевых продуктов: было получено 38% фосфоната **24a** и 81% фосфиноксида **23a** (Схема 3.4.2). Примечательно, что в данной реакции не требовалось использовать добавок оснований. Эти многообещающие результаты свидетельствуют о том, что ен-нитрозоацетали являются лучшими предшественниками NSA в условиях данного процесса.

На следующем этапе мы оптимизировали условия реакции диизопропилфосфита с бис(окси)енамином **1.1a** путем скрининга растворителей, температуры и соотношений реагентов (Таблица 3).

Таблица 3



№	Соотношение 1a : $(iPrO)_2P(O)H$	Добавки	Растворитель	Температура, ° C	Время реакции, ч	Выход 24a , % ^{a,b}
1	1 : 1	нет	DMF	0 °C до к.т.	24	38
2	1 : 1	нет	DMSO	0 °C до к.т.	24	25
3	1 : 1	нет	MeCN	0 °C до к.т.	24	18
4	1 : 1	нет	THF	0 °C до к.т.	24	9
5	1 : 1	нет	Et ₂ O	0 °C до к.т.	24	следы
6	1 : 1	нет	MeOH	0 °C до к.т.	24	0
7	1 : 1	нет	H ₂ O	0 °C до к.т.	24	0
8	1 : 1	нет	мочевина/ChCl (2 : 1)	0 °C до к.т.	24	22

9	1 : 1	нет	CH ₂ Cl ₂ /ДМФА (2 : 1)	0 °С до к.т.	24	20
10	1 : 1	нет	нет	0 °С до к.т.	24	11
11	1 : 1	ДБУ (10 мол%)	ДМФА	0 °С до к.т.	24	29
12	1 : 1	NaN (100 мол%)	ТГФ	-78 °С	24	0
13	1 : 1	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (10 мол%)	ДМФА	0 °С до к.т.	24	38
14	1 : 1	нет	ДМФА	50 °С	3	39
15	1 : 1.5	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	56 ^б
16	1.5 : 1	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	65 ^в
17	1.5 : 1	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	68 ^в
18	2 : 1	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	74^в
19	4 : 1	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	82 ^в
20	10 : 1	нет	ДМФА	0 °С до к.т.	24	88 ^в

^а Выход определяли с помощью ¹H ЯМР спектров с внутренним стандартом (трихлорэтилен). ^б Выход в расчете на ен-нитрозоацеталь **1.1a**. ^в Выход в расчете на диизопропилфосфит. CHCl - холинхлорид.

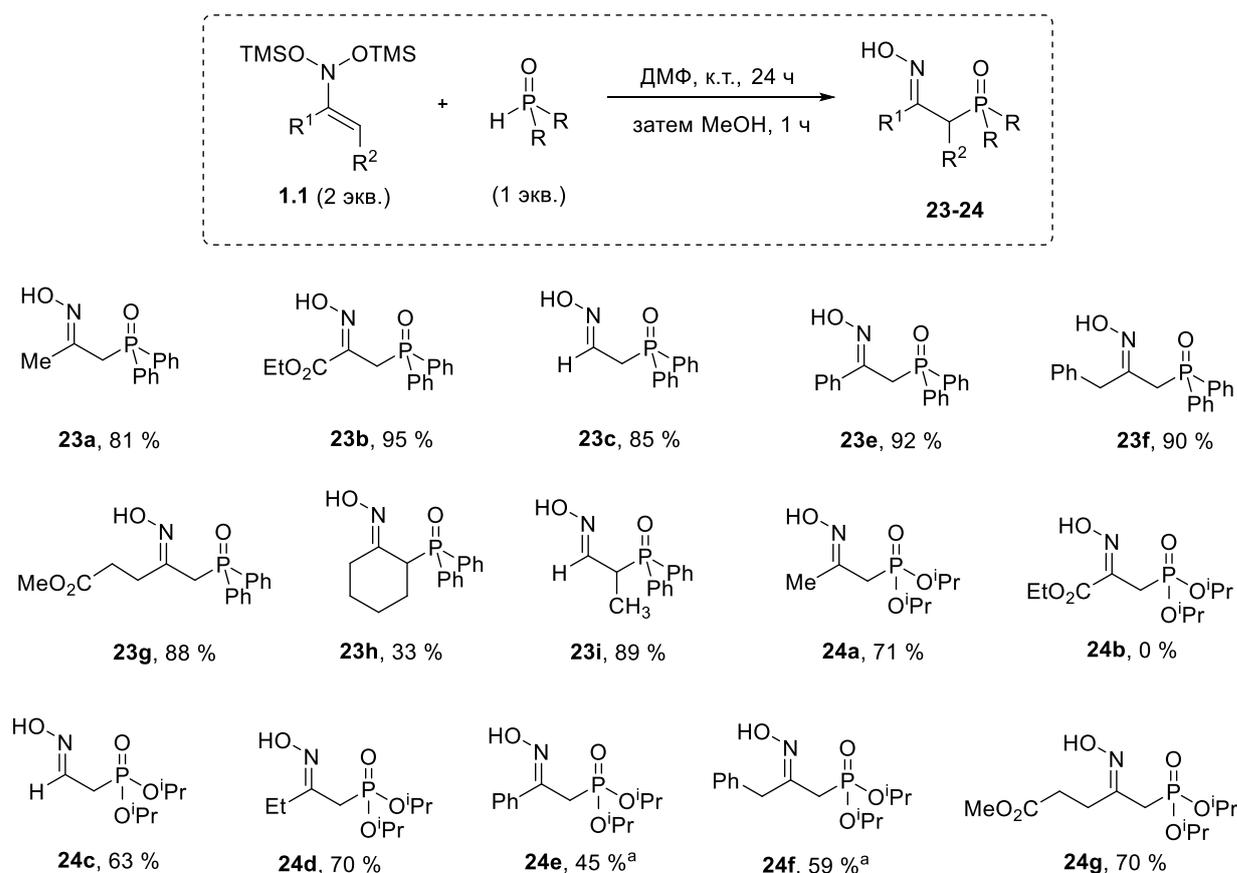
Смена ДМФА на другие растворители, а также проведение реакции без растворителя привели к значительному снижению выхода целевого продукта **24a** (Эксперименты № 1-10, Таблица 3). В протонных растворителях (вода и метанол), способных вступать в реакцию с ен-нитрозоацеталем **1.1a**, целевой продукт не был обнаружен (Эксперименты 6 и 7, Таблица 3). Глубокий эвтектический растворитель мочевины/CHCl также оказался менее эффективным по сравнению с ДМФА (Эксперимент № 8, Таблица 3). Были предприняты попытки депротонировать (iPrO)₂РОН путем добавления оснований, однако они не оказали положительного влияния на исход реакции (Эксперименты № 11 и 12, Таблица 3), также как и добавление Ti(O^{*i*}Pr)₄ (Эксперимент № 13, Таблица 3), который, как известно, способствует протеканию реакций с диизопропилфосфитом.^{151, 152} С другой стороны, выход фосфоната **24a** существенно увеличивался при использовании избытка диизопропилфосфита или ен-нитрозоацеталя **1.1a**

(Эксперименты № 15, 16 и 18-20, Таблица 3). Нагревание и охлаждение реакции не приводило к заметному увеличению выхода продукта **24a** (Эксперименты № 14 и 17, Таблица 3). Таким образом, оптимальными условиями является добавление к *ен*-нитрозоацеталам **1.1** раствора *P*-нуклеофила в ДМФА.

3.4.2. Изучение субстратной специфичности реакций присоединения *HP*-кислот к *ен*-нитрозоацеталам

Для выявления субстратной специфичности разработанного метода были проведены серии реакций *ен*-нитрозоацеталей **1.1** с дифенилфосфиноксидом ($R = Ph$) и диизопропилфосфитом ($R = O^iPr$) в оптимизированных условиях (Схема 3.4.4). В большинстве экспериментов для обеспечения полной конверсии *P*-нуклеофила использовали 2-кратный избыток *ен*-нитрозоацетала **1.1**.

Схема 3.4.4



Выходы в расчете на *P*-нуклеофил. ^a 3 экв. соответствующего *ен*-нитрозоацетала **1.1**.

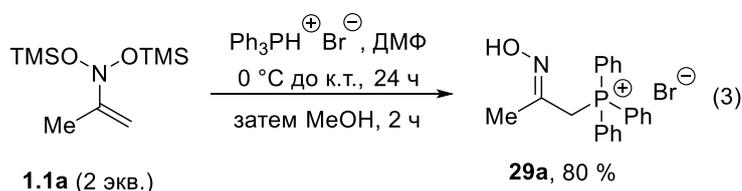
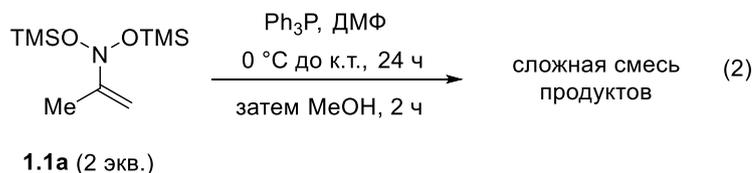
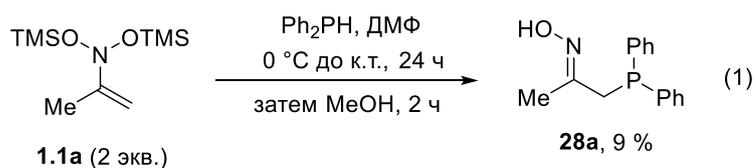
Дифенилфосфин оксид ($R = Ph$) легко вступает в реакцию с различными *ен*-нитрозоацетальми **1.1a-c,e-i** в данных условиях с образованием соответствующих продуктов **23a-c,e-i** с высокими выходами (Схема 3.4.4). Важно отметить, что даже из енамина **1.1c** ($R^1, R^2 = H$), из которого генерируется крайне нестабильный нитрозоэтилен, удалось получить целевой продукт **23c** с выходом 85%. Кроме того, на примере синтеза 2 граммов продукта **23a** продемонстрировано, что реакция может быть масштабирована до 10 ммоль дифенилфосфинооксида без заметного снижения выхода (выход **22a** 74%).

В отличие от дифенилфосфин оксида, реакции с диизопропилфосфитом оказались более чувствительными к природе заместителя в *ен*-нитрозоацетале **1.1**. Енамины **1.1a,c,d,g** с $R^1 = H$, Alk образуют соответствующие фосфонаты **24a,c,d,g** с хорошими выходами, в то время как из фенил-замещенного субстрата **1.1e** целевой продукт получен лишь с выходом в 28%. Следует отметить, что выход можно увеличить до 45%, используя 3-х кратный избыток **1.1e**. Кроме того, нам не удалось добиться присоединения диизопропилфосфита к *ен*-нитрозоацеталу **1.1b**, содержащему электроноакцепторную EtO_2C -группу (Продукт **24b** на Схеме 3.4.4).

Строение продуктов **23** и **24** было подтверждено методами 1H , ^{13}C , ^{13}C DEPT и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектроскопии высокого разрешения и элементным анализом. Большинство оксимов **23** и **24** были получены в виде смесей *E,Z*-изомеров, соотношение которых изменяется со временем.

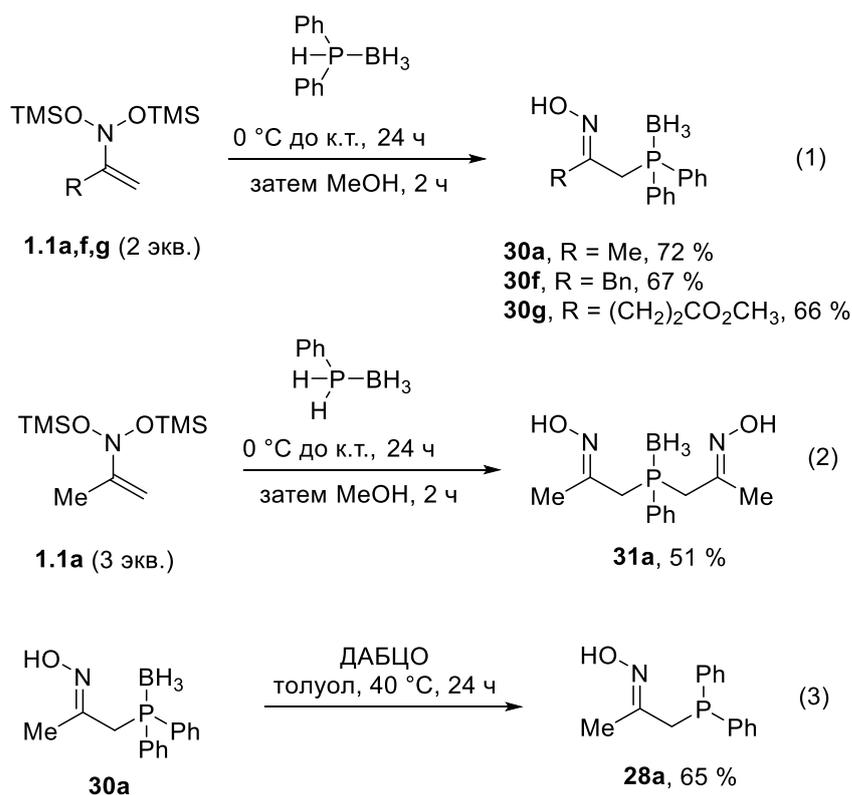
Затем мы изучили возможность вовлечения в данную реакцию фосфинов в качестве нуклеофилов (Схема 3.4.5). Однако, первые эксперименты с фосфинами не были успешными. В реакции модельного *ен*-нитрозоацетала **1.1a** с дифенилфосфином соответствующий аддукт **28a** удалось получить только с выходом 9% (Схема 3.4.5, Уравнение (1)), в то время как в случае $PhPH_2$ продукт присоединения по Михаэлю не был обнаружен. В результате реакции *ен*-нитрозоацетала **1.1a** с PPh_3 образовалась неидентифицируемая смесь продуктов (Схема 3.4.5, Уравнение (2)). Однако, при использовании вместо PPh_3 трифенилфосфонийбромида, удалось выделить четвертичную β -оксиминоалкилфосфониевую соль **29a** с выходом 80% (Схема 3.4.5, Уравнение (3)).

Схема 3.4.5



Последний эксперимент показал, что четвертичные фосфониевые производные являются более реакционноспособным по отношению к NSA. Принимая во внимание этот факт, мы исследовали возможность использования в реакции с α -нитрозоацетальми дифенилфосфин-борана ($\text{Ph}_2\text{PH}^+\text{BH}_3$)¹⁵³ в качестве нуклеофила. Действительно, целевые третичные фосфин-борановые комплексы **30a,f,g** образуются в этой реакции с хорошими выходами и могут быть выделены с помощью колоночной хроматографии (Схема 3.4.6, Уравнение (1)). Та же реакция **1.1a** с фенилфосфин-борановым комплексом привела к образованию бис(оксим)фосфинового производного **31a** с умеренным выходом (Схема 3.4.6, Уравнение (2)). Фосфин-борановые комплексы **30** и **31** стабильны на воздухе и не подвержены внутримолекулярному восстановлению оксиминогруппы. Учитывая возможность удаления BH_3 -фрагмента,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ это превращение можно рассматривать как метод получения ценных третичных β -оксиминоалкилфосфинов типа **28**. Мы продемонстрировали успешную реализацию данной возможности на примере трансформации борана **30a** в свободный фосфин **28a** с выходом 65% под действием ДАБЦО (Схема 3.4.6, Уравнение (3)).

Схема 3.4.6



Таким образом, присоединение к ен-нитрозоацетальям Р-нуклеофилов в ДМФ в качестве растворителя ведет к образованию α-фосфозамещенных оксимов с высокими выходами. В реакцию успешно вступают фосфонаты, фосфиноксиды и фосфин-борановые комплексы. Как достоинство предполагаемого метода следует отметить использование Р-нуклеофилов в Н-форме, которая является коммерчески доступной.

Выводы

1. Изучено взаимодействие *ен*-нитрозоацеталей (*N,N*-бис(окси)енаминов) с различными *ОН*-, *SH*- и *PH*-кислотами. Реакция приводит к присоединению аниона кислоты к β -углеродному атому *ен*-нитрозоацетала и разрыву одной из связей *N-O*. Показано, что в зависимости от природы кислоты и растворителя процесс может протекать по двум механизмам – как прототируемое кислотой $S_{N'}$ -замещение окси-группы у атома азота или через трансформацию *ен*-нитрозоацеталей в сопряженные нитрозоалкены и присоединение к ним аниона кислоты по Михаэлю.
2. Предложен общий метод синтеза труднодоступных 3-ацилоксиметилзамещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов и изоксазолинов путем присоединения карбоновых кислот к циклическим *ен*-нитрозоацеталам.
3. Разработан общий метод селективного оксиминоалкилирования различных *ОН*-кислот (карбоновых кислот, фенолов, диалкилфосфорных кислот и гидроксамовых кислот) путем их присоединения к *N,N*-бис(силокси)енаминам. С помощью этого метода синтезированы антиаритмическое лекарственное средство Мексилетин, *N*-гидрокси-Мексилетин и известный ингибитор матричной металлопротеиназы (ММР).
4. Разработан новый метод синтеза труднодоступных α -тиооксимов оксиминоалкилированием тиолов алифатического и ароматического ряда с помощью *N,N*-бис(силокси)енаминов. Достоинством метода по сравнению с известными подходами к синтезу α -тиооксимов является использование стехиометрического количества реагентов и отсутствии добавок оснований для депротонирования тиолов.
5. Впервые осуществлено присоединение *P*-нуклеофилов к сопряженным нитрозоалкенам, генерированным из *ен*-нитрозоацеталей. На основе этих реакций разработан общий метод синтеза труднодоступных β -оксиминоалкилзамещенных фосфонатов и фосфиноксидов, а также ранее неизвестных β -оксиминоалкилзамещенных фосфин-борановых комплексов.
6. Изучена относительная реакционная способность *H*-форм различных нуклеофилов (*HNu*) в реакции с *ен*-нитрозоацеталами. Показано, что в толуоле активность *H-Nu* коррелирует с их кислотностью.

4. Экспериментальная часть

Общие положения

Реакции проводились в высушенной (150°C) посуде. Каталитическое гидрирование проводили в стальном автоклаве (Parr) с внешним нагревом и перемешиванием.

1D и 2D ЯМР спектры регистрировали при комнатной температуре на приборах: Bruker AM 300 (^1H : 300.13 МГц, ^{13}C : 75.47 МГц, ^{29}Si : 59.63 МГц) и Bruker WM-250 (^1H : 250 МГц, ^{13}C : 62.5 МГц) для растворов в CDCl_3 , если не оговорено иное. Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале (δ) относительно растворителя как внутреннего стандарта. Константы спинспинового взаимодействия J приведены в герцах (Гц). Мультиплетность сигналов обозначена как: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), м (мультиплет) и уш (уширенный). Определение конфигурации (E или Z) двойной связи $\text{C}=\text{N}$ проводили на основании данных спектров ЯМР ^1H ^{13}C : сигнал атома углерода, находящегося в *син*-положении к окси-группе является более сильнопольным по сравнению с сигналом того же атома углерода в противоположном изомере. Элементные анализы выполнены в лаборатории микроанализа Института Органической Химии им. Н.Д. Зелинского. Масс спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker MicroTOF. ИК спектры регистрировали в тонком слое на приборе Bruker Vector 22. Тип сигналов обозначен как: сильный (с), средний (сп), слабый (сл), плечо (пл), уширенный (уш). УФ-Вид спектры были зарегистрированы на приборе СФ-2000 в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см, базовая линия регистрировалась относительно чистого растворителя. Температуры плавления (Тпл) определяли на столике Кофлера и не корректировали. Анализ методом ТСХ проводили на пластинах “Merck” или “Sigma-Aldrich” (SiO_2) с QF-254 индикатором. Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы и/или раствора нингидрина в этаноле и/или анисового альдегида и серной кислоты в этаноле. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck Kieselgel 40-60 мкм 60А.

Квантово-химические расчеты были выполнены в программе Gaussian 09 Rev D.01.¹⁵⁷ Для расчета термодинамики и механизмов реакций, в жидкой фазе были проведены методом DFT-D3. Используемый функционал RM062X с базисом CC-PVTZ (если не указано иное). В качестве растворителя был использован дихлорметан (SMD модель). Оптимизация геометрии молекул и расчеты частот колебаний в ИК-спектре, были проведены для всех рассчитанных структур. Все структуры, за исключением переходных состояний не имеют мнимых ИК-частот. Переходные состояния имеют одну

мнимую частоту в расчетном ИК-спектре. Стабильность волновой функции была проверена для всех структур, рассчитанных с помощью DFT.

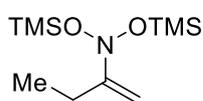
Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CHCl_3 , CH_2Cl_2 , NEt_3 , диэтиламин, ДМФА, TMSBr , TMSOTf (над CaH_2); ТГФ (над LiAlH_4), Уксусную кислоту перекристаллизовывали.

Следующие реагенты получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldich) и использовались без дополнительной очистки: этилвиниловый эфир, 4-фторбензальдегид, нитроэтан, *n*-бутиламин, гексафторизопропанол, SnCl_4 , NaBH_3CN , NaHSO_4 , Na_2SO_4 , $(\text{tBuOCO})_2\text{O}$ (Voc_2O), никель Ренея (50 % суспензия в воде), NaOAc , феноксиуксусная кислота, стеариновая кислота, бензойная кислота, 4-(нонилокси)бензойная кислота, никотиновая кислота, 2-фуран карбоновая кислота, пропиоловая кислота, ди(*n*-бутил)фосфат, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 4-этилфенол, кумарин-3-карбоновая кислота, 3-индолпропионовая кислота (Oxigon[®]), (-)-(*R*)-миндальная кислота, (3 β)-3-(ацетокси)хол-5-ен-24-иновая кислота, *N*-Вос-*L*-пролин, фумаровая кислота, тримезиновая кислота, *N*-гидроксифталимид, ди(*n*-бутил)фосфат, *n*-этилфенол, эстрон, гидрохинон, (*S*)-(-)-1,1'-би(2-нафтол), этил виниловый эфир, 2,6-диметилфенол, 4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил, NaBH_3CN , смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислот, холинхлорид, мочевины, *n*-тиокрезол, пиридин-2-тиол, гептантиол, меркаптоэтанол, *N*-Вос-цистеин, пропандитиол, мСРВА, хлорацетон, 2-нитробутан, фенилфосфин, дифенилфосфин, диизопропилфосфит, дифенилфосфин оксид, трифенилфосфин, ДБУ, трихлорэтилен, трифенилфосфоний бромид, $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{VH}_3$, ДАБЦО.

4.1. Эксперимент к главе 3.1

Следующие соединения синтезированы по литературным методикам: ен-нитрозоацетали **1.1a**,⁹ **1.1b**,¹¹⁹ **1.1c**,⁹ **1.1e**,²¹ **1.1f**,¹⁵⁸ **1.1g**,⁹ **1.1h**,⁹ **1.1i**,^{9, 119} ен-нитрозоацетали **1.2a**,^{8, 104} **1.2b**,¹⁰⁴ **1.2c**,¹⁰⁴ **1.2d**,¹⁸ **1.2e**,¹² ен-нитрозоацеталь TIPS-**1.2a**,¹² нитронаты **2a**,⁸ **2b**,¹⁵⁹ **2c**,¹⁶⁰ **2d**,¹⁸ **2e**.¹²⁰

N-(Бут-1-ен-2-ил)-*O*-(триметилсилил)-*N*-((триметилсилил)окси) гидроксиламин (**1.1d**).



1.1d

Синтезировали путем силилирования 2-нитробутана (1.9 г, 18.5 ммоль) с TMSBr (5.4 мл, 40.6 ммоль) и Et_3N (5.9 мл, 42.4 ммоль), используя методику аналогичную синтезу енамина **1.1g**.⁹ Выход: 3.77 г (82 %).

Бесцветная жидкость неустойчивая при комнатной температуре (хранилась в растворе в CH_2Cl_2 при $-20\text{ }^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5.01 (м, 1H, =CH₂), 4.55 (м, 1H, =CH₂), 2.31 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.09 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 0.19 (с, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 161.5 (C=CH₂), 101.4 (C=CH₂), 20.8 (CH₂), 12.4 (CH₃), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{29}Si ЯМР (59 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.3$.

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}_2\text{Na}]^+$: 270.1316; найдено: 270.1316.

4.2. Эксперимент к главе 3.2

Общая методика модельных экспериментов 1-15 в Таблице 1. К раствору ен-нитрозоацетала (52 мг, 0.179 ммоль) **1.2a** в соответствующем растворителе (2.5 мл) добавляли уксусную кислоту (11 мг, 0.179 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов, затем упаривали при пониженном давлении (эксперименты 1-8, 13, 17, 18) или выливали в смесь Et_2O (5 мл) и 0.25 М водного раствора NaHSO_4 (5 мл); водный слой промывали Et_2O (5 мл); объединенный органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении (эксперименты 9-12, 15, 16). Полученные продукты анализировали посредством ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен). ЯМР спектры продуктов **2a**,¹⁶⁰ **5a**,¹³ **6a**,¹⁰⁷ **7b**¹²¹ соответствовали описанным ранее в литературе. Синтез и характеристики продуктов **3a**, **4a**, **7a**, **7c** см. далее.

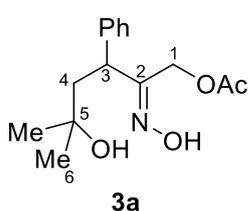
Эксперимент 16 и 17 в Таблице 1. К раствору уксусной кислоты (7.1 мкл, 0.125 ммоль) и указанному количеству Et_3N в CH_2Cl_2 (0.25 мл) добавляли 0.5 М раствора ен-нитрозоацетала **1.2a** (0.25 мл, 0.125 ммоль) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем упаривали при пониженном давлении. Полученные продукты анализировали при помощи ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен).

Реакция ен-нитрозоацетала 1.2a с AcONa . К раствору NaOAc (10.3 мг, 0.125 ммоль) в ДМФА (0.25 мл) добавляли 0.5 М раствора ен-нитрозоацетала **1.2a** (0.25 мл, 0.125 ммоль) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов

при комнатной температуре, и затем выливали в смесь Et₂O (5 мл) и 0.25 М водного раствора NaHSO₄ (5 мл). Водный слой промывали Et₂O (5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Полученные продукты анализировали при помощи ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен). ЯМР спектры продукта **8a** соответствовали описанным ранее в литературе.¹⁰⁴

Реакция ен-нитрозоацетала TIPS-1.2a с AcOH в ДМФА. К раствору TIPS-1.2a (40 мг, 0.106 ммоль) в ДМФА (0.35 мл) добавляли AcOH (6.5 мг, 0.106 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C. Анализ полученной смеси при помощи ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен) показывал следующий состав: 23% **4a**, 16% TIPS-5a. ЯМР спектры продукта TIPS-5a соответствовали описанным ранее в литературе.¹²

5-Гидрокси-2-(гидроксиимино)-5-метил-3-фенилгексил ацетат (**3a**).



К раствору AcOH (30 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли 0.5 М раствора ен-нитрозоацетала **1.2a** в CH₂Cl₂ (1 мл, 0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc от 4 : 1 до 1 : 1), получая 134 мг (96%) оксима **3a**. Масло. Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 4.3 : 1. R_f = 0.07 (EtOAc-гексан = 1:3).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 10.93 (с, 1H, NOH), 7.33 (дд, *J* = 7.5, 6.9 Гц, 2H, *m*-C₆H₅), 7.27 (т, *J* = 6.9 Гц, 1H, *n*-C₆H₅), 7.20 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 6.00 (с, 1H, OH), 5.07 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, H₂C-1), 4.59 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, H₂C-1), 3.96 (дд, *J* = 11.0, 3.6 Гц, 1H, HC-3), 2.46 (дд, *J* = 15.2, 11.0 Гц, 1H, HC-4), 1.94 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.82 (дд, *J* = 15.2, 3.8 Гц, 1H, HC-4), 1.32 и 1.27 (2 с, 3H и 3H, 2 H₃C-6).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMSO-d₆, *E*-изомер) δ 170.12 (C=O), 157.46 (C-2), 142.03 (*unco*-C₆H₅), 128.85, 127.75 и 127.00 (*o*-, *m*-, *n*-C₆H₅), 70.53 (C-5), 58.46 (C-1), 47.67 (C-4), 45.37 (C-3), 31.64 и 27.69 (2 CH₃), 20.47 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер, характеристичные сигналы) δ 9.19 (уш с, 1H, NOH), 4.94 (дд, *J* = 8.7, 5.2 Гц, 1H, HC-3), 4.62 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, H₂C-1), 4.55 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, H₂C-1), 2.32 (дд, *J* = 14.2, 8.7 Гц, 1H, HC-4), 2.16 (дд, *J* = 14.2, 5.2 Гц, 1H, HC-4), 1.95 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.30 и 1.25 (2 с, 3H и 3H, 2 H₃C-6).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСО-d₆, Z-изомер) δ 170.34 (C=O), 157.74 (C-2), 140.20 (*unco*-C₆H₅), 128.64, 128.22 и 127.00 (*o*-, *m*-, *n*-C₆H₅), 71.03 (C-5), 62.44 (C-1), 43.78 (C-4), 37.60 (C-3), 30.47 и 29.00 (2 CH₃), 20.60 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₅H₂₁NO₄Na]⁺ 302.1363; найдено 302.1366 ([M+Na]⁺).

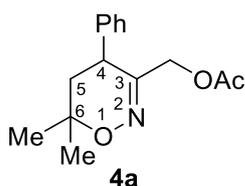
Общая методика синтеза карбокси-замещенных циклических эфиров оксимов 4 и 7.

Методика (1): К раствору ен-нитрозоацеталя **1.2** (0.5 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли соответствующую HO-кислоту (0.5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем.

Методика (2): К раствору HO-кислоты (0.5 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли 0.5 М раствор ен-нитрозоацеталя **1.2** (1 мл, 0.5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов (если не оговорено иначе) и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем.

Методика (3): К раствору ен-нитрозоацеталя **1.2** (0.5 ммоль) добавляли соответствующий спирт (1 мл, этанол для синтеза **7b** и гексафторизопропанол для синтеза **7c**). Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил ацетат (**4a**).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (1) из уксусной кислоты (30 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 97 мг (74%). Масло. R_f = 0.63 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

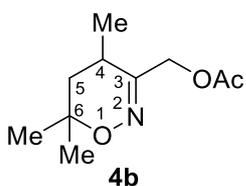
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (м, 3H, *m,n*-C₆H₅), 7.24-7.15 (д, *J*

= 6.9 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 4.45 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, CH₂O), 4.40 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, CH₂O), 3.55 (дд, *J* = 11.9, 7.9 Гц, 1H, H_{акс.}C-4), 2.11 (дд, *J* = 13.6, 7.9 Гц, 1H, H_{экв.}C-5), 1.99 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.92 (дд, *J* = 13.6, 11.9 Гц, 1H, H_{акс.}C-5), 1.39 и 1.33 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 170.1 (C=O), 153.92 (C=N), 139.34 (*unco*-C₆H₅), 129.08, 128.19 и 127.51 (*o*-, *m*-, *n*-C₆H₅), 74.95 (C-6), 64.07 (CH₂O), 40.31 (C-5), 38.01 (C-4), 28.37, 22.72 и 20.53 (3 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₅H₂₀NO₃]⁺ 262.1438; найдено 262.1444 ([M+H]⁺).

(4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил ацетат (4b).



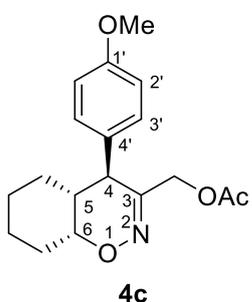
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из уксусной кислоты (30 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацетала **1.2b** (0.5 ммоль). Выход: 64 мг (64%). Белые кристаллы. Тпл = 54-57 °С (пентан-Et₂O). R_f = 0.51 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.89 (д, *J* = 12.5 Гц, 1H, CH₂O), 4.59 (д, *J* = 12.5 Гц, 1H, CH₂O), 2.44 (м, 1H, HC-4), 2.12 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.87 (дд, *J* = 13.4, 7.4 Гц, 1H, H_{экв.}C-5), 1.50 (дд, *J* = 13.4, 12.2 Гц, 1H, H_{акс.}C-5), 1.34 и 1.22 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃), 1.18 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 170.39 (C=O), 155.49 (C-3), 74.70 (C-6), 64.04 (CH₂O), 38.84 (C-5), 28.24, 24.77, 23.29, 20.75 и 16.85 (4 CH₃ и C-4).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₀H₁₇NO₃: С, 60.28; Н, 8.60; N, 7.03. Найдено С, 60.08; Н, 8.64; N, 7.11.

Rel-((4S,4aR,8aR)-4-(4-метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-бензо[e][1,2]оксазин-3-ил)метил ацетат (4c).



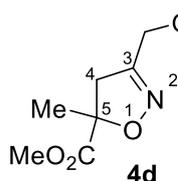
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из уксусной кислоты (30 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацетала **1.2c** (0.5 ммоль). Выход: 123 мг (78%). Белые кристаллы. Тпл = 90-92°С (пентан-Et₂O). R_f = 0.59 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-3'), 6.88 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-2'), 4.68 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 4.56 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 4.05 (уш с, 1H, HC-6), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.17 (с, 1H, HC-4), 2.15-2.05, 1.82-1.55 и 1.53-1.23 (3 м, 1H, 4H и 4H, C-5 и CH₂ циклогексанового цикла), 1.95 (с, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 170.32 (C=O), 158.75 (C-3), 151.18 (C-1'), 132.94 (C-4'), 129.19 (C-3'), 114.24 (C-2'), 68.95 (C-6), 64.53 (CH_2O), 55.29 (OCH_3), 43.68 и 38.89 (C-4 и C-5), 29.21, 27.54, 25.00 и 19.89 (CH_2 циклогексанового цикла), 20.54 (CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: С, 68.12; Н, 7.30; N, 4.41. Найдено С, 68.01; Н, 7.29; N, 4.43.

Метил 3-(ацетоксиметил)-5-метил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат (4d).



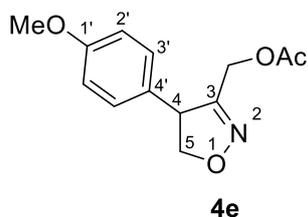
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из уксусной кислоты (15 мг, 0.25 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2d** (0.25 ммоль). Выход: 35 мг (65%). Масло. $R_f = 0.5$ (EtOAc-гексан=1:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.83 (с, 2H, CH_2O), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.53 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H, $\text{H}_2\text{C}-4$), 2.88 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H, $\text{H}_2\text{C}-4$), 2.11 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 1.63 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 172.18 и 170.30 (2 C=O), 154.38 (C-3), 86.23 (C-5), 58.56 (CH_2O), 53.05 (OCH_3), 45.07 (C-4), 23.52 и 20.60 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5]^+$ 216.0866; найдено 216.0876 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(4-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидрооксазол-3-ил)метил ацетат (4e).



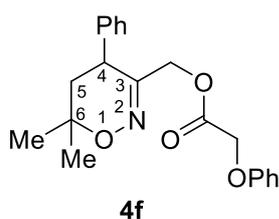
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из уксусной кислоты (18 мг, 0.3 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2e** (0.3 ммоль). Выход: 52 мг (70%). Масло. $R_f = 0.54$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.11 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, HC-3'), 6.88 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, HC-2'), 4.81 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H, CH_2O), 4.73-4.65 и 4.43-4.29 (2 м, 1H и 2H, HC-4 и $\text{H}_2\text{C}-5$), 4.62 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H, CH_2O), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 1.95 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 170.17 (C=O), 159.38 и 156.85 (C-3 и C-1'), 129.80 (C-4'), 128.68 (C-3'), 114.63 (C-2'), 77.46 и 57.50 (CH_2O и C-5), 55.36 и 53.85 (OCH_3 и C-4), 20.45 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}]^+$ 272.0893; найдено 272.0895 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

3-((Бензилокси)метил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (4f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из феноксиуксусной кислоты (76 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 132 мг (75%). Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 77-79 °С. R_f = 0.45 (EtOAc-гексан = 1 : 3).

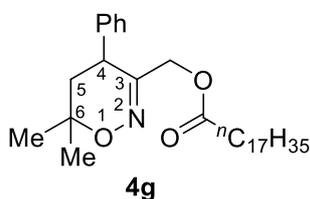
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.27 (м, 5H, 2 *m*-C₆H₅ и *n*-C₆H₅), 7.17 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 7.05 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, *n*-C₆H₅), 6.91 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 4.62 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 4.61 (с, 2H, CH₂OPh), 4.56 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 3.49 (дд, *J* = 12.4, 7.9 Гц, 1H, H_{акс.}С-4), 2.10 (дд, *J* = 13.2, 7.9 Гц, 1H, H_{экв.}С-5), 1.94 (дд, *J* = 13.2, 12.4 Гц, 1H, H_{акс.}С-5), 1.41 и 1.30 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 168.29 (C=O), 157.79 (C_{Ar}-O), 153.44 (C-3), 139.16 (*unco*-C₆H₅), 129.61, 129.18, 128.23, 127.61, 121.77 и 114.61 (2 *o*-, *m*-, *n*-C₆H₅), 75.18 (C-6), 64.98 и 64.70 (2 CH₂O), 40.17 (C-5), 37.94 (C-4), 28.36 и 22.72 (2 CH₃).

ИК (KBr): 3058 (сл), 2977 (сл, пл), 2928 (сл, пл), 1764 (с, C=O), 1600 (сл), 1590 (сл), 1495 (с), 1457 (сл), 1433 (сл), 1391 (сл, пл), 1363 (сл), 1312 (сл), 1270 (сл), 1236 (сл), 1190 (с), 1122 (сл), 1095 (с), 1029 (сл), 926 (сл, пл), 858 (сл), 784 (сл), 756 (с), 705 (сл), 687 (сл), 590 (сл), 540 (сл), 510 (сл) см⁻¹.

Элементный анализ: рассчитано для C₂₁H₂₃NO₄: С, 71.37; Н, 6.56; N, 3.96. Найдено С, 71.20; Н, 6.60; N, 3.90.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил стеарат (4g).



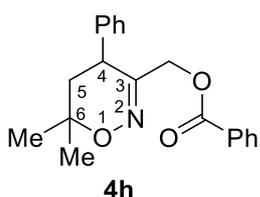
Синтезирован в соответствии с общей методикой (1) из стеариновой кислоты (142 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 150 мг (62%). Белые кристаллы. Тпл = 50-52 °С (CH₃OH). R_f = 0.7 (EtOAc-гексан = 1 : 3).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (м, 3H, *m*-,*n*-C₆H₅), 7.19 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 4.47 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 4.42 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂O), 3.56 (дд, *J* = 12.3, 7.8 Гц, 1H, H_{акс.}С-4), 2.25 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, -CH₂C(O)), 2.11 (дд, *J* = 13.4, 7.8 Гц, 1H, H_{экв.}С-5), 1.94 (дд, *J* = 13.4, 12.3 Гц, 1H, H_{акс.}С-5), 1.62-1.52 и 1.31-1.25 (2 м, 2H и 28H, -CH₂-CH₂-), 1.39 и 1.33 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃), 0.90 (т, *J* = 6.4 Гц, 3H, CH₃-CH₂).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 172.89 (C=O), 154.11 (C-3), 139.40 (*unco*- C_6H_5), 129.07, 128.19 и 127.48 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 74.90 (C-6), 63.92 (CH_2O), 40.39 (C-5), 38.03 (C-4), 33.93, 31.91, 29.66, 29.45, 29.34, 29.25, 29.09 и 24.83 (16 CH_2), 28.37 и 22.68 (2 CH_3), 14.08 (CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_3$: С, 76.65; Н, 10.58; N, 2.88. Найдено С, 76.59; Н, 10.41; N, 2.80.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил бензоат (4h).



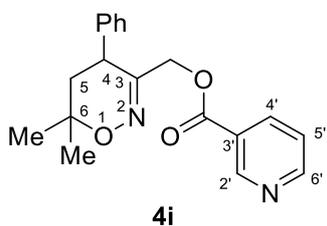
Синтезирован в соответствии с общей методикой (1) из бензойной кислоты (61 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталей **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 108 мг (67%). Белые кристаллы. Тпл = 66-68°C (Et₂O-пентан). $R_f = 0.72$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$), 7.59 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, *n*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$), 7.45 (дд, $J = 7.4, 7.2$ Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$), 7.38-7.26 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 7.22 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 4.74 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2O), 4.69 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2O), 3.66 (дд, $J = 11.8, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-4}$), 2.15 (дд, $J = 13.6, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.}}\text{C-5}$), 2.02 (дд, $J = 13.6, 11.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-5}$), 1.42 и 1.37 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 165.70 (C=O), 154.20 (C-3), 139.32 (*unco*- C_6H_5), 133.08, 129.63, 129.15, 128.36, 128.23 и 127.53 (*o,m,n*- C_6H_5 , *o,m,n,unco*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$), 75.04 (C-6), 64.59 (CH_2O), 40.37 (C-5), 38.10 (C-4), 28.39 и 22.72 (2 CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: С, 74.28; Н, 6.55; N, 4.33. Найдено С, 74.23; Н, 6.65; N, 4.34.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил никотинат (4i).



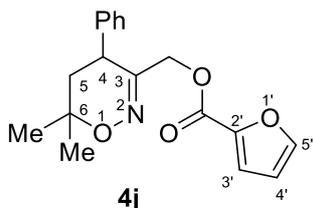
Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из никотиновой кислоты (61.5 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталей **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 94 мг (58%). Масло. $R_f = 0.24$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, HC-2'), 8.76 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, HC-6'), 8.19 (дт, $J = 7.9, 2.1$ Гц, 1H, HC-4'), 7.47-7.08 (м, 6H, *o,m,n*- C_6H_5 и HC-5'), 4.73 (с, 2H, CH_2O), 3.61 (дд, $J = 12.1, 7.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-4}$), 2.12 (дд, $J = 13.6, 7.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.}}\text{C-5}$), 1.96 (дд, $J = 13.6, 12.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-5}$), 1.38 и 1.33 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 164.34 (C=O), 153.53 (C-3), 153.46 и 150.75 (C-2' и C-6'), 139.13 (*unco*- C_6H_5), 137.14 (C-4'), 129.17, 128.17 и 127.59 (*o,m,n*- C_6H_5), 125.63 (C-3'), 123.31 (C-5'), 75.15 (C-6), 64.85 (CH_2O), 40.26 (C-5), 38.15 (C-4), 28.33 и 22.72 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$ 347.1366; найдено 347.1361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил фуран-2-карбоксилат (4j).



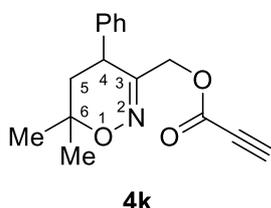
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из 2-фуран карбоновой кислоты (56 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 114 мг (73%). Белые кристаллы. Тпл = 84-87°C (пентан- Et_2O). $R_f = 0.4$ (EtOAc-гексан = 1 : 3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, HC-5'), 7.39-7.25 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 7.22 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.15 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, HC-3'), 6.52 (дд, $J = 3.5, 1.5$ Гц, 1H, HC-4'), 4.69 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2O), 4.64 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2O), 3.63 (дд, $J = 12.0, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-4}$), 2.13 (дд, $J = 13.6, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.}}\text{C-5}$), 1.97 (дд, $J = 13.6, 12.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-5}$), 1.40 и 1.35 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 157.84 и 153.89 (C=O и C-3), 146.54 (C-5'), 144.15 (C-2'), 139.23 (*unco*- C_6H_5), 129.16, 128.29 и 127.58 (*o,m,n*- C_6H_5), 118.31 и 111.87 (C-3' и C-4'), 75.14 (C-6), 64.34 (CH_2O), 40.32 (C-5), 38.05 (C-4), 28.41 и 22.76 (2 CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 69.00; H, 6.11; N, 4.47. Найдено C, 69.07; H, 6.19; N, 4.48.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил пропиолат (4k).



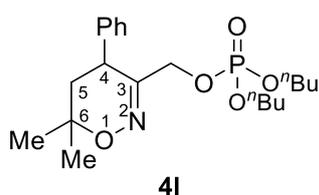
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из пропиоловой кислоты (35 мг, 0.5 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.5 ммоль). Выход: 119 мг (88%). Масло. $R_f = 0.61$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.42-7.26 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 7.21 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 4.55 (с, 2H, CH_2O), 3.58 (дд, $J = 12.1, 7.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-4}$), 2.92 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2.13 (дд, $J = 13.6, 7.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.}}\text{C-5}$), 1.95 (дд, $J = 13.6, 12.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-5}$), 1.40 и 1.34 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 152.95 и 151.77 (C-3 и C=O), 138.88 (*unco*- C_6H_5), 129.22, 128.20 и 127.68 (*o,m,n*- C_6H_5), 75.57 ($\equiv\text{C-H}$), 75.29 (C-6), 74.07 ($\equiv\text{C}$), 65.52 (CH_2O), 39.87 (C-5), 37.69 (C-4), 28.32 и 22.72 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}]^+$ 294.1101; найдено 294.1106 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Дибутил ((6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил) фосфат (4l).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из ди(*n*-бутил)фосфата (105 мг, 0.5 ммоль) и *en*-нитрозоацетала **1.2a**. Выход: 180 мг (88%). Масло. $R_f = 0.37$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

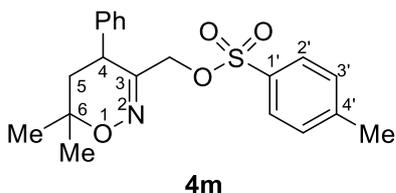
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.13 (м, 5H, *o,m,n*- C_6H_5), 4.41 (дд, $J = 11.3, 6.0$ Гц, 1H, CH_2O), 4.30 (дд, $J = 11.3, 7.9$ Гц, 1H, CH_2O), 4.10-3.75 (м, 4H, 2 $^n\text{PrCH}_2\text{O}$), 3.67 (дд, $J = 11.9, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.С-4}}$), 2.10 (дд, $J = 13.6, 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.С-4}}$), 1.89 (дд, $J = 13.6, 11.9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.С-4}}$), 1.74-1.45 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.43-1.25 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.37 и 1.32 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3), 0.91 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3CH_2), 0.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3CH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 154.45 (д, $J = 8.7$ Гц, C-3), 139.52 (*unco*- C_6H_5), 129.10, 128.41 и 127.45 (*o,m,n*- C_6H_5), 75.29 (C-6), 67.63 (д, $J = 6.0$ Гц, CH_2O), 67.51 (д, $J = 6.0$ Гц, CH_2O) и 67.11 (д, $J = 5.6$ Гц, CH_2O), 40.21 (C-5), 37.05 (C-4), 32.26 и 32.17 (2 д, $J = 4.2$ Гц и $J = 4.2$ Гц, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.38 и 22.70 (2 CH_3), 18.62 (д, $J = 3.0$ Гц, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 13.57 (2 CH_3).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3) δ -0.57.

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{P}]^+$ 412.2233; найдено 412.2247 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метил 4-метилбензолсульфонат (4m).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (95 мг, 0.5 ммоль) и *en*-нитрозоацетала **1.2a** (0.5 ммоль) в присутствии MS 4\AA (0.25 г). Продукт выделяли путем кристаллизации из МТБЭ. Выход: 121 мг (65%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 130\text{-}132^\circ\text{C}$ (МТБЭ).

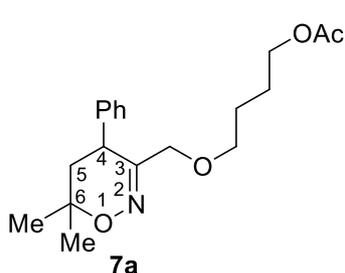
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.65 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 2 HC-2'), 7.36-7.23 (м, 5H, *o,m,n*- C_6H_5), 7.15 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 2 HC-3'), 4.39 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H, CH_2O), 4.33 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H,

CH₂O), 3.61 (дд, $J = 11.9, 7.9$ Гц, 1H, H_{акс.С-4}), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.11 (дд, $J = 13.7, 7.9$ Гц, 1H, H_{экв.С-5}), 1.89 (дд, $J = 13.7, 11.9$ Гц, 1H, H_{акс.С-5}), 1.37 и 1.28 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆) δ 152.80 (C-3), 144.91 и 138.79 (C-4' и *unco*-C₆H₅), 129.84, 129.18, 128.29, 127.96 и 127.51 (C-1', C-2', C-3' и *o,m,n*-C₆H₅), 75.72 (C-6), 69.85 (CH₂O), 39.74 (C-5), 37.10 (C-4), 28.28, 22.72 и 21.62 (3 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₂₀H₂₄NO₄S]⁺ 374.1421; найдено 374.1421 ([M+H]⁺).

4-((6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил) метокси)бутил ацетат (7a).



К раствору ен-нитрозоацетала **1.2a** (146 мг, 0.5 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли уксусную кислоту (28.6 мкл, 0.5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 2 часа и затем упаривали на роторном испарителе. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Получали две

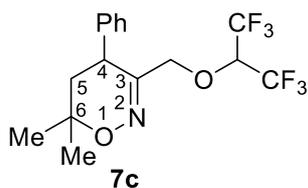
фракции: первая содержала TMS-эфир **5a** (14 мг, 19%), вторая (90 мг) содержала смесь ацетатов **4a** (61%) и **7a** (6%). Дополнительная колоночная хроматография второй фракции позволяла выделить чистый **4a** и фракцию обогащенную **7a** (соотношение **4a/7a** = 4.0 : 1.0), которая использовалась для характеристики побочного продукта **7a**. $R_f = 0.58$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (м, 3H, *m,n*-C₆H₅), 7.24-7.15 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 4.05 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH₂OAc), 3.81 (с, 2H, C(N)CH₂O), 3.58 (дд, $J = 12.5, 8.1$ Гц, 1H, H_{акс.С-4}), 3.18 и 3.39 (2 м, 2H, CH₂O), 2.10 (дд, $J = 13.0, 8.1$ Гц, 1H, H_{экв.С-5}), 2.06 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.92 (дд, $J = 13.0, 12.5$ Гц, 1H, H_{акс.С-5}), 1.69-1.51 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 1.32 и 1.38 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 171.13 (C=O), 156.25 (C=N), 140.17 (*unco*-C₆H₅), 128.88, 128.40 и 127.17 (*o-, m-, n*-C₆H₅), 74.58 (C-6), 70.49, 69.88 и 64.25 (3 CH₂O), 40.15 (C-5), 37.32 (C-4), 26.03 и 25.43 (-CH₂-CH₂-), 28.49, 22.80 и 21.0 (3 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₉H₂₈NO₄]⁺ 334.2013; найдено 334.2006 ([M+H]⁺).

3-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)метил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (7c).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (3) из ен-нитрозоацеталя **1.2a** (146 мг, 0.5 ммоль) и гексафторизопропанола (1 мл). Выход **7c**: 25% (46 мг). Также, получали 60 мг (55%) нитроната **2a**. Масло. $R_f = 0.73$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

гексан = 1 : 1).

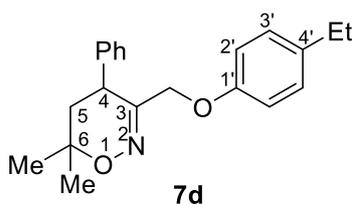
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.47-7.26 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 7.26-7.11 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 4.22 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H, CH_2O), 4.16 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H, CH_2O), 4.12 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$), 3.63 (дд, $J = 11.9, 7.8$ Гц, 1H), 2.14 (дд, $J = 13.7, 7.7$ Гц, 1H), 1.94 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.33 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 153.89 (C=N), 139.23 (*unco*- C_6H_5), 129.28, 128.38 и 127.68 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 121.5 (м, $J_{\text{C-F}} = 285$ Гц, 2 CF_3), 75.59 (C-6), 74.56 ($\text{CH}(\text{CF}_3)_2$), 73.49 (C-6), 39.53 (C-5), 37.08 (C-4), 28.48 и 22.81 (2 CH_3).

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -74.4.

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2]^+$ 370.1236; найдено 370.1234 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-(((4-Этилфенокси)метил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (7d).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (1) из 4-этилфенола (91.5 мг, 0.75 ммоль) и ен-нитрозоацеталя **1.2a** (0.75 ммоль). Две фракции выделяли путем колоночной хроматографии на силикагеле. Первая содержала 54 мг продукта **7d** (22%), вторая - 59 мг продукта **7d'** (15%) и примерно 20% (по массе) непрореагировавшего 4-этилфенола. Белые кристаллы. Тпл = 49-52°C (МТБЭ-пентан). $R_f = 0.78$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

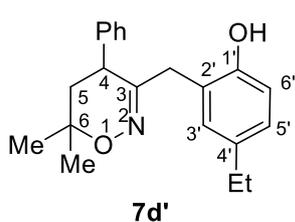
Белые кристаллы. Тпл = 49-52°C (МТБЭ-пентан). $R_f = 0.78$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (м, 5H, *o,m,n*- C_6H_5), 7.07 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, HC-3'), 6.80 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, HC-2'), 4.53 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H, CH_2O), 4.35 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H, CH_2O), 3.57 (дд, $J = 11.8, 8.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-4}$), 2.58 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.09 (дд, $J = 13.6, 8.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.}}\text{C-5}$), 1.95 (дд, 1H, $J = 13.6, 11.8$ Гц, $\text{H}_{\text{акс.}}\text{C-5}$), 1.38 и 1.20 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3), 1.19 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 156.01 и 155.84 (C-3 и =C-O), 139.88 и 137.01 (C-4' и *unco*- C_6H_5), 128.98, 128.64, 128.38 и 127.29 (C-3' и *o,m,n*- C_6H_5), 115.02 (C-2'), 74.94 (C-6), 68.19 (CH_2O), 40.15 (C-5), 37.31 (C-4), 28.45 (CH_2CH_3), 27.97 и 22.55 (2 CH_3), 15.83 (CH_2CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: С, 77.98; Н, 7.79; N, 4.33. Найдено С, 77.83; Н, 7.80; N, 4.21.

2-((6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил) метил)-4-этилфенол (7d').



Масло, содержащее примерно 20% 4-этилфенола.

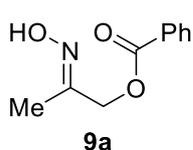
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.45-7.35 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 7.21 (д, $J = 2.1$ Гц, 2H, HC-3'), 7.20 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 6.98 (дд, $J = 8.2, 2.1$ Гц, 1H, HC-5'), 6.87 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, HC-6'), 6.34 (с, 1H, OH), 3.46 (дд, $J = 11.5, 8.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.С-4}}$), 3.43 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 3.25 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.49 (q, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH_2CH_3), 2.08 (дд, $J = 13.8, 8.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{экв.С-5}}$), 1.98 (дд, $J = 13.8, 11.5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{акс.С-5}}$), 1.37 и 1.20 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3), 1.18 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HMBSC, CDCl_3) δ 160.50 и 154.08 (C-3 и C-1'), 139.46 и 135.72 (C-4' и *unco*- C_6H_5), 129.81, 129.19 и 128.73 (*o,m,n*- C_6H_5), 127.99 и 127.62 (C-5' и C-6'), 122.30 (C-2'), 117.44 (C-6'), 75.14 (C-6), 40.80 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 39.47 (C-4), 35.84 (C-5), 27.87 (CH_2CH_3), 28.26 и 22.65 (2 CH_3), 15.79 (CH_2CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2]^+$ 324.1958; найдено 324.1954 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Общая методика оксиминоалкилирования НО-кислот (синтез α -оксиксимов 9). К раствору ОН-кислоты (1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацетата **1** в CH_2Cl_2 (количества указаны на Схеме 3.2.13) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение времени, указанного в Схемах 3.2.13 и 3.2.14, и затем упаривали при пониженном давлении при примерно 50 °С (при больших загрузках исходных соединений, реакцию смесь обрабатывали избыточным количеством метанола и выдерживали в течение 1 часа перед упариванием для гидролиза TMS-эфиров оксимов). Далее реакцию смесь хроматографировали на колонке с силикагелем.

2-(Гидроксиимно)пропил бензоат (9a).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 122 мг (1 ммоль) бензойной кислоты и 1 ммоль бис(окси)енамин **1.1a**. Выход: 187 мг (97%).

Белые кристаллы. Тпл = 47-50°C (Et₂O-пентан). R_f = 0.49 (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 20 : 1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 9.26 (с, 1H, OH), 8.09 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 7.60 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, *n*-C₆H₅), 7.47 (дд, *J* = 7.4 Гц, 7.3 Гц, 2H, *m*-C₆H₅), 4.91 (с, 2H, CH₂), 2.03 (с, 3H, CH₃).

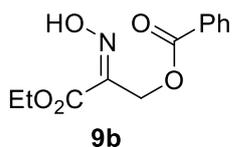
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 166.17 (C=O), 153.78 (C=N), 133.28, 129.78 и 128.44 (*o*-, *m*-, *n*-C₆H₅), 129.57 (*unco*-C₆H₅), 65.68 (CH₂), 11.78 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 9.19 (уш с, 1H, OH), 5.25 (с, 2H), 2.05 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 60.31 (CH₂), 16.58 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₀H₁₁NO₃: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25. Найдено C, 61.85; H, 5.67; N, 7.33.

3-Этоксид-2-(гидроксиимино)-3-оксипропил бензоат (9b).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 91.5 мг (0.75 ммоль) бензойной кислоты и 0.75 ммоль *en*-нитрозоацетала **1.1b**.

Выход: 107 мг (57%). После колоночной хроматографии получали три фракции: первая содержала чистый минорный *E*-изомер (масло), вторая

– смесь *E/Z*-изомеров (соотношение 1 : 1.1, масло), третья - чистый *Z*-изомер. В течение хранения при комнатной температуре соотношение изменялось. Общее соотношение *E/Z* = 1 : 2.9 (после колоночной хроматографии). *Z*-изомер: масло, которое кристаллизуется при стоянии; Тпл = 77-81°C; R_f = 0.28 (EtOAc-гексан = 1 : 3). *E*-изомер: масло; R_f = 0.37 (EtOAc-гексан = 1 : 3).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-изомер) δ 10.00 (уш с, 1H, OH), 8.05 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, *o*-C₆H₅), 7.60 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, *n*-C₆H₅), 7.44 (дд, *J* = 7.6, 7.3 Гц, 2H, *m*-C₆H₅), 5.30 (с, 2H, CH₂OBz), 4.36 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃CH₂O), 1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃CH₂O).

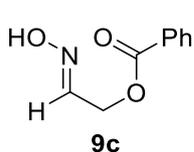
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 166.11 и 162.20 (2 C=O), 147.24 (C=N), 133.30, 129.86 и 128.44 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 129.46 (*unco*- C_6H_5), 62.30 (CH_2OBz), 54.53 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 14.04 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 12.60 (уш с, 1H, OH), 8.05 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.60 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, *n*- C_6H_5), 7.48 (дд, $J = 7.6, 7.3$ Гц, 2H, *m*- C_6H_5), 5.18 (с, 2H, CH_2OBz), 4.38 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 165.85 и 162.39 (2 C=O), 143.78 (C=N), 133.37, 129.76 и 128.49 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 129.41 (*unco*- C_6H_5), 62.46 (CH_2OBz), 54.52 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 13.90 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_5]^+$ 252.0866; найдено 252.0862 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-(Гидроксиимино)этил бензоат (9с).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 244 мг (2 ммоль) бензойной кислоты и 2 ммоль *ен*-нитрозоацетала **1.1с**. Выход: 353 мг (99%). Белые кристаллы. Тпл = 62-66°C (Et_2O -пентан). $R_f = 0.57$ (EtOAc -гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 5.3 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.14 (с, 1H, OH), 8.10 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.67 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, N=CH), 7.60 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, *n*- C_6H_5), 7.47 (дд, $J = 7.4$ Гц, 6.9 Гц, 2H, *m*- C_6H_5), 4.95 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H, CH_2).

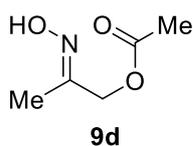
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , JMOD, *E*-изомер) δ 166.25 (C=O), 146.34 (C=N), 133.40, 129.85 и 128.50 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 129.46 (*unco*- C_6H_5), 61.47 (CH_2).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.44 (с, 1H, OH), 8.10 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.59 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, *n*- C_6H_5), 7.48 (дд, $J = 7.4$ Гц, 6.5 Гц, 2H, *m*- C_6H_5), 7.01 (т, $J = 3.8$ Гц, 1H, N=CH), 5.21 (д, $J = 3.8$ Гц, 2H, CH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , JMOD, *Z*-изомер) δ 166.31 (C=O), 148.33 (C=N), 133.44, 129.81 и 128.54 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 129.46 (*unco*- C_6H_5), 58.92 (CH_2).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82. Найдено C, 60.41; H, 5.03; N, 7.80.

2-(Гидроксиимино)пропил ацетат (9d).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 60 мг (1 ммоль) уксусной кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацетата **1.1a** (ввиду летучести продукта, упаривание растворителя проводилось при давлении не ниже 30 мм. рт. ст.). Выход: 109 мг (83%). Бесцветное масло. Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 12 : 1. $R_f = 0.53$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

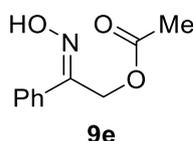
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 8.87 (уш с, 1H, OH), 4.64 (с, 2H, CH_2), 2.13 и 1.95 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT135, *E*-изомер) δ 170.74 (C=O), 153.38 (C=N), 65.12 (CH_2), 20.60 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 11.65 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 4.99 (с, 2H, CH_2), 2.15 и 1.92 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT135, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 154.9 (C=N), 59.83 (CH_2), 16.34 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$: С, 45.80; Н, 6.92; N, 10.68. Найдено С, 45.30; Н, 7.17; N, 10.56.

2-(Гидроксиимино)-2-фенилэтил ацетат (9e).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 60 мг (1 ммоль) уксусной кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацетата **1.1e**. Выход: 139 мг (72%). После колоночной хроматографии получали две фракции: первая содержала чистый *E*-изомер, вторая - а смесь *E/Z*-изомеров (соотношение 1 : 1.2). Белые кристаллы. Тпл = 40-42°C (Et₂O-пентан, *E*-изомер). Масло (Динамическая смесь *E/Z*-изомеров). $R_f = 0.36$ (*E*-изомер) и 0.26 (два изомера, EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 9.39 (уш с, 1H, OH), 7.60 (дд, $J = 7.3$ Гц, 1.64 Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.40-7.50 (м, 3H, *m*- и *n*- C_6H_5), 5.00 (с, 2H, CH_2), 2.05 (с, 3H, CH_3).

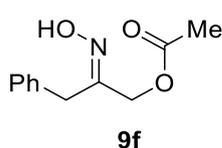
^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 153.38 (C=N), 129.67, 128.35 и 128.30 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 64.63 (CH_2).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.82 (с, 1H, OH), 7.58 (м, 2H, *o*- C_6H_5), 7.36-7.50 (м, 3H, *m*- и *n*- C_6H_5), 5.33 (с, 2H, CH_2), 2.02 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 154.97 (C=N), 129.55, 128.48 и 126.84 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5) 56.00 (CH_2).

Несоотнесенные сигналы обоих изомеров: ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 170.52 и 170.44 (C=O), 133.40 и 133.23 (*unco*- C_6H_5), 20.67 и 20.63 (CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: С, 62.17; Н, 5.74; N, 7.25. Найдено С, 62.15; Н, 5.71; N, 7.20.

2-(Гидроксиимино)-3-фенилпропил ацетат (9f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 54 мг (0.9 ммоль) уксусной кислоты и 0.9 ммоль *en*-нитрозоацетата **1.1f**. После выдерживания в течение 2 часов при комнатной температуре, реакцию смесь обрабатывали MeOH (10 мл) и дополнительно выдерживали 24 часа для десилилирования оксимных групп, затем упаривали при пониженном давлении. После колоночной хроматографии собирали две фракции: главная содержала чистый *E*-изомер, минорная - смесь *E/Z*-изомеров (соотношение 3.1 : 1.0). Выход: 177 мг (95%). Белые легкоплавящиеся кристаллы. Тпл = 24-26°C (Et_2O -пентан, *E*-изомер). Масло (динамическая смесь изомеров). $R_f = 0.52$ (EtOAc -гексан = 1 : 1).

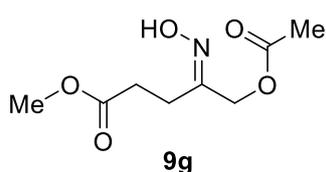
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.15 (с, 1H, OH), 7.37-7.22 (м, 5H, *o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 4.63 (с, 2H, CH_2O), 3.83 (с, 2H, CH_2), 2.04 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 170.45 (C=O), 154.71 (C=N), 135.49 (*unco*- C_6H_5), 129.09, 128.68 и 126.75 (*o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 63.55 (CH_2O), 31.91 (CH_2), 20.59 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.47 (с, 1H, OH), 7.37-7.22 (м, 5H, *o*-, *m*-, *n*- C_6H_5), 4.98 (с, 2H, CH_2O), 3.66 (с, 2H, CH_2), 2.02 (с, 3H, CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: С, 63.76; Н, 6.32; N, 6.76. Найдено С, 63.89; Н, 6.47; N, 6.92.

Метил 5-ацетокси-4-(гидроксиимино)пентаноат (9g).



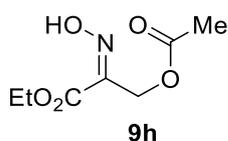
Синтезирован в соответствии с общей методикой из 60 мг (1 ммоль) уксусной кислоты и 1 ммоль *en*-нитрозоацетата **1.1g**. Выход: 170 мг (84%). Белые легкоплавящиеся кристаллы. Тпл = 25-27°C (Et_2O -пентан). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 13 : 1. $R_f = 0.3$ (EtOAc -гексан = 1 : 3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.37 (с, 1H, OH), 4.65 (с, 2H, CH_2), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 2.54-2.70 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.03 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT135, *E*-изомер) δ 173.07 и 170.56 (2 C=O), 154.90 (C=N), 64.38 (CH_2O), 51.84 (CH_3O), 29.55 и 21.72 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 20.64 (CH_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.22 (с, 1H, OH), 4.95 (с, 2H, CH_2), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 2.54-2.70 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.11 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT135, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 59.29 (CH_2O), 30.03 и 25.77 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 47.29; H, 6.45; N, 6.89. Найдено C, 47.35; H, 6.46; N, 6.91.

Этил 3-оцетокси-2-(гидроксиимино)пропаноат (9h).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 60 мг (1 ммоль) уксусной кислоты и 1 ммоль *ен*-нитрозоацеталя **1.1b**. Выход: 104 мг (55%). Также, путем колоночной хроматографии в качестве побочного продукта получали 3-гидрокси-2-(гидроксиимино)пропаноат¹⁰⁵ (46 мг, 31%). Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 36-40°C. R_f = 0.15 (EtOAc-гексан = 1 : 3). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 1 : 5.3.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 10.30 (с, 1H, OH), 5.03 (с, 2H, CH_2OAc), 4.33 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3), 1.34 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH_2CH_3).

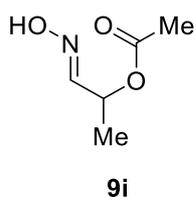
^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 170.61 и 162.22 (2 C=O), 147.25 (C=N), 62.22 (CH_2OAc), 53.97 (CH_2CH_3), 20.55 и 14.04 (2 CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 12.11 (с, 1H, OH), 4.89 (с, 2H, CH_2OAc), 4.36 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3), 1.35 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 61.76 (CH_2OAc).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_5]^+$ 190.0710; найдено 190.0710 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-(Гидроксиимино)пропан-2-ил ацетат (9i).



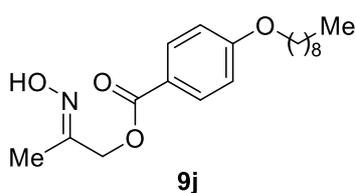
Синтезирован в соответствии с общей методикой из 60 мг (1 ммоль) уксусной кислоты и 1 ммоль *ен*-нитрозоацеталя **1.1i**. Выход: 83 мг (63%, продукт летуч, необходимо аккуратное упаривание). Также, путем колоночной хроматографии в качестве побочного продукта получали оксим 2-гидроксипропаналя¹⁰⁵ (17 мг, 19%, *E/Z* = 8.3 : 1.0). Масло. R_f = 0.71 (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 1.2 : 1.0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.62-8.44 (уш с, 1H, NOH), 7.38 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, =CH), 5.87 (м, 1H, CHOAc), 2.05 (с, 3H, C(O)CH₃), 1.37 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.70-8.88 (уш с, 1H, NOH), 6.69 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, =CH), 5.42 (м, 1H, CHOAc), 2.04 (с, 3H, C(O)CH₃), 1.37 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃). ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹³⁰

МС (EI): $m/z = 132$ [M+H]⁺ (1%), 114 [M-OH]⁺ (2%), 87 [M-AcOH]⁺ (5%).

2-(Гидроксиимино)пропил 4-(нонилокси)бензоат (9j).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 264 мг (1 ммоль) 4-(нонилокси)бензойной кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 317 мг (95%). Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 61-63°C (пентан). $R_f = 0.68$

(EtOAc-гексан = 1 : 1).

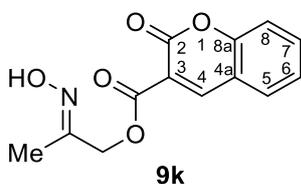
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.79 (с, 1H, OH), 6.93 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 4.85 (с, 2H, CH₂O), 4.03 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H, OCH₂-ⁿC₇H₁₅), 2.01 (с, 3H, CH₃), 1.88-1.75, 1.55-1.42 и 1.40-1.22 (3 м, 2H, 2H и 10H), 0.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH₃-CH₂).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 165.93 и 163.26 (C=O и C_{Ar}-O), 153.97 (C=N), 131.81 и 114.16 (2 CH_{Ar}), 121.66 (C_{Ar}), 68.26 и 65.38 (2 CH₂O), 31.88, 29.54, 29.34, 29.31, 29.09, 25.97, 22.66 (7 CH₂), 14.09 и 11.70 (2 CH₃).

ИК (KBr): 3141 (ср, уш, OH), 2923 (с, пл), 2850 (ср, пл), 1717 (с, C=O), 1693 (ср), 1605 (с), 1578 (ср), 1510 (ср), 1472 (ср), 1421 (ср, пл), 1390 (ср), 1289 (с), 1253 (с, пл), 1165 (с), 1116 (ср, пл), 1032 (ср), 1020 (ср), 987 (ср), 889 (ср), 846 (сл), 802 (сл), 769 (сл), 695 (сл), 636 (ср), 544 (сл) см⁻¹.

Элементный анализ: рассчитано для C₁₉H₂₉NO₄: С, 68.03; Н, 8.71; N, 4.18. Найдено С, 68.68; Н, 9.06; N, 4.03.

2-(Гидроксиимино)пропил 2-оксо-2H-хромен-3-карбоксилат (9k).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 190 мг (1 ммоль) кумарин-3-карбоновой кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 199 мг (76%). Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 176-178°C (Et₂O). $R_f = 0.14$

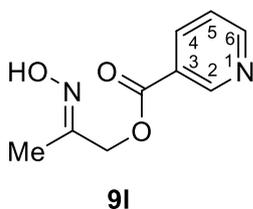
(EtOAc-гексан = 1 : 3).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.05 (с, 1H, OH), 8.80 (с, 1H, HC-4), 7.94 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, HC-8), 7.75 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, HC-7), 7.48 – 7.36-7.47 (м, 2H, HC-5 и HC-6), 4.80 (с, 2H, CH_2O), 1.89 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 162.64 и 156.31 (C=O и C-2), 155.06 и 151.28 (C=N и C-8a), 149.65, 135.11, 130.85, 125.30 и 116.61 (C-4, C-5, C-6, C-7 и C-8), 118.22 и 117.56 (C-4a и C-3), 66.83 (CH_2O), 12.00 (CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: C, 59.77; H, 4.24; N, 5.36. Найдено C, 59.28; H, 4.40; N, 5.71.

2-(Гидроксиимино)пропил никотинат (9l).



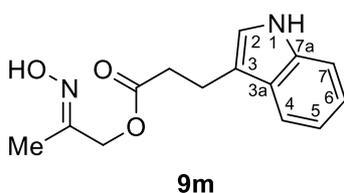
Синтезирован в соответствии с общей методикой из 123 мг (1 ммоль) никотиновой кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Продукт кристаллизуется из реакционной смеси. Выход: 125 мг (64%). Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 215-218°C (CH_2Cl_2 -ДМФА).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.18 (с, 1H, OH), 9.23 (с, 1H, HC-2), 8.88 и 8.81 (2 д, $J = 6.9$ Гц и $J = 6.0$ Гц, 1H и 1H, HC-4 и HC-6), 8.06 (дд, $J = 6.0$ и 6.9 Гц, 1H, HC-5), 5.46 (с, 2H, CH_2), 1.87 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (50 МГц, DEPT135, ДМСО- d_6) δ 169.42 (C=O), 155.46 (C=NOH), 148.52 и 148.39 и 148.35 (C-2, C-4 и C-6), 140.06 (C-3), 130.55 (C-5), 66.06 (CH_2), 14.65 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ 195.0764; найдено 195.0762 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-(Гидроксиимино)пропил 3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (9m).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 189 мг (1 ммоль) 3-индолпропионовой кислоты (Oxigon®) и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 251 мг (97%). Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 102-103°C (Et_2O -пентан). $R_f =$

0.39 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

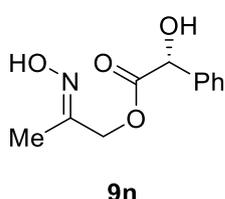
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.99 и 7.68 (2 уш с, 1H и 1H, OH и NH), 7.63 и 7.38 (2 д, $J = 7.6$ Гц и $J = 7.8$ Гц, 1H и 1H, HC-4 и HC-7), 7.23 и 7.15 (2 дд, $J = 7.6$, 7.1 Гц и $J = 7.8$, 7.1 Гц, 1H

и 1H, HC-5 и HC-6), 7.04 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, HC-2), 4.64 (с, 2H, CH₂O), 3.16 (2 т, $J = 7.6$ Гц и $J = 7.6$ Гц, 2H и 2H, CH₂-CH₂), 1.86 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 172.95 (C=O), 153.74 (C=N), 136.32 (C-7a), 127.15 (C-3a), 122.09, 121.51, 119.37, 118.66 и 111.15 (C-2, C-4, C-5, C-6 и C-7), 114.71 (C-3), 65.12 (CH₂O), 34.76 и 20.63 (CH₂-CH₂), 11.52 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₄H₁₆N₂O₃: С, 64.60; Н, 6.20; N, 10.76. Найдено С, 64.77; Н, 6.24; N, 10.61.

2-(Гидроксиимино)пропил 2-гидрокси-2-фенилацетат (9n).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 152 мг (1 ммоль) (-)-(*R*)-миндальной кислоты и 1 ммоль ен-нитрозоацеталя **1.1a**. Выход: 153 мг (69%). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 9 : 1. Белые кристаллы. Тпл = 69-72°C (Et₂O-МеОН). R_f = 0.37 (EtOAc-гексан = 1 : 1). $[\alpha]_D = -62.4$ (МеОН, $c = 1.0$, 23°C).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 9.02 (уш с, 1H, NOH), 7.46-7.31 (м, 5H, *o*-, *m*-, *p*-C₆H₅), 5.25 (с, 1H, CHO), 4.68 (с, 2H, CH₂O), 4.16 (уш с, 1H, OH), 1.75 (с, 3H, CH₃).

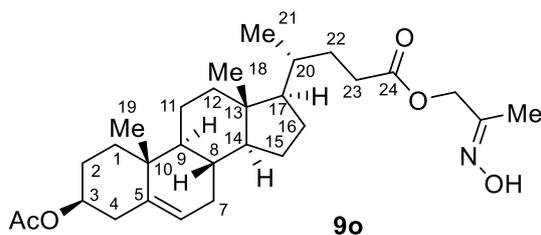
¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃, *E*-изомер) δ 173.32 (C=O), 153.07 (C=N), 137.98 (*unco*-C₆H₅), 128.68, 128.66 и 126.62 (*o*-, *m*-, *p*-C₆H₅), 73.14 (CHO), 66.27 (CH₂O), 11.44 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 5.27 (с, 1H, CH), 5.12 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H, CH₂O), 4.99 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H, CH₂O), 1.59 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 61.09 (CH₂O), 15.96 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₁H₁₃NO₄: С, 59.19; Н, 5.87; N, 6.27. Найдено С, 59.20; Н, 5.86; N, 6.25.

2-(Гидроксиимино)пропил (3 β)-3-(ацетокси)хол-5-ен-24-ноат (9o).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 315 мг (0.75 ммоль) (3 β)-3-(ацетокси)хол-5-ен-24-иновой кислоты и 0.7 ммоль ен-нитрозоацеталя **1.1a**. Выход: 234 мг (69%). Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров,

соотношение 14 : 1. Белые кристаллы. Тпл = 137-140°C (Et₂O-МеОН). R_f = 0.6 (EtOAc-гексан = 1 : 1). [α]_D = - 36.0 (МеОН, с = 1.0, 24°C).

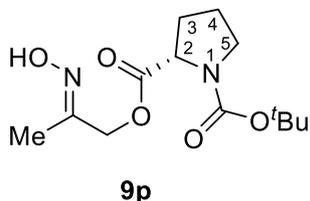
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 7.49 (с, 1H, NOH), 5.39 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H, HC-6), 4.63 (с и м, 3H, CH₂O и HC-3), 2.49-2.23, 2.00-1.75, 1.70-1.26 и 1.26-1.05 (4 м, 25H, H₂C-1, H₂C-2, H₂C-4, H₂C-7, HC-8, HC-9, H₂C-11, H₂C-12, HC-14, H₂C-15, H₂C-16, HC-17, HC-20, H₂C-22 и H₂C-23), 2.05 (с, 3H, CH₃C(O)), 1.94 (с, 3H, CH₃C(N)), 1.04 и 0.70 (2 с, 3H и 3H, H₃C-18 и H₃C-19), 0.95 (д, *J* = 6.2 Гц, 3H, H₃C-21).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃, *E*-изомер) δ 173.82 и 170.65 (2 C=O), 153.69 (C=N), 139.72 (C-5), 122.63 (C-6), 74.06 (C-3), 65.12 (CH₂O), 56.72 и 55.84 (C-14 и C-17), 50.07 (C-9), 42.45 (C-13), 39.77, 38.18, 37.06, 36.65, 31.11, 31.01, 28.15, 27.83, 24.30 и 21.09 (C-1, C-2, C-4, C-7, C-11, C-12, C-15, C-16, C-22 и C-23), 35.40 (C-20), 31.94 (C-8), 31.92 (C-10), 21.48 (CH₃C(O)), 19.36, 18.36, 11.94 и 11.66 (CH₃C(N), C-18, C-19 и C-20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 4.99 (CH₂O).

HRMS: рассчитано для [C₂₉H₄₅NO₅Na]⁺ 510.3195; найдено 510.3186 ([M+Na]⁺).

1-(*трет*-Бутил) 2-(2-(Гидроксиимино)пропил) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (9p).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 215 мг (1 ммоль) *N*-Вос-*L*-пролин и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 270 мг (94%). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 1.3 : 1. Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 102-103 °C. R_f = 0.51 (EtOAc-гексан = 1 : 1). [α]_D =

- 48.6 (МеОН, с = 1.0, 24°C).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 9.24 (с, 1H, OH), 4.63 (с, 2H, CH₂O), 4.25 (дд, *J* = 8.6, 3.9 Гц, 1H, HC-2), 3.62-3.30 (м, 2H, H₂C-5), 2.34-2.09 и 2.05-1.79 (2 м, 1H и 3H), 1.89 (с, 3H, CH₃), 1.39 (с, 9H).

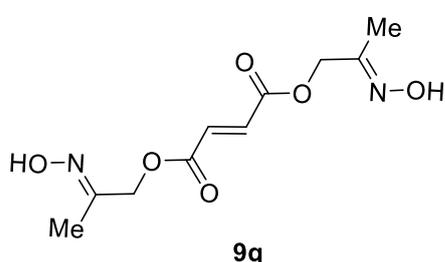
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD, *E*-изомер) δ 172.73 (C=O), 153.84 и 152.78 (N-C=O и C=N), 80.18 ((CH₃)₃C-O), 65.78 (CH₂O), 59.06 (C-2), 46.32 (C-5), 30.84 и 23.58 (C-3 и C-4), 28.28 ((CH₃)₃C-O), 11.61 (CH₃).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.18 (с, 1Н, ОН), 4.70 (д, $J = 12.7$ Гц, 1Н, CH_2O), 4.70 (д, $J = 12.7$ Гц, 1Н, CH_2O), 4.36 (дд, $J = 8.5, 3.2$ Гц, 1Н, НС-2), 3.62-3.30 (м, 2Н, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2.34-2.09 и 2.05-1.79 (2 м, 1Н и 3Н), 1.89 (с, 3Н, CH_3), 1.44 (с, 9Н).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , JMOD, *Z*-изомер) δ 172.58 (C=O), 154.45 и 153.32 (N-C=O и C=N), 79.97 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$), 65.75 (CH_2O), 58.78 (C-2), 46.54 (C-5), 29.90 и 24.27 (C-3 и C-4), 28.39 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$), 11.46 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5]^+$ 287.1603; найдено 287.1601 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Бис(2-(Гидроксиимино)пропил) фумарат (9q).



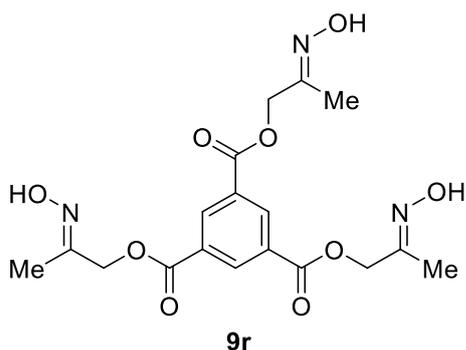
К раствору фумаровой кислоты (116 мг, 1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацеталя **1.1a** (3 мл, 3 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. После 15 минут, реакцию смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Далее смесь упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан- EtOAc из 5 : 1 то 0 : 1). Выход: 252 мг (98%). Белые кристаллы. Тпл = $117-122^\circ\text{C}$ ($\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$). Исключительно *E,E*-изомер. $R_f = 0.78$ ($\text{EtOAc}-\text{MeOH} = 5 : 1$).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.02 (с, 2Н, 2 ОН), 6.85 (с, 2Н, 2 =CH), 4.72 (с, 4Н, 2 CH_2O), 1.82 (с, 6Н, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, $\text{DMCO}-d_6$) δ 163.88 (2 C=O), 150.46 (2 C=N), 133.15 (2 =CH), 66.21 (2 CH_2O), 11.45 (2 CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: С, 46.51; Н, 5.46; N, 10.85. Найдено С, 45.90; Н, 5.82; N, 11.29.

Трис(2-(Гидроксиимино)пропил) бензол-1,3,5-трикарбоксилат (9r).



К раствору тримезиновой кислоты (210 мг, 1 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацеталя **1.1a** (4.5 мл, 4.5 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. После 15 минут, реакцию смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Далее смесь упаривали при

пониженном давлении примерно при 50°C и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc из 5 : 1 то 0 : 1). Выход: 264 мг (62%). Динамическая смесь *E,E,E*- и *E,E,Z*-изомеров, соотношение 4 : 1. Белые кристаллы. Тпл = 139-141°C (Et₂O-MeOH). R_f = 0.36 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E,E,E*-изомер) δ 11.06 (с, 3H, 3 OH), 8.70 (с, 3H, 3 CH_{Ar}), 4.92 (с, 6H, 3 CH₂O), 1.88 (с, 9H, 3 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСО-d₆, *E,E,E*-изомер) δ 163.64 (3 C=O), 150.44 (3 C=N), 133.72 (3 =CH), 130.90 (3 C_{Ar}), 66.49 (3 CH₂O), 11.47 (3 CH₃).

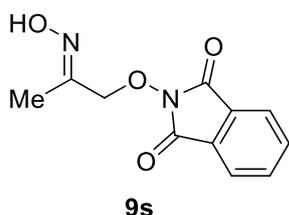
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E,E,Z*-изомер) δ 10.89 и 10.44 (2 уш с, 3H, 3 OH), 8.72 и 8.71 (2 с, 1H и 2H, 3 CH_{Ar}), 5.16 (с, 2H, CH₂O *Z*-фрагмент), 4.92 (с, 4H, 2 CH₂O *E*-фрагмента), 1.88 (с, 6H, 2 CH₃ *E*-фрагмента), 1.76 (с, 3H, CH₃ *Z*-фрагмент).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСО-d₆, *E,E,Z*-изомер) δ 63.10 (CH₂O), 16.22 (CH₃) (характеристичные сигналы *Z*-оксиминоалкильных фрагментов).

ИК (KBr): 3348 (с, уш, OH), 3140 (ср, уш), 3080 (ср), 2925 (ср, уш), 1740 (с, C=O), 1490 (сл), 1450 (ср, пл), 1371 (ср), 1335 (сл), 1268 (с), 1235 (с, пл), 1154 (ср, пл), 1113 (сл), 1063 (сл), 1037 (сл), 960 (ср), 928 (ср), 871 (сл), 733 (с), 638 (ср), 544 (сл) см⁻¹.

Элементный анализ: рассчитано для C₁₈H₂₁N₃O₉: С, 51.07; Н, 5.00; N, 9.93. Найдено С, 50.72; Н, 5.29; N, 9.73.

2-(2-(Гидроксиимино)пропокси)изоиндолин-1,3-дион (9s).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 166 мг (1 ммоль, 98% чистоты) *N*-гидроксифтальмида и 1 ммоль е-нитрозоацетата **1.1a**. Выход: 184 мг (79%). Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 5.7 : 1. Белые кристаллы. Тпл = 168-171°C. R_f = 0.43 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 11.12 (с, 1H, OH), 7.89 (с, 4H, CH_{Ar}), 4.64 (с, 2H, CH₂O), 1.98 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 162.92 (C=O), 150.68 (C=N), 134.87 и 123.27 (CH_{Ar}), 78.64 (CH₂O), 12.22 (CH₃).

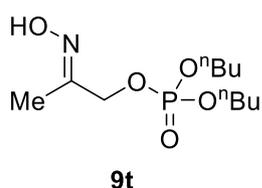
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер) δ 10.81 (с, 1H, OH), 7.83 (с, 4H, CH_{Ar}), 4.64 (с, 2H, CH_2O), 1.98 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 134.44 и 123.88 (CH_{Ar}), 66.18 (CH_2O), 18.42 (CH_3).

ИК (KBr): 3359 (с, уш, OH), 3103 (сл), 3041 (сл), 3026 (сл), 1781 (ср), 1724 (с, C=O), 1709 (с, C=O), 1467 (ср, пл), 1395 (ср), 1367 (ср), 1269 (сл), 1190 (ср, пл), 1141 (ср), 1063 (сл, пл), 1021 (сл), 975 (ср), 948 (ср), 931 (ср), 881 (ср), 833 (сл), 789 (сл), 720 (сл), 706 (ср, пл), 609 (сл), 519 (ср) cm^{-1} .

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96. Найдено C, 56.45; H, 4.28; N, 11.75.

Дибутил (2-(Гидроксиимино)пропил) фосфат (9t).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 210 мг (1 ммоль) ди(*n*-бутил)фосфата и 2 ммоль *ен*-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 218 мг (78%). Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 6.7 : 1. Масло. $R_f = 0.43$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.55 (уш, 1H, OH), 4.54 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2O), 4.06 (q, $J = 6.6$ Гц, 4H, $^n\text{PrCH}_2\text{O}$), 1.96 (с, 3H, CH_3), 1.79-1.55 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.50-1.33 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0.93 (т, $J = 7.4$ Гц, 6H, 2 CH_3CH_2).

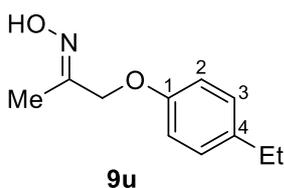
^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 153.35 (д, $J = 8.1$ Гц, C=N), 68.46 и 67.92 (2 д, $J = 5.3$ Гц и $J = 6.0$ Гц, 3 CH_2O), 32.26 (д, $J = 6.9$ Гц, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 18.66 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 13.57 и 11.23 (3 CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 4.91 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, CH_2O), 1.89 (с, 3H, CH_3), 0.94 (т, $J = 7.4$ Гц, 6H, 2 CH_3CH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 67.99 (д, $J = 6.0$ Гц, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.67 (д, $J = 4.8$ Гц, CH_2O), 32.29 (д, $J = 6.9$ Гц, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 16.25 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3) δ -0.85.

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{P}]^+$ 282.1465; найдено 282.1469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-(4-Этилфенокси)пропан-2-он оксим (9u).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 122 мг (1 ммоль) *p*-этилфенол и 1 ммоль ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 137 мг (71%). Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 4.4 : 1. Масло. $R_f = 0.43$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.18 (с, 1H, OH), 7.13 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, HC-3), 6.89 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, HC-2), 4.56 (с, 2H, CH_2O), 2.61 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.03 (с, 3H, CH_3), 1.23 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

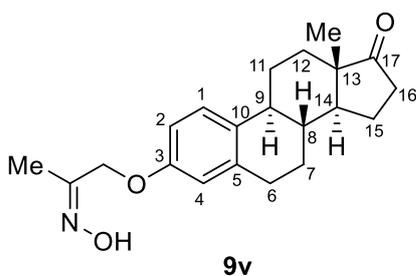
^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 156.41 и 155.45 (C=N и C-1), 137.20 (C-4), 128.84 (C-3), 114.82 (C-2), 69.47 (CH_2O), 28.05 (CH_2CH_3), 15.85 (CH_2CH_3), 11.49 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 7.09 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, HC-3), 6.78 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, HC-2), 4.56 (с, 2H, CH_2O), 1.94 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 155.98 и 155.45 (C=N и C-1), 128.80 (C-3), 114.87 (C-2), 74.78 (CH_2O), 28.05 (CH_2CH_3), 12.13 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ 194.1181; найдено 194.1184 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-[[2-(Гидроксиимино)пропил]окси}эстра-1(10),2,4-триен-17-он (9v).



К раствору эстраона (270 мг, 1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацетала **1.1a** (1 мл, 1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 24 часа, затем упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент

гексан-EtOAc из 5 : 1 то 0 : 1). Выход: 238 мг (70%). Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 5.8 : 1. Белый аморфный порошок. $T_{пл} = 42-52^\circ\text{C}$ (*i*PrOH-пентан). $R_f = 0.36$ (EtOAc-гексан = 1 : 3). $[\alpha]_D = +125.4$ (CH_3OH , $c = 1.0$, 23°C).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.97 (уш с, 1H, OH), 7.21 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, HC-1), 6.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, HC-2), 6.62 (с, 1H, HC-4), 4.56 (с, 2H, CH_2O), 2.90 (м, 2H, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2.53 (дд, $J = 8.8$, 19.0 Гц, 1H, HC-16), 2.39 (м, 1H, HC-11), 2.31-2.17 (м, 2H, HC-9 и HC-16), 2.15-1.90 и 1.71-1.38 (2 м, 9H, $\text{H}_2\text{C}-7$, HC-8, HC-11, $\text{H}_2\text{C}-12$, HC-14 и $\text{H}_2\text{C}-15$), 2.03 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$), 0.93 (с, 3H, CH_3).

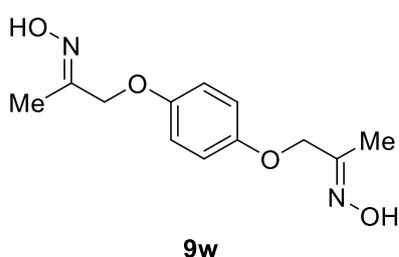
^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 221.30 (C=O), 156.35 и 155.20 (C=N и C-3), 137.89 и 132.73 (C-5 и C-10), 126.41 (C-1), 114.96 и 112.37 (C-2 и C-4), 69.32 (CH_2O), 50.43 (C-14), 48.07 (C-13), 43.99 (C-9), 38.33 (C-8), 35.92 (C-16), 31.58 и 29.64 (C-6 и C-12), 26.54 и 25.91 (C-7 и C-11), 21.62 (C-15), 13.88 и 11.48 (2 CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 7.15 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, HC-1), 6.62 (с, 1H, HC-4), 4.92 (с, 2H, CH_2O), 1.96 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 221.35, 154.00 (C=N), 126.45 (C-1), 115.42 и 112.99 (C-2 и C-4), 63.14 (CH_2O), 38.41 (C-8), 31.58 и 29.51 (C-6 и C-12).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{K}]^+$ 380.1628; найдено 380.1615 ($[\text{M}+\text{K}]^+$).

1,1'-[1,4-Фениленбис(окси)]диацетон диоксим (9w).



9w

К раствору гидрохинона (110 мг, 1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1 М раствор *ен*-нитрозоацетала **1.1a** (3 мл, 3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 24 часа, затем упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc из 5 : 1 то 0 : 1). Выход: 130 мг (52%). Динамическая смесь *E,E*- и *E,Z*-изомеров, соотношение 2.1 : 1. Белые кристаллы. Тпл = 85-88°C (промыт H_2O). $R_f = 0.51$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

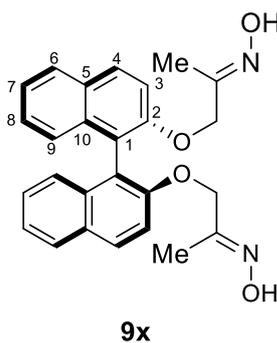
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , *E,E*-изомер) δ 10.90 (с, 2H, OH), 6.91 (с, 4H, 4 CH_{Ar}), 4.49 (с, 4H, 2 CH_2O), 1.83 (с, 6H, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMSO-d_6 , *E,E*-изомер) δ 152.26 и 152.12 (2 C=N и 2 C_{Ar}), 115.79 (4 CH_{Ar}), 69.97 (2 CH_2O), 11.40 (2 CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , *E,Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 10.90 (с, 1H, OH, *E*-фрагмент), 10.80 (с, 1H, OH, *Z*-фрагмент), 4.53 (с, 2H, CH_2O , *Z*-фрагмент), 4.49 (с, 2H, CH_2O , *E*-фрагмент), 1.89 и 1.75 (2 с, 3H и 3H, 3 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMSO-d_6 , *E,Z*-изомер) δ 154.65 (C=N, *Z*-фрагмент), 152.82 и 152.57 (C=N и 2 C_{Ar}), 115.86 (4 CH_{Ar}), 74.70 (CH_2O , *Z*-фрагмент) и 69.44 (CH_2O , *E*-фрагмент), 12.07 (CH_3 , *Z*-фрагмент), 11.31 (CH_3 , *E*-фрагмент).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 57.13; H, 6.39; N, 11.10. Найдено C, 56.78; H, 6.65; N, 11.74.

(S)-1,1'-[1,1'-бинафтален-2,2'-диилбис(окси)]диацетон диоксим (9x).



К раствору (*S*)-(-)-1,1'-би(2-нафтола) (71.5 мг, 0.25 ммоль) в ДМФА (0.75 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацетала **1.1a** (0.75 мл, 0.75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 24 часа, затем упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-ЕtОAc из 5 : 1 то 1 : 1). Выход: 86 мг (80%). Белые кристаллы. Динамическая смесь *E,E*- и *E,Z*-изомеров, соотношение 2.3 : 1. Тпл = 44-48°C. $R_f = 0.16$ (EtOAc-гексан = 1 : 3). $[\alpha]_D = -40.6$ (CH₃OH, $c = 1.0$, 22°C).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 9.06 (уш с, 2H, OH), 7.93 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, HC-4), 7.86 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц, HC-6), 7.43 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, HC-3), 7.35 (дд, $J = 8.0, 6.0$ Гц, 2H, HC-7), 7.26 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, HC-9), 7.20 (дд, $J = 7.8, 6.0$ Гц, 2H, HC-8), 4.51 (д, 2H, $J = 11.9$ Гц, CH₂O), 4.45 (д, 2H, $J = 11.9$ Гц, CH₂O), 1.38 (с, 6H, 2 CH₃).

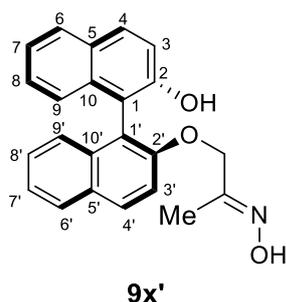
¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСO-d₆, *E,E*-изомер) δ 155.54 и 153.69 (C=N и C-2), 134.09 (C-10), 129.65 (C-5), 129.59 (C-4), 127.98, 126.48, 125.47 и 124.00 (C-6, C-7, C-8 и C-9), 120.72 (C-1), 115.81 (C-3), 70.96 (CH₂O), 10.75 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆, *E,Z*-изомер) δ 9.06 (уш с, 2H, OH), 7.93 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, HC-4), 7.86 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц, HC-6), 7.43 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, HC-3), 7.35 (дд, $J = 8.0, 6.0$ Гц, 2H, HC-7), 7.26 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, HC-9), 7.20 (дд, $J = 7.8, 6.0$ Гц, 2H, HC-8), 4.52 (д, $J = 11.9$ Гц, 2H, CH₂O), 4.45 (д, $J = 11.9$ Гц, 2H, CH₂O), 1.84 (с, 3H, CH₃, *Z*-фрагмент), 1.38 (с, 3H, CH₃, *E*-фрагмент).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, ДМСO-d₆, *E,Z*-изомер) δ 155.81 и 155.74 (2 C=N), 153.61 (C-2), 134.09 (C-10), 129.65 (C-5), 129.59 (C-4), 127.98, 126.48, 125.43 и 124.00 (C-6, C-7, C-8 и C-9), 120.56 (C-1), 115.66 (C-3), 74.55 (CH₂O, *Z*-фрагмент), 70.62 (CH₂O, *E*-фрагмент), 15.63 (CH₃, *Z*-фрагмент), 11.55 (CH₃, *E*-фрагмент).

HRMS: рассчитано для [C₂₆H₂₄N₂O₄Na]⁺ 451.1628; найдено 451.1619 ([M+Na]⁺).

(S)-1-((2'-гидрокси-[1,1'-бинафтален]-2-ил)окси)пропан-2-он оксим (9x').



К раствору (S)-(-)-1,1'-би(2-нафтола) (30 мг, 0.1 ммоль) в ДМФА (0.3 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацетала **1.1a** (0.1 мл, 0.1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем отогревали до комнатной температуры. После 24 часов добавляли метанол и выдерживали в течение 1 часа. Раствор упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C, и полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc из 5 : 1 то 1 : 1). Выход: 30 мг (83%). Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Динамическая смесь *E*- и *Z*-изомеров, соотношение 5 : 1. T_{пл} = 45-47°C. R_f = 0.54 (EtOAc-гексан = 1 : 3). [α]_D = -45.5 (CH₃OH, c = 1.0, 21°C).

¹H ЯМР (300 МГц, *E*-изомер, CDCl₃) δ 8.7-8.3 (уш с, 1H, NOH), 8.05-7.84 (м, 4H, HC-4, HC-4', HC-6 и HC-6'), 7.45-7.17 (м и д, J = 8.4 Гц, 7H и 1H, HC-3, HC-3', HC-7, HC-7', HC-8 и HC-8', HC-9 и HC-9'), 6.3-5.8 (уш с, 1H, OH), 4.63 (д, J = 13.6 Гц, 1H, CH₂O), 4.50 (д, J = 13.5 Гц, 1H, CH₂O), 1.55 (с, 3H, CH₃).

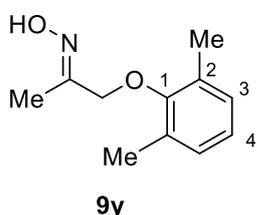
¹³C ЯМР (75 МГц, *E*-изомер, CDCl₃) δ 154.88, 154.17 и 151.47 (C=N, C-2 и C-2'), 134.10 и 133.92 (C-10 и C-10'), 130.78 и 129.81 (C-4 и C-4'), 129.87 и 129.25 (C-5 и C-5'), 128.16, 128.13, 127.27, 126.46, 125.33, 125.00, 124.54 и 123.34 (C-6, C-6', C-7, C-7', C-8, C-8', C-9 и C-9'), 118.30 (C-1 и C-1'), 115.06 (C-3 и C-3'), 69.68 (CH₂O), 11.01 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, *Z*-изомер, CDCl₃, характеристичные сигналы) δ 4.87 (с, 2H, CH₂), 1.33 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, *Z*-изомер, CDCl₃, характеристичные сигналы) δ 154.88, 154.31 и 151.47 (C=N, C-2 и C-2'), 134.10 и 133.92 (C-10 и C-10'), 131.43, 131.21, 129.89, 128.47, 128.31, 127.57, 127.52, 126.49, 124.80 и 124.08 (C-5, C-5', C-6, C-6', C-7, C-7', C-8, C-8', C-9 и C-9'), 117.87 и 117.46 (C-1 и C-1'), 114.15 (C-3 и C-3'), 64.27 (CH₂O), 15.54 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₂₃H₁₉NO₃Na]⁺ 380.1257; найдено 380.1252 ([M+Na]⁺).

1-(2,6-Диметилфенокси)пропан-2-он оксим (9y).



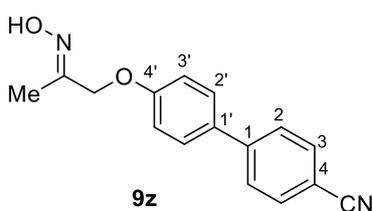
К раствору 2,6-диметилфенола (610 мг, 5 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацетала **1.1a** (5 мл, 5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем отогревали до комнатной температуры. После 24 часов добавляли

метанол и выдерживали в течение 1 часа. Раствор упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C, и полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc из 5 : 1 то 1 : 1). Выход: 791 мг (82%). Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 79-81°C (лит.¹⁶¹ 70-71°C). R_f = 0.46 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.02 (с, 1H, OH), 7.05 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, HC-3), 6.97 (м, 1H, HC-4), 4.35 (с, 2H, CH₂O), 2.33 (с, 6H, 2 CH₃), 2.17 (с, 3H, CH₃). ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹⁶¹

Элементный анализ: рассчитано для C₁₁H₁₅NO₂: С, 68.37; Н, 7.82; N, 7.25. Найдено С, 68.41; Н, 7.88; N, 7.26.

4'-(2-(Гидроксиимино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (**9z**).



К раствору 4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (195 мг, 1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1 М раствор ен-нитрозоацеталя **1.1a** (1 мл, 1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем отогревали до комнатной температуры. После 24 часов упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C, полученный продукт обрабатывали смесью EtOAc/пентан. Получающийся осадок отделяли при помощи фильтрации, получая 106 мг оксима **9z**. Маточный раствор упаривали, сухой остаток растворяли в смеси EtOAc/пентан, получающиеся кристаллы оксима **9z** выделяли путем фильтрации (74 мг). Выход: 68%. Исключительно *E*-изомер. Белые кристаллы. Тпл = 164-167°C (EtOAc/пентан).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10.98 (с, 1H, OH), 7.89 и 7.85 (2 д, *J* = 8.5 Гц и *J* = 8.5 Гц, 2H и 2H, HC-2 и HC-3), 7.72 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-2'), 7.12 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-3'), 4.65 (с, 2H, CH₂O), 1.87 (с, 3H, CH₃).

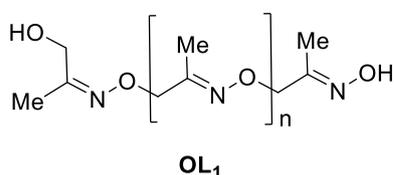
¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ 158.74 и 151.69 (C=N и C-4'), 144.08 (C-1), 130.79 (C-1'), 132.64, 128.19 и 126.81 (C-2, C-2' и C-3), 118.85 (C≡N), 115.40 (C-3'), 109.15 (C-4), 69.50 (CH₂O), 11.34 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₆H₁₄N₂O₂: С, 72.17; Н, 5.30; N, 10.52. Найдено С, 71.52; Н, 5.13; N, 10.54.

Генерирование нитрозоалкенового интермедиата F и олигомеров OL₁ и OL₂. К α -нитрозоацеталю **1.1a** (58 мг, 0.25 ммоль) добавляли ДМФА (0.4 мл). Почти сразу появлялась голубая окраска (УФ-Вид, 738 нм, N=O), которая держалась в течение 15 минут. Контроль по ЯМР выявлял отсутствие исходного енамина **10a**. Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре и затем упаривали при пониженном давлении. Анализ продукта при помощи ЯМР и HRMS выявлял наличие олигомерных структур **OL₁** (n = 0-8). Также, анализ при помощи HRMS показывал наличие олигомеров **OL₂** в следовых количествах (n = 1-12).

2-Нитрозопроп-1-ен (нитрозоалкен F). УФ-Вид: 738 нм (N=O).

Олигомеры OL₁



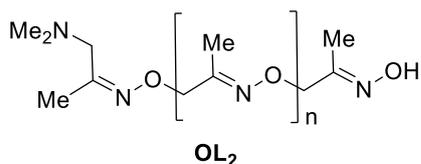
(n = 0-8). Масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.94-8.19 (уш, терминальные NOH группы), 4.65-4.49 (уш с, 2H, CH₂O фрагменты), 2.11-1.79 (уш с, 3H, CH₃ группы).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 155.86, 155.79 и 155.48 (C=N), 74.79 (уш) и 64.12 (CH₂O фрагменты), 12.26, 11.51 и 11.08 (CH₃ группы).

HRMS: рассчитано для [C₆H₁₃N₂O₃]⁺ 161.0926; найдено 161.0960 ([M+H]⁺) (n = 0); рассчитано для [C₉H₁₈N₃O₄]⁺ 232.1297; найдено 232.1306 ([M+H]⁺) (n = 1); рассчитано для [C₁₂H₂₃N₄O₅]⁺ 303.1668; найдено 303.1664 ([M+H]⁺) (n = 2); рассчитано для [C₁₅H₂₈N₅O₆]⁺ 374.2040; найдено 374.2024 ([M+H]⁺) (n = 3); рассчитано для [C₁₈H₃₃N₆O₇]⁺ 445.2410; найдено 445.2397 ([M+H]⁺) (n = 4); рассчитано для [C₂₁H₃₈N₇O₈]⁺ 516.2782; найдено 516.2770 ([M+H]⁺) (n = 5). рассчитано для [C₂₄H₄₃N₈O₉]⁺ 587.3153; найдено 587.3150 ([M+H]⁺) (n = 6); рассчитано для [C₂₇H₄₈N₉O₁₀]⁺ 657.3440; найдено 657.3445 ([M+H]⁺) (n = 7); рассчитано для [C₃₀H₅₃N₁₀O₁₁]⁺ 729.3889; найдено 729.3895 ([M+H]⁺) (n = 8).

Олигомеры OL₂



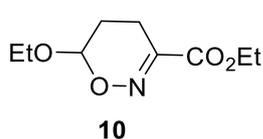
(n = 1-12). Зафиксированы при помощи HRMS вместе с олигомерами **OL₁**.

HRMS: рассчитано для [C₁₁H₂₃N₄O₃]⁺ 259.1770; найдено 259.1763 ([M+H]⁺) (n = 1); рассчитано для [C₁₇H₃₃N₆O₅]⁺ 401.2512; найдено 401.2493 ([M+H]⁺) (n = 3); рассчитано для [C₂₀H₃₈N₇O₆]⁺ 472.2883; найдено 472.2875 ([M+H]⁺) (n =

4); рассчитано для $[C_{23}H_{43}N_8O_7]^+$ 543.3255; найдено 543.3240 ($[M+H]^+$) ($n = 5$); рассчитано для $[C_{26}H_{48}N_9O_8]^+$ 614.3626; найдено 614.3622 ($[M+H]^+$) ($n = 6$); рассчитано для $[C_{29}H_{53}N_{10}O_9]^+$ 685.3997; найдено 685.3985 ($[M+H]^+$) ($n = 7$); рассчитано для $[C_{32}H_{58}N_{11}O_{10}]^+$ 756.4368; найдено 756.4359 ($[M+H]^+$) ($n = 8$); рассчитано для $[C_{35}H_{63}N_{12}O_{11}]^+$ 827.4739; найдено 827.4732 ($[M+H]^+$) ($n = 9$); рассчитано для $[C_{38}H_{68}N_{13}O_{12}]^+$ 898.5110; найдено 898.5107 ($[M+H]^+$) ($n = 10$); рассчитано для $[C_{41}H_{73}N_{14}O_{13}]^+$ 969.5482; найдено 969.5485 ($[M+H]^+$) ($n = 11$); рассчитано для $[C_{44}H_{78}N_{15}O_{14}]^+$ 1040.5853; найдено 1040.5847 ($[M+H]^+$) ($n = 12$).

Перехват нитрозоалкенового интермедиата с помощью этил винилового эфира. К раствору этил винилового эфира (0.72 мл, 7.5 ммоль) в ДМФА (2.25 мл) добавляли 1М раствор еп-нитрозоацетата **1.1b** (1.5 мл, 1.5 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. После 1 часа реакцию смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали ночь. Получающийся раствор упаривали при пониженном давлении и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc = 10 : 1 → 0 : 1). Собирали три фракции: первая содержала циклоаддукт **10** (43 мг, 14%), вторая - 3-гидрокси-2-(гидроксиимино)пропаноат¹⁰⁵ (110 мг, 50%), третья (61 мг) – смесь олигомерных продуктов **OL1** и **OL2**.

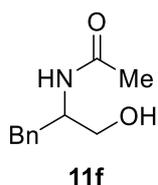
Этил 6-этокси-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (**10**).



Масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5.18 (т, $J = 2.6$ Гц, 1H, HC-6), 4.33 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₃CH₂O), 3.87 (м, 1H, CH₃CH₂O), 3.63 (м, 1H, CH₃CH₂O), 2.59-2.34 (м, 2H, H₂C-4), 2.06 (м, 1H, HC-5), 1.83 (м, 1H, HC-5), 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃CH₂O), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃CH₂O). ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹³⁷

Rac-N-(1-Гидрокси-3-фенилпроп-2-ил)ацетамид (**11f**).



Никель Ренея (примерно 0.05 г, промытый метанолом) помещали в виалу снабженную магнитной мешалкой и добавляли раствор оксима **9f** (192 мг, 0.93 ммоль) в метаноле (1 мл). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при

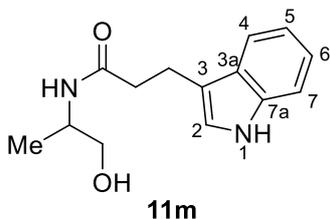
пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в толуоле (3 мл), кипятили в течение 1 часа. Затем раствор упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 136 мг (75%) продукта **11f**. Белые кристаллы (пентан). Тпл = 86-89°C (лит.¹⁶² 90-95°C). $R_f = 0.52$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.49-7.01 (м, 5H, *o,m,n*-C₆H₅), 5.92 (уш с, 1H, NH), 4.18 (м, 1H, CH), 3.68 (дд, $J = 11.1, 3.6$ Гц, 1H, CH₂O), 3.58 (дд, $J = 11.1, 5.1$ Гц, 1H, CH₂O), 3.0-2.5 (уш, 1H, OH), 2.88 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH₂Ph), 1.98 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 170.90 (C=O), 137.78 (*unco*-C₆H₅), 129.25, 128.65 и 126.68 (*o,m,n*-C₆H₅), 63.86 (CH₂O), 52.91 (CH), 37.07 (CH₂), 23.36 (CH₃).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.^{163, 164}

***Rac-N*-(1-Гидроксипроп-2-ил)-3-(1*H*-индол-3-ил)пропанамид (11m).**



Никель Реня (примерно 0.05 г, промытый метанолом) помещали в виалу снабженную магнитной мешалкой и добавляли раствор оксима **9m** (124 мг, 0.48 ммоль) в метаноле (0.9 мл). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до

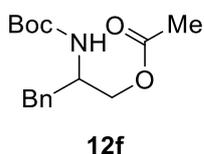
давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в толуоле (3 мл), кипятили в течение 1 часа. Затем раствор упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 71 мг (60%) продукта **11m**. Также получали 11 мг (11%) метилового эфира 3-индолпропионовой кислоты. Белые кристаллы. Тпл = 92-94°C (CHCl₃). $R_f = 0.2$ (EtOAc-гексан = 1 : 3).

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 10.76 (уш с, 1H, NH), 7.63 (уш д, $J = 8.1$ Гц, 1H, NH-C(O)), 7.54 и 7.34 (2 д, $J = 7.7$ Гц и $J = 8.0$ Гц, 1H и 1H, HC-4 и HC-7), 7.10 (с, 1H, HC-2), 7.07 (2 дд, $J = 7.7$ и 7.1 Гц, $J = 7.7$ и 7.0 Гц, 1H и 1H, HC-5 и HC-6), 4.66 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, OH), 3.79 (м, 1H, HC), 3.36 и 3.19 (2 м, 1H и 1H, CH₂O), 2.92 и 2.43 (2 т, $J = 7.7$ Гц и $J = 7.6$ Гц, 2H и 2H, CH₂-CH₂), 1.01 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (50 МГц, DEPT135, ДМСО- d_6) δ 171.41 (C=O), 136.21 и 127.06 (C-3a и C-7a), 122.04, 120.84, 118.35, 118.07 и 111.26 (C-2, C-4, C-5, C-6 и C-7), 113.94 (C-3), 64.53 (CH₂O), 46.36 (CH), 36.39 и 21.05 (CH₂-CH₂), 17.20 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₄H₁₉N₂O₂]⁺ 247.1441; найдено 247.1441 ([M+H]⁺).

***Rac*-2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропил ацетат (12f).**



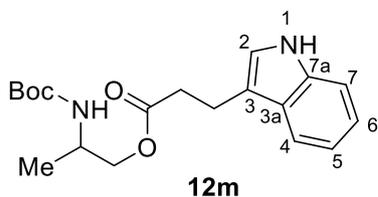
Раствор оксима **9f** (100 мг, 0.48 ммоль) и Woc_2O (211 мг, 0.96 ммоль) в метаноле (1 мл) помещали в виалу, снабженную магнитной мешалкой, и добавляли никель Ренея (примерно 0.05 г, промытый метанолом). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 97 мг (69%) продукта **12f**. Масло. $R_f = 0.63$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.16 (м, 5H, *o,m,n*-C₆H₅), 4.71 (уш с, 1H, NH), 4.13 (м, 1H, HC), 4.07-4.00 (м, 2H, CH₂O), 2.95-2.71 (м, 2H, CH₂), 2.09 (с, 3H, CH₃), 1.43 (с, 9H, ^tBu).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 170.82 (C=O), 155.22 (N-C=O), 137.26 (*unco*-C₆H₅), 129.28, 128.58 и 126.65 (*o,m,n*-C₆H₅), 79.58 ((CH₃)₃C-O), 65.15 (CH₂O), 50.72 (CH), 38.00 (CH₂), 28.36 ((CH₃)₃C-O), 20.80 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₆H₂₄NO₄]⁺ 294.1700; найдено 294.1703 ([M+H]⁺).

***Rac*-2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пропил 3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (12m).**



Раствор оксима **9m** (115 мг, 0.44 ммоль) и Woc_2O (192 мг, 0.88 ммоль) в метаноле (1 мл) помещали в виалу, снабженную магнитной мешалкой, и добавляли никель Ренея (примерно 0.05 г, промытый метанолом). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на

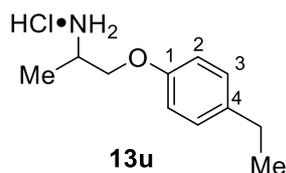
колонке с силикагелем, получая 100 мг (66%) продукта **12m**. Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 84-86°C. R_f = 0.63 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (уш с, 1H, NH), 7.63 и 7.38 (2 д, J = 7.7 Гц и J = 7.9 Гц, 1H и 1H, HC-4 и HC-7), 7.22 (2 дд, J = 7.7, 7.3 Гц и J = 7.9, 7.4 Гц, 1H и 1H, HC-5 и HC-6), 7.04 (с, 1H, HC-2), 4.49 (уш с, 1H, NH), 4.05 (м, 2H, CH₂O), 3.94 (уш м, 1H, CH), 3.14 и 2.78 (2 т, J = 7.6 Гц и J = 7.6 Гц, 2H и 2H, CH₂-CH₂), 1.47 (с, 9H, ^mBu), 1.09 (д, J = 6.7 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 173.35 (C=O), 155.23 (HNC=O), 136.37 (C-7a), 127.21 (C-3a), 122.17, 121.54, 119.44 и 118.75 (C-2, C-4, C-5 и C-6), 114.91 (C-3), 111.24 (C-7), 80.12 ((CH₃)₃C-O), 67.27 (CH₂O), 45.53 (CHNH₂), 34.93 и 20.78 (CH₂-CH₂), 28.48 ((CH₃)₃C-O), 17.67 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₉H₂₇N₂O₄]⁺ 347.1965; найдено 347.1968 ([M+H]⁺).

Rac-1-(4-Этилфенокси)пропил-2-амин гидрохлорид (13u).

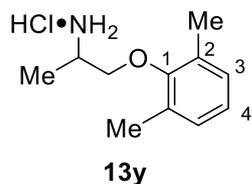


Раствор оксима **9u** (110 мг, 0.57 ммоль) в метаноле (1.5 мл) помещали в виалу, снабженную магнитной мешалкой, и добавляли никель Ренея (примерно 0.05 г, промытый метанолом). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в диэтиловом эфире (2 мл) и добавляли 63 мкл 38% водного раствора HCl (0.77 ммоль). Получающийся осадок отделяли путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении, получая 117 мг (96%) соли **13u**. Белые кристаллы. Тпл = 158-160°C (CHCl₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.57 (уш с, 3H, NH₃), 7.06 (д, J = 7.9 Гц, 2H, HC-3), 6.90 (д, J = 7.9 Гц, 2H, HC-2), 4.05 (уш м, 2H, CH₂O), 3.61 (уш м, 1H, CH), 2.57 (кв, J = 7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.41 (уш с, 3H, CH₃), 1.19 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₂CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 155.89 (C-1), 137.31 (C-4), 128.74 (C-3), 114.84 (C-2), 68.48 (CH₂O), 47.74 (CH), 28.02 (CH₂), 15.90 и 15.30 (2 CH₃). Элементный анализ: рассчитано для C₁₁H₁₈ClNO: C, 61.25; H, 8.41; N, 6.49. Найдено C, 60.61; H, 8.68; N, 6.45.

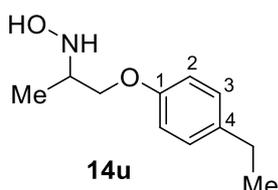
***Rac*-1-(2,6-Диметилфенокси)пропил-2-амин гидрохлорид (Мексилетин гидрохлорид, **13y**).**¹⁴¹



Раствор оксима **9y** (200 мг, 1.04 ммоль) в метаноле (2 мл) помещали в виалу, снабженную магнитной мешалкой, и добавляли никель Ренея (примерно 0.05 г, промытый метанолом). Виалу помещали в стальной автоклав, который продували водородом 3 раза, затем заполняли водородом до давления 40 бар. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, медленно спускали давление водорода. Катализатор отделяли путем фильтрования, получающийся раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в диэтиловом эфире (2 мл) и добавляли 63 мкл 38% водного раствора HCl (0.77 ммоль). Получающийся осадок отделяли путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении, получая 197 мг (88%) соли **13y**. Белые кристаллы. Тпл = 205-207°C (лит.¹⁴⁰ 215-216°C, лит.¹⁴² 202°C).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.54 (уш с, 3H, NH₃), 7.04 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, HC-3), 6.95 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, HC-4), 3.85 (д, *J* = 5.2 Гц, 2H, CH₂O), 3.57 (м, 1H, CH), 2.26 (с, 6H, 2 CH₃), 1.38 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH₃). ЯМР спектр соответствует литературным данным.¹⁴⁰

***Rac*-N-(1-(4-Этилфенокси)проп-2-ил)гидроксиламин (**14u**).**



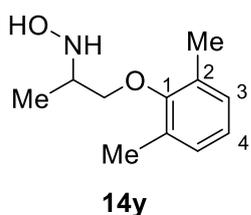
К раствору оксима **9u** (73 мг, 0.38 ммоль) в ледяной AcOH (3.7 мл) добавляли NaBH₃CN (155 мг, 2.46 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. После 30 минут, добавляли вторую порцию NaBH₃CN (52 мг, 0.82 ммоль). Реакционную смесь выдерживали дополнительно 30 минут, затем помещали в смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора K₂CO₃ (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором K₂CO₃ (50 мл), водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 57 мг (77%) **14u**. Масло. R_f = 0.44 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.13 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, HC-3), 6.87 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-2), 6.75-5.75 (уш с, 2H, NHOH), 4.01-3.93 (м, 2H, CH₂O), 3.41 (м, 1H, CH), 2.62 (кв, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.24 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (д, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl_3) δ 156.81 (C-1), 136.76 (C-4), 128.74 (C-3), 114.54 (C-2), 68.46 (CH_2O), 56.41 (CH), 28.02 (CH_2), 15.88 и 14.52 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$ 196.1332; найдено 196.1337 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

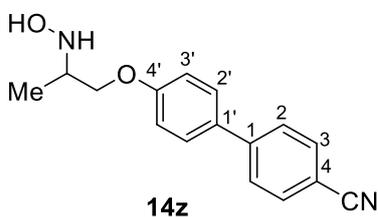
Rac-N-(1-(2,6-Диметилфенокси)проп-2-ил)гидроксиламин (N-гидрокси-Мексилетин, 14y).¹⁴³



К раствору оксима **9y** (200 мг, 1.03 ммоль) в ледяной AcOH (4.6 мл) добавляли NaBH_3CN (195 мг, 3.09 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. После 1.5 часов, добавляли вторую порцию NaBH_3CN (126 мг, 2.0 ммоль). Реакционную смесь выдерживали дополнительно 30 минут, затем помещали в смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора K_2CO_3 (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 173 мг (86%) **14y**. Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 69-71°C (лит.¹⁴³ 72-73°C). $R_f = 0.33$ (EtOAc-гексан = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.04 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, HC-3), 6.95 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, HC-4), 7.0-5.5 (уш с, 2H, NHOH), 3.81 (м, 2H, CH_2O), 3.45 (м, 1H, CH), 2.32 (с, 6H, 2 CH_3), 1.27 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH_3). ЯМР спектр соответствует литературным данным.¹⁴³

Rac-4'-(2-(Гидроксиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (14z).



К раствору оксима **9z** (100 мг, 0.38 ммоль) в ледяной AcOH (1.7 мл) добавляли NaBH_3CN (71 мг, 1.13 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. После 1.5 часов, добавляли вторую порцию NaBH_3CN (47 мг, 0.74 ммоль). Реакционную смесь выдерживали дополнительно 30 минут, затем помещали в смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора K_2CO_3 (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на

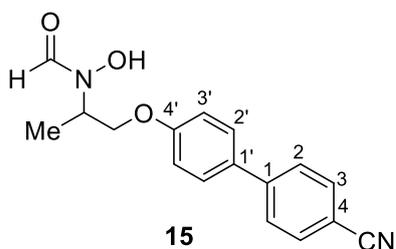
колонке с силикагелем, получая 60 мг (59%) **14z**. Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл = 100-104°C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.71 и 7.64 (2 д, *J* = 8.1 Гц и *J* = 8.1 Гц, 2H и 2H, HC-2 и HC-3), 7.54 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, HC-3'), 7.03 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, HC-2'), 6.13 (уш с, 2H, NHOH), 4.05 (д, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂O), 3.45 (м, 1H, CH), 1.26 (д, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 159.41 (C-4'), 145.18 (C-1), 131.83 (C-1'), 132.61, 128.41 и 127.15 (C-2, C-2', C-3), 119.08 (C≡N), 115.24 (C-3'), 110.24 (C-4), 68.47 (CH₂O), 56.36 (CH), 14.55 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₆H₁₇N₂O₂]⁺ 269.1285; найдено 269.1287 ([M+H]⁺).

N-(1-((4'-Циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)проп-2-ил)-*N*-гидроксиформамид (**15**).^{128, 165}



К раствору гидроксиламина **15** (30 мг, 0.11 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислоты (18 мкл, 0.22 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали ночь, упаривали при пониженном давлении.

Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 17 мг (52%) гидроксамовой кислоты **15**. Белые кристаллы. Тпл 57-59°C (МТБЭ-пентан). R_f = 0.1 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, смесь двух ротамеров 1.6 : 1.0) δ 9.90 (с, 1H, OH, минорный ротамер) и 9.45 (уш с; 1H, OH, основной ротамер), 8.35 (с, 1H, C(O)H, минорный ротамер), 8.03 (с, 1H, C(O)H, основной ротамер), 7.89 и 7.85 (д, *J* = 8.5 Гц и *J* = 8.5 Гц, 2H и 2H, HC-2 и HC-3, оба ротамера), 7.72 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, HC-2', оба ротамера), 7.07 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, HC-3', оба ротамера), 4.68 (м, 1H, CH, минорный ротамер), 4.25-3.94 (м, 3H, CH основного ротамера и CH₂ обоих ротамеров), 1.25 (д, *J* = 6.2 Гц, 3H, CH₃, основной ротамер), 1.19 (д, *J* = 6.0 Гц, 3H, CH₃, минорный ротамер).

HRMS: рассчитано для [C₁₇H₁₇N₂O₃]⁺ 297.1236; найдено 297.1234 ([M+H]⁺). ЯМР спектр соответствует литературным данным.¹⁶⁵

4.3. Эксперимент к главе 3.3

Эвтектическая смесь мочевины и холинхлорида синтезирована по литературной методике.¹⁴⁸

Общая методика синтеза α -тиооксимов.

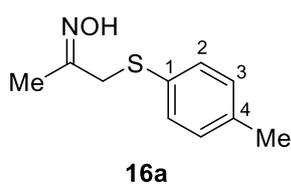
Общая методика присоединения тиофенолов к ен-нитрозоацеталам **1.1** (Методика 1):

К раствору ен-нитрозоацетала **1.1** (1 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли *n*-тиокрезол (124 мг, 1 ммоль) или пиридин-2-тиол (111 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре, затем добавляли метанол (5 мл) и выдерживали еще 1 час. Получающийся раствор упаривали при пониженном давлении при примерно 50°C. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем.

Общая методика присоединения алифатических тиолов к ен-нитрозоацеталам **1.1** (Методика 2).

Раствор тиола (1 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли к соответствующему ен-нитрозоацеталу **1.1** (1 ммоль; 2 ммоль для продукта **17d**) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре, затем добавляли метанол (5 мл) и выдерживали еще 1 час. Получающийся раствор упаривали при пониженном давлении (1 мм рт.ст.) при примерно 50°C для полного удаления ДМФА. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем.

1-(*n*-Толилтио)пропан-2-он оксим (**16a**).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (1) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 74%. Белые кристаллы. Тпл = 81-83°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.29 (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь E/Z-изомеров, соотношение 3 : 1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 8.35-8.23 (Смесь с, 1H, NOH), 7.31-7.24 (д, J = 8.1 Гц, 2H, HC-3), 7.09 (д, J = 8.1 Гц, 2H, HC-2), 3.56 (с, 2H, CH₂), 2.32 (с, 3H, H₃C-Ar), 1.99 (с, 3H, H₃C-C=N).

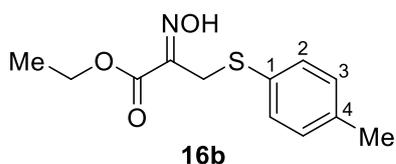
¹³C ЯМР (50 МГц, DEPT135, CDCl₃, E-изомер) δ 155.09 (C=N), 137.19 (C-4), 131.39 и 129.84 (C-2 и C-3), 131.00 (C-1), 39.93 (CH₂), 21.16 (H₃C-Ar), 12.89 (H₃C-C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 8.53-8.38 (уш, 1H, NOH), 7.31 (д, J = 8.1 Гц, 2H, HC-3), 7.09 (д, J = 8.1 Гц, 2H, HC-2), 3.79 (с, 2H), 2.32 (с, 3H, H₃C-Ar), 1.92 (с, 3H, H₃C-C=N). ¹³C ЯМР

(50 МГц, DEPT135, CDCl₃, Z-изомер) δ 154.94 (C=N), 136.84 (C-4), 131.78 (C-1), 130.33 и 129.84 (C-2 и C-3), 30.68 (CH₂), 21.19 (H₃C-Ar), 19.22 (H₃C-C=N).

ИК (KBr): 3239 (с, уш), 3104 (с, пл), 3022 (с, пл), 2920 (с), 2870 (с), 1660 (ср), 1493 (с), 1448 (с), 1411 (с), 1368 (с), 1270 (ср), 1230 (сл), 1159 (ср), 1091 (ср), 1018 (с), 963 (с), 867 (ср), 805 (с), 721 (ср), 629 (ср), 500 (с) см⁻¹.

HRMS: рассчитано для [C₁₀H₁₄NOS]⁺ 196.0793; Найдено 196.0791 ([M+H]⁺).

(Z)-Этил 2-(гидроксиимино)-3-(*n*-толилтио)пропаноат (16b).



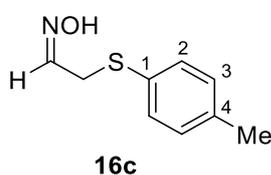
Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацеталя **1.1b**. Выход: 24%. Белые кристаллы. Тпл = 60-62°C (пентан-Et₂O), лит.¹⁶⁶ 61-62 °C. R_f = 0.36 (EtOAc-гексан = 1 : 3). Один изомер с Z-конфигурацией.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.55 (с, 1H, OH), 7.40 (д, J = 7.7 Гц, 2H, *o*-C₆H₄CH₃), 7.10 (д, J = 7.7 Гц, 2H, *m*-C₆H₄CH₃), 4,26 (м, J = 7.1, 2H, CH₂O), 3.97 (с, 2H, CH₂C), 2.33 (с, 3H, CH₃-Ar), 1.30 (т, J = 7.1, 3H, CH₃CH₂).

¹³C ЯМР (75.47 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 162.69 (C=O), 149.48 (C=N), 137.77 (C-4), 132.63 и 129.69 (C-2 и C-3), 130.93 (C-1), 62.10 (CH₂O), 27.66 (CH₂C), 21.15 (CH₃-Ar), 14.03 (CH₃CH₂).

HRMS: рассчитано для [C₁₂H₁₅NO₃SNa]⁺ 276.0663; Найдено 276.0665 ([M+Na]⁺).

2-(*n*-Толлилтио)ацетальдегид оксим (16с).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола ен-нитрозоацеталя **1.1b**. Выход: 76%. Белые кристаллы. Тпл = 63-65°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.38 (EtOAc-гексан = 1 : 3). Динамическая смесь E/Z-изомеров, соотношение 1.3 : 1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 8.99 (с, 1H, NOH), 7.44 (т, J = 6.4 Гц, 1H, N=CH), 7.32 (д, J = 7.7 Гц, 2H, HC-3), 7.14 (д, J=7.7 Гц, 2H, HC-2), 3.58 (д, J = 6.4 Гц, 2H, CH₂), 2.35 (с, 3H, CH₃).

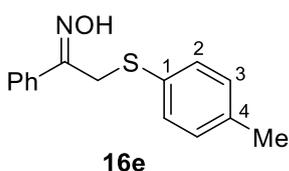
¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃, E-изомер) δ 147.95 (C=N), 136.81 (C-4), 131.43 и 129.80 (C-2 и C-3), 131.07 (C-1), 33.52 (CH₂), 21.01 (CH₃).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.54 (с, 1H, OH), 7.32 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, HC-3), 7.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, HC-2), 6.84 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, N=CH), 3.80 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.35 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75.47 МГц, JMOD, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 148.58 (C=N), 137.28 (C-4), 131.07 (C-1), 130.12 и 129.84 (C-2 и C-3), 27.59 (CH_2), 21.01 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOS}]^+$ 182.0636; Найдено 182.0634 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(*Z*)-1-Фенил-2-(*n*-толилтио)этанон оксим (16e).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацеталя **1.1e**. Выход: 80%. Белые кристаллы. Тпл = 84-85°C (пентан- Et_2O), (лит.¹⁶⁷ 84-85°C). $R_f = 0.6$ (EtOAc-гексан = 1 : 3). Один изомер с *Z*-конфигурацией.

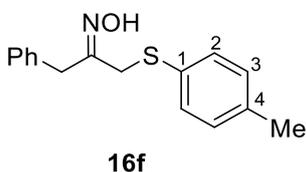
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.09 (с, 1H, NOH), 7.65-7.58 и 7.43-7.38 (2 м, 2H и 3H, *o,m,n*- C_6H_5), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, HC-3), 7.10 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, HC-2), 4.23 (с, 2H, CH_2), 2.33 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.43 (C=N), 137.36 и 134.57 (C-4 и *unco*- C_6H_5), 131.72 (C-1), 131.89, 129.69, 129.55, 128.58 и 126.55 (C-2, C-3 и *o,m,n*- C_6H_5), 29.20 (CH_2), 21.14 (CH_3).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$: C, 70.01; H, 5.87; N, 5.44; S, 12.46. Найдено: C, 69.92; H, 5.93; N, 5.42; S, 12.07.

^1H ЯМР спектр соответствуют литературным данным.¹⁶⁸

1-Фенил-3-(*n*-толилтио)пропан-2-он оксим (16f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацеталя **1.1f**. Выход: 85%. Белые кристаллы. $R_f = 0.47$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 1.6 : 1. Чистый *E*-изомер путем перекристаллизации. Тпл = 138-139 °C (пентан- Et_2O).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 7.96 (уш, 1H, NOH), 7.41-7.05 (м, 9H, HC-2, HC-3 и *o,m,n*- C_6H_5), 3.93 (с, 2H, CH_2Ph), 3.52 (с, 2H, CH_2C), 2.34 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMSO-d_6 , *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 153.11 (C=N), 38.23 (CH_2C), 27.59 (CH_2Ph), 20.49 (CH_3).

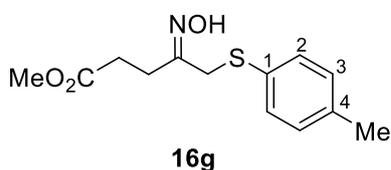
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 7.96 (уш, 1H, NOH), 7.39-7.07 (м, 9H, HC-2, HC-3 и *o,m,p*- C_6H_5), 3.69 (с, 2H, CH_2C), 3.60 (с, 2H, CH_2Ph), 2.35 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMCO-d_6 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 153.11 ($\text{C}=\text{N}$), 36.65 (CH_2Ph) и 31.42 (CH_2C), 20.49 (CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, DMCO-d_6 , оба изомера) δ 136.57 и 135.92 (C-4), 129.93, 129.59, 129.52, 129.31, 128.85, 128.34, 126.40 и 126.16 (C-1, C-2, C-3 и *o,m,p,unco*- C_6H_5).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOS}$: C, 70.81; H, 6.31; N, 5.16; S, 11.82. Найдено: C, 70.36; H, 6.22; N, 5.20; S, 11.18.

Метил 4-(гидроксиимино)-5-(*n*-толилтио)пентаноат (16g).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацетала **1.1g**. Выход: 94%. Масло. $R_f = 0.6$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 2.6 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.04-8.97 (уш, 1H, NOH), 7.26 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, HC-3), 7.08 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, HC-2), 3.69 (с, 3H, OCH_3), 3.63 (с, 2H, CH_2C), 2.79-2.72 и 2.69-2.61 (2 м, 2H и 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.30 (с, 3H, CH_3).

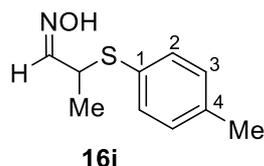
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 173.19 ($\text{C}=\text{O}$), 156.13 ($\text{C}=\text{N}$), 136.97 (C-4), 131.04 и 129.69 (C-2 и C-3), 130.82 (C-1), 51.73 (OCH_3), 38.66 (CH_2C), 29.86 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 22.64 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 20.97 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.10-9.04 (уш, 1H, NOH), 7.30 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, HC-3), 7.10 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, HC-2), 3.80 (с, 2H, CH_2C), 3.65 (с, 3H, OCH_3), 2.66-2.60 и 2.56-2.49 (2 м, 2H и 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.31 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 173.19 ($\text{C}=\text{O}$), 155.58 ($\text{C}=\text{N}$), 136.74 (C-4), 130.82 (C-1), 130.30 и 129.69 (C-2 и C-3), 51.73 (OCH_3), 30.24 (CH_2C), 29.98 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$) и 28.07 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 20.97 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}]^+$ 268.0999; Найдено 268.1002 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-(*n*-Толилтио)пропаналь оксим (16i).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из *n*-тиокрезола и ен-нитрозоацетала **1.1i**. Выход: 25%. Масло. $R_f = 0.71$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 2.7 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.17 (уш с, 1H, NOH), 7.36 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H, N=CH), 7.33 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, HC-3), 7.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, HC-2), 3.80 (м, 1H, CH-C), 2.34 (с, 3H, $\text{H}_3\text{C-Ar}$), 1.43 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, CH- CH_3).

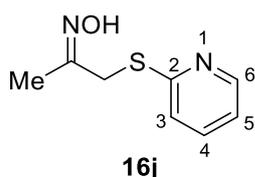
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 152.44 (C=N), 138.15 (C-4), 133.88 и 129.76 (C-2 и C-3), 129.02 (C-1), 42.63 (CH-C), 21.19 ($\text{H}_3\text{C-Ar}$), 17.97 (CH- CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.62 (уш с, 1H, NOH), 7.33 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, HC-3), 7.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, HC-2), 6.65 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, N=CH), 4.64 (м, 1H, CH-C), 2.34 (с, 3H, CH_3), 1.39 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 153.25 (C=N), 137.68 (C-4), 132.72 и 129.71 (C-2 и C-3), 129.26 (C-1), 35.90 (CH-C), 21.16 ($\text{H}_3\text{C-Ar}$), 17.63 (CH- CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}]^+$ 196.0791; Найдено 196.0795 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-(Пиридин-2-тио)пропан-2-он оксим (16j).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (I) из пиридин-2-тиола и ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 79%. Белые кристаллы. Тпл = 64-66°C (пентан-Et₂O). $R_f = 0.48$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 3.2 : 1.0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.46 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, HC-6), 8.05-7.85 (уш, 1H, NOH), 7.51 (ддд, $J = 8.0, 7.6, 1.8$ Гц, 1H, HC-4), 7.25 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, HC-3), 7.02 (м, 1H, HC-5), 4.05 (с, 2H, CH_2C), 2.00 (с, 3H, CH_3).

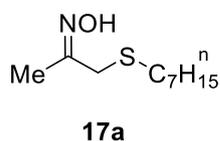
^{13}C ЯМР (50 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 157.70 и 155.43 (C-2 и C=N), 149.48 (C-6), 136.23 (C-4), 122.35 и 119.91 (C-3 и C-5), 34.23 (CH_2), 12.90 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.75-8.55 (уш, 1H, NOH), 8.46 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, HC-6), 7.51 (ддд, $J = 8.0, 7.6, 1.8$ Гц, 1H, HC-4), 7.25 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, HC-3), 7.02 (м, 1H, HC-5), 4.12 (с, 2H, CH_2C), 2.00 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (50 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 157.80 и 155.43 (C-2 и C=N), 149.28 (C-6), 136.44 (C-4), 122.00 и 119.91 (C-3 и C-5), 25.52 (CH_2), 19.41 (CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}]^+$ 183.0582; Найдено 183.0587 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-(Гептилтио)пропан-2-он оксим (17a).



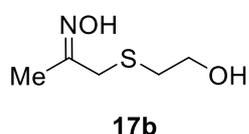
Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из гептантиола и *ен*-нитрозоацеталя **1.1a**. Выход: 86%. Масло. $R_f = 0.89$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Один изомер.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.25 (с, 1H, NOH), 3.19 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.44 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2C), 2.00 (с, 3H, CH_3), 1.61-1.51 и 1.41-1.24 (2 м, 2H и 8H, 5 CH_2), 0.89 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.72 (C=N), 36.47 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 31.80, 31.30, 29.27, 28.94, 28.86 и 22.67 (6 CH_2), 14.13 и 12.64 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NOSNa}]^+$ 226.1239; Найдено 226.1236 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(*E*)-1-((2-Гидроксиэтил)тио)пропан-2-он оксим (17b).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из меркаптоэтанола и *ен*-нитрозоацеталя **1.1a**. Выход: 91%. Белые кристаллы. Тпл = 79-80°C (пентан-Et₂O). $R_f = 0.12$ (EtOAc-гексан = 1 :

1). Один изомер с *E*-конфигурацией.

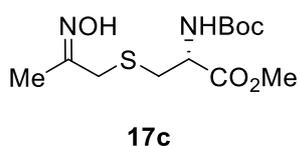
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.47-8.29 (с, 1H, NOH), 3.75 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH_2OH), 3.25 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.85-2.75 (уш, 1H, OH), 2.69 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH_2C), 2.02 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.79 (C=N), 60.94 (CH_2OH), 35.98 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 34.07 (CH_2C), 12.82 (CH_3).

ИК (KBr): 3384 (с), 3205 (с), 2919 (с), 2883 (с), 1663 (ср, пл), 1464 (с), 1422 (с, пл), 1370 (с, пл), 1273 (сл), 1225 (ср), 1193 (сл), 1166 (ср), 1065 (с), 1032 (с), 972 (с), 826 (ср), 807 (ср), 632 (ср) cm^{-1} .

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 40.25; H, 7.43; N, 9.39; S, 21.49. Найдено: C, 40.52; H, 7.65; N, 9.35; S, 21.74.

(E)-Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((2-(гидроксиимино)пропил)тио)пропаноат (17c).



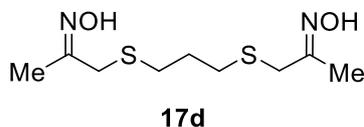
Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из N-Вос-цистеина и ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 61%. Белые кристаллы. Тпл = 44-46°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.4 (EtOAc-гексан = 1 : 1). [α]_D = -24.3 (c = 1, CH₃OH, 22°C). Один изомер с E-конфигурацией.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.93 (с, 1H, NOH), 5.50 (д, J = 8.5 Гц, 1H, NH), 4.56 (м, 1H, CH), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.22 (с, 2H, CH₂C=N), 2.95 (дд, J = 13.6, 4.9 Гц, 1H, CH₂C), 2.83 (дд, J = 13.6, 6.1 Гц, 1H, CH₂C), 1.97 (с, 3H, CH₃), 1.45 (с, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 171.67 (O-C=O), 155.25 и 154.73 (N-C=O и C=N), 80.24 ((CH₃)₃CO), 53.21 и 52.60 (CH и OCH₃), 36.88 (CH₂C=N), 33.52 (CH₂C), 28.34 ((CH₃)₃CO), 12.61 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₂H₂₂N₂O₅SNa]⁺ 329.1144; Найдено 329.1142 ([M+Na]⁺).

(E,E)-1-((3-((2-(гидроксиимино)пропил)тио)пропил)тио)пропан-2-он оксим (17d).¹⁴⁹



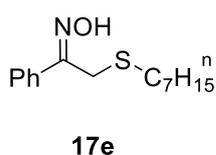
Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из пропандитиола и ен-нитрозоацетала **1.1a**. Выход: 83%. Масло, которое кристаллизуется при стоянии. R_f = 0.09 (EtOAc-гексан = 1 : 3). Один изомер с E,E-конфигурацией.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.78-9.53 (уш, 2H, 2 NOH), 3.22 (с, 4H, 2 CH₂C=N), 2.46 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2 -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.00 (с, 6H, 2 CH₃), 1.87-1.71 (м, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 156.09 (2 C=N), 36.21, 29.89 и 29.57 (5 CH₂), 12.85 (2 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₉H₁₉N₂O₂S₂]⁺ 251.0883; Найдено 251.0882 ([M+H]⁺).

2-(Гептилтио)-1-фенилэтанон оксим (17e).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из гептантиола и ен-нитрозоацетала **1.1e**. Выход: 77%. Белые кристаллы. Тпл = 27-29°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.65 (EtOAc-гексан = 1 : 1). Динамическая смесь E/Z-изомеров, соотношение 2.1 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.33 (с, 1H, NOH), 7.55 (дд, $J = 7.9, 1.9$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.51-7.39 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 3.58 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.54 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2C), 1.65-1.55 и 1.45-1.19 (2 м, 2H и 8H, 5 CH_2), 0.90 (т, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3).

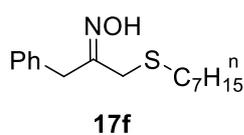
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 155.15 ($\text{C}=\text{N}$), 132.23 (*unco*- C_6H_5), 129.32 и 128.25 (*o,m,n*- C_6H_5), 36.05 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 31.78, 31.71, 29.24, 28.92, 28.86 и 22.65 (6 CH_2), 14.13 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.79 (с, 1H, NOH), 7.69 (дд, $J = 6.7, 2.5$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.51-7.39 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 3.88 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2C), 1.65-1.55 и 1.45-1.19 (2 м, 2H и 8H, 5 CH_2), 0.90 (т, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 128.60 и 126.49 (*o,m,n*- C_6H_5), 32.74 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 24.76 (CH_2C).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}$: С, 67.88; Н, 8.73; N, 5.28; S, 12.08. Найдено: С, 67.70; Н, 8.76; N, 5.23; S, 11.26.

1-(Гептилтио)-3-фенилпропан-2-он оксим (17f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой (2) из гептантиола и *en*-нитрозоацетата **1.1f**. Выход: 69%. Масло. $R_f = 0.75$ (EtOAc-гексан = 1 : 3). Смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 4 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.25-9.15 (уш, 1H, NOH), 7.48-7.19 (м, 5H, *o,m,n*- C_6H_5), 3.96 (с, 2H, CH_2Ph), 3.16 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2C), 1.65-1.53 и 1.47-1.18 (2 м, 2H и 8H, 5 CH_2), 0.91 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 157.00 ($\text{C}=\text{N}$), 136.27 (*unco*- C_6H_5), 129.32, 128.68 и 126.65 (*o,m,n*- C_6H_5), 38.50 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 14.14 (CH_3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.14-9.07 (уш, 1H, NOH), 7.48-7.19 (м, 5H, *o,m,n*- C_6H_5), 3.73 (с, 2H, CH_2Ph), 3.34 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.54 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2C), 1.65-1.53 и 1.47-1.18 (2 м, 2H и 8H, 5 CH_2), 0.91 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH_3).

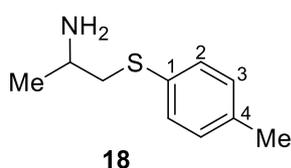
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 157.84 ($\text{C}=\text{N}$), 136.54 (*unco*- C_6H_5), 129.25, 128.68 и 126.92 (*o,m,n*- C_6H_5), 34.05 (CH_2Ph), 14.14 (CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , оба изомеров, несоотнесенные сигналы) δ 32.35, 31.80, 31.54, 31.51, 29.52, 29.24, 28.95, 28.88, 28.87, 25.21, 22.67 (8 CH_2).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NOS}]^+$ 280.1734; Найдено 280.1730 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Восстановление оксима 16а в амин 18. К раствору оксима **16а** (0.15 г, 0.76 ммоль) в ТГФ (6.8 мл) добавляли суспензию LiAlH_4 (0.14 г, 3.7 ммоль) в ТГФ (6.8 мл). Реакционную смесь выдерживали при 50°C в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры, последовательно добавляли EtOAc (5 мл), метанол (5 мл), воду (0.3 мл) и 20% водный раствор NaOH (0.3 мл). Получающуюся смесь выдерживали 15 минут, затем разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и добавляли безводный Na_2SO_4 (примерно 2 г). Осадок отделяли от раствора путем фильтрования, промывали его диэтиловым эфиром (2×25 мл). Получающийся фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент EtOAc -гексан = 1 : 10 → 1 : 5 → 1 : 3 → 1 : 1 → 1 : 0 → EtOAc - CH_3OH = 3 : 1 → 1 : 1), получая 0.042 г (31%) амина **18** в виде желтоватого масла.

1-(*n*-Толилтио)пропил-2-амин (18).



Масло. $R_f = 0.05$ (EtOAc - CH_3OH = 5 : 1).

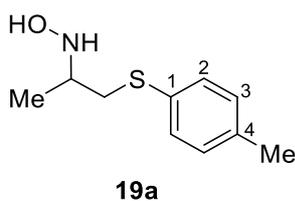
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, HC-3), 7.11 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, HC-2), 3.90 (уш с, 2H, NH_2), 3.09 (м, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.00 (дд, $J = 13.1, 5.9$ Гц, 1H, CH_2), 2.81 (дд, $J = 13.1, 7.8$ Гц, 1H, CH_2), 2.33 (с, 3H, CH_3), 1.20 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 136.67 (C-4), 130.65 (C-1), 130.69 и 129.87 (C-2 и C-3), 46.23 (CH), 44.08 (CH_2), 22.09 и 21.07 (2 CH_3).

^1H ЯМР спектр соответствует литературным данным.¹⁶⁹

Восстановление оксима 16а в гидросиламин 19а. К раствору оксима **16а** (45 мг, 0.23 ммоль) в ледяной AcOH (1.1 мл) добавляли NaBH_3CN (44 мг, 0.7 ммоль). После 1.5 часов при комнатной температуре, добавляли вторую порцию NaBH_3CN (29 мг, 0.46 ммоль), и реакционную смесь выдерживали дополнительно в течение 30 минут. Затем ее разбавляли этилацетатом (10 мл) и *выливали* в смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc -гексан = 1 : 10 → 1 : 5 → 1 : 3), получая 40 мг (89%) гидросиламина **19а**.

***N*-(1-(*n*-Толилтио)проп-2-ил)гидроксиламин (19a).**



Масло. $R_f = 0.35$ (EtOAc-гексан = 1 : 3).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, HC-3), 7.12 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, HC-2), 6.2-5.4 (уш с, 2H, NH и OH), 3.18-3.05 и 3.01-2.91 (2 м, 2H и 1H, CH_3CH и CH_2), 2.33 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.19 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3CH).

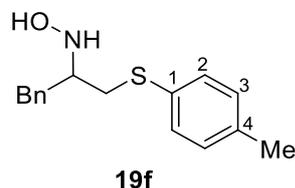
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 136.49 (C-4), 132.23 (C-1), 130.32 и 129.83 (C-2 и C-3), 56.03 (CH-N), 38.06 (CH_2C), 21.03 и 17.27 (2 CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NOS}]^+$ 198.0948; Найдено 198.0947 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Восстановление оксима 16f в гидроксиламин 19f. К раствору оксима **16f** (73 мг, 0.27 ммоль) в ледяной AcOH (1.2 мл) добавляли NaBH_3CN (51 мг, 0.81 ммоль). После 1.5 часов при комнатной температуре, добавляли вторую порцию NaBH_3CN (34 мг, 0.54 ммоль) и реакцию смесь выдерживали дополнительно в течение 30 минут. Затем ее разбавляли этилацетатом (10 мл) и *выливали* в смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc-гексан = 1 : 10 \rightarrow 1 : 5 \rightarrow 1 : 3), получая 59 мг (80%) гидроксиламина **19f**.

***N*-(1-Фенил-3-(*n*-толилтио)проп-2-ил)гидроксиламин (19f).** Белые кристаллы. Тпл = 74-

76°C (пентан-Et₂O). $R_f = 0.67$ (EtOAc-гексан = 1 : 3).



^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.15 (м, 7H, HC-3 и *o,m,n*- C_6H_5), 7.09 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, HC-2), 6.45 (уш с, 2H, NH и OH), 3.21 (м, 1H, CH-N), 3.12 (дд, $J = 13.5$, 6.9 Гц, 1H, CH_2C), 3.02 (дд, $J = 13.5$, 5.2 Гц, 1H, CH_2C), 2.97 (дд, $J = 13.7$, 6.1 Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.88 (дд, $J = 13.7$, 6.7 Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.33 (с, 3H, CH_3).

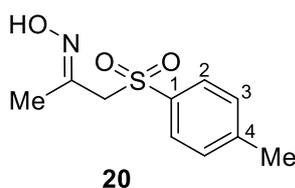
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 138.02 и 136.40 (C-4 и *unco*- C_6H_5), 132.05 (C-1), 129.94, 129.86, 129.38, 128.69 и 126.67 (C-2, C-3 и *o,m,n*- C_6H_5), 61.96 (CH-N), 37.15 и 35.44 (2 CH_2), 21.06 (CH_3).

ИК (KBr): 3329 (с, уш), 3029 (ср, пл), 2911 (ср), 2897 (ср), 1493 (с), 1421 (с), 1144 (ср, пл), 1087 (ср), 1028 (ср), 920 (с), 805 (с), 747 (с), 701 (с), 491 (с) cm^{-1} .

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOS}]^+$ 274.1260; Найдено 274.1260 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Окисление оксима 16а в сульфон 20. К раствору оксима **16а** (112 мг, 0.57 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) добавляли мСРВА (284 мг, 1.24 ммоль, 75% чистоты). Реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×5 мл), насыщенным водным раствором NaCl (5 мл). Водный слой промывали CH_2Cl_2 (5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc -гексан = 1 : 10 \rightarrow 1 : 5 \rightarrow 1 : 3 \rightarrow 1 : 1), получая 51 мг (40%) сульфона **20** в виде масла, которое кристаллизуется при стоянии.

1-Тозилпропан-2-он оксим (20а).



Белый порошок. Тпл = 88-92°C. R_f = 0.51 (EtOAc -гексан = 1 : 1).

Динамическая смесь *E,Z*-изомеров (соотношение 4 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.42-8.31 (уш с, 1H, NOH), 7.73 и 7.35 (2 д, J = 8.3 Гц и J = 8.3 Гц, 2H и 2H, HC-2 и HC-3), 3.92 (с, 2H, CH_2C), 2.45 (с, 3H, CH_3 -Ar), 2.02 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 148.80 (C=N), 145.18 (C-4), 135.36 (C-1), 129.91 и 128.36 (C-2 и C-3), 62.18 (CH_2C), 21.69 (CH_3 -Ar), 14.52 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.12-8.00 (уш с, 1H, NOH), 7.79 и 7.35 (2 д, J = 8.0 Гц и J = 8.0 Гц, 2H и 2H, HC-2 и HC-3), 4.23 (с, 2H, CH_2C), 2.45 (с, 3H, CH_3 -Ar), 2.08 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$).

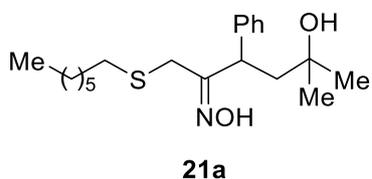
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 129.75 и 128.24 (C-2 и C-3), 54.77 (CH_2C), 21.69 (CH_3 -Ar), 20.34 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}]^+$ 250.0508; Найдено 250.0509 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Реакция енамина 1.2а с н-гептантиолом. К раствору енамина **1.2а** (146 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (0.75 мл) добавляли н-гептантиол (79 мкл, 0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Затем добавляли метанол (3 мл) и выдерживали еще 1 час при комнатной температуре, получающийся раствор упаривали

при пониженном давлении при примерно 50°C. Полученный продукт сушили при пониженном давлении (1 мм рт.ст., примерно 50°C) для удаления остаточных количеств ДМФА и хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 164 мг (91%) оксима **21a**.

1-(Гептилтио)-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексан-2-он оксим (21a).



Белые кристаллы. Тпл = 53-55°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.59 (EtOAc-гексан = 1 : 1). Один изомер с неизвестной конфигурацией.

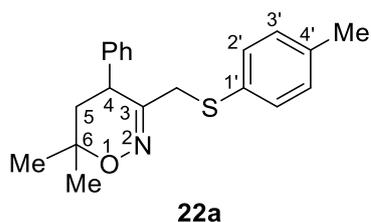
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.08 (уш с, 1H, NOH), 7.30 (м, 5H, *o,m,n*-C₆H₅), 6.98-6.25 (уш, 1H, OH), 4.21 (дд, *J* = 11.3, 3.6 Гц, 1H, CH-C₆H₅), 4.08 (д, *J* = 13.2 Гц, 1H, CH₂C=N), 2.63-2.43 (м, 3H, CH₂C и CH₂C-OH), 2.37 (д, *J* = 13.2 Гц, 1H, CH₂C=N), 1.83 (дд, *J* = 15.2, 3.6 Гц, 1H, CH₂C-OH), 1.70-1.60 и 1.47-1.16 (2 м, 2H и 8H, 5 CH₂), 1.37 и 1.28 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃), 0.90 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 159.02 (C=N), 142.77 (*unco*-C₆H₅), 129.01, 128.13 и 127.11 (*o,m,n*-C₆H₅), 70.43 ((CH₃)₂C-OH), 47.49 (CH₂C-OH), 46.19 (CH-C₆H₅), 32.49, 31.79, 29.66, 28.98, 28.90, 25.86 и 22.66 (7 CH₂), 31.95 и 27.56 (2 CH₃), 14.14 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₂₀H₃₃NO₂S: C, 68.33; H, 9.46; N, 3.98; S, 9.12. Найдено: C, 68.22; H, 9.65; N, 4.02; S, 8.87.

Реакция енамина 1.2a с *n*-тиокрезолом. К раствору енамина **1.2a** (146 мг, 0.5 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли *n*-тиокрезол (62 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1). Собирали 2 фракции: первая содержала 51 мг (31%) циклического продукта **22a**, вторая - 115 мг (67%) оксима **21'a**.

6,6-Диметил-4-фенил-3-((*n*-толилтио)метил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (22a).



Белые кристаллы. Тпл = 79-82°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.7 (EtOAc-гексан = 1 : 3).

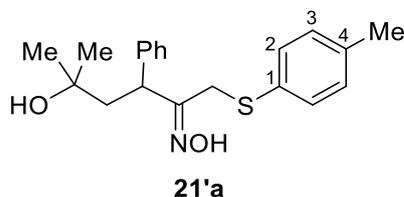
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.44-7.21 (м, 7H, HC-3' и *o,m,n*-C₆H₅), 7.10 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, HC-2'), 3.82 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H, CH₂C), 3.75 (дд, *J* = 8.0, 12.0 Гц, 1H, HC-4), 3.20 (д, *J* = 14.1

Гц, 1H, CH₂C), 2.33 (с, 3H, CH₃-Ar), 2.05 (дд, $J = 13.6, 8.0$ Гц, 1H, H_{eq}C-5), 1.90 (дд, $J = 13.6, 12.0$ Гц, 1H, H_{ax}C-5), 1.31 и 0.96 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 155.58 (C=N), 140.17 и 136.69 (C-4' и *unco*-C₆H₅), 131.15 (C-1'), 130.54, 129.76, 129.10, 128.63 и 127.34 (C-2', C-3' и *o,m,n*-C₆H₅), 74.49 (C-6), 40.90 и 37.27 (2 CH₂), 37.45 (C-4), 28.47, 22.16 и 21.09 (3 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₂₀H₂₄NOS]⁺ 326.1573; Найдено 326.1571 ([M+H]⁺).

5-Гидрокси-5-метил-3-фенил-1-(*n*-толилтио)гексан-2-он оксим (21'а).



Белые кристаллы. Тпл = 111-112°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.24 (EtOAc-гексан = 1 : 3). Один изомер с неизвестной конфигурацией C=N связи.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.24 (с, 1H, NOH), 7.43-7.21 (м, 5H, *o,m,n*-C₆H₅), 7.19-7.04 (м, 4H, HC-2 и HC-3), 6.67 (уш с, 1H, OH), 4.40 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H, CH₂C), 3.97 (дд, $J = 10.9, 3.9$ Гц, 1H, CH-C₆H₅), 2.83 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H, CH₂C), 2.43 (дд, $J = 15.3, 11.0$ Гц, 1H, CH₂), 2.33 (с, 3H, CH₃-Ar), 1.76 (дд, $J = 15.2, 3.9$ Гц, 1H, CH₂), 1.22 и 1.17 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃).

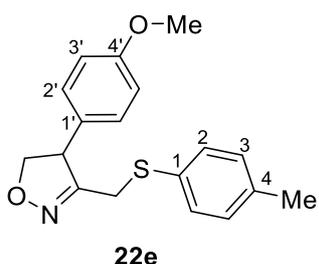
¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD, CDCl₃) δ 158.33 (C=N), 142.52 и 136.74 (C-4 и *unco*-C₆H₅), 132.14 (C-1), 130.45, 129.77, 128.99, 128.21 и 127.12 (C-2, C-3 и *o,m,n*-C₆H₅), 70.31 ((CH₃)₂C-OH), 47.71 (CH₂), 46.83 (CH-C₆H₅), 29.26 (CH₂C), 31.85, 27.36 и 21.10 (3 CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₂₀H₂₆NO₂S]⁺ 344.1676; Найдено 344.1679 ([M+H]⁺).

Элементный анализ: рассчитано для C₂₀H₂₅NO₂S: C, 69.93; H, 7.34; N, 4.08; S, 9.34. Найдено: C, 69.99; H, 7.38; N, 4.15; S, 9.31.

Реакция енамина 1.2e с *n*-тиокрезолом. К раствору енамина **1.2e** (140 мг, 0.5 ммоль) в толуоле (3.2 мл) добавляли *n*-тиокрезол (62 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан-EtOAc = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1), получая 97 мг (62%) изоксазолина **22e**, дальнейшее элюирование позволяло получить 18 мг (16%) минорного 3-(метоксиметил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазола.

4-(4-Метоксифенил)-3-((*n*-толилтио)метил)-4,5-дигидроизоксазол (22e).



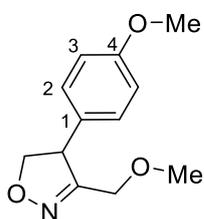
Белые кристаллы. Тпл = 90-92°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.56 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.28 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, HC-3), 7.13 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, HC-2'), 7.09 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, HC-2), 6.89 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, HC-3'), 4.52 (дд, *J* = 10.7, 7.3 Гц, 1H, CH₂O), 4.52 (дд, *J* = 10.7, 5.9 Гц, 1H, CH₂O), 4.29 (дд, *J* = 6.6, 6.5 Гц, 1H, CH), 3.95 (д, *J* = 14.4 Гц, 1H, CH₂C), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.23 (д, *J* = 14.4 Гц, 1H, CH₂C), 2.35 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 159.36 и 158.55 (C=N и C-4'), 137.42 (C-4), 133.66 (C-1'), 130.60 (C-1), 131.11, 129.98 и 128.91 (C-2, C-3 и C-2'), 114.65 (C-3'), 77.10 (CH₂O), 55.40 и 53.70 (CH и OCH₃), 30.0 (CH₂), 21.15 (CH₃).

Элементный анализ: рассчитано для C₁₈H₁₉NO₂S: C, 68.98; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23. Найдено: C, 69.26; H, 5.82; N, 4.57; S, 10.13.

3-(Метоксиметил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол.



Масло. R_f = 0.34 (EtOAc-гексан = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.14 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-2), 6.90 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, HC-3), 4.66 (дд, *J* = 9.8, 7.3 Гц, 1H, CH), 4.47-4.33 (м, 2H, CH₂O), 4.12 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂OCH₃), 3.95 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H, CH₂OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.31 (с, 3H, CH₂OCH₃).

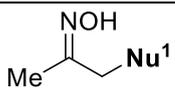
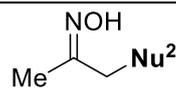
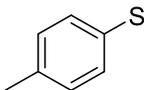
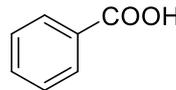
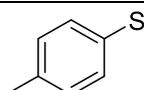
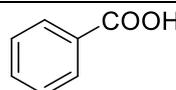
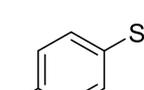
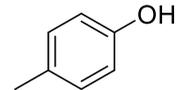
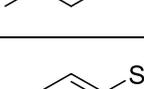
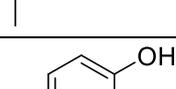
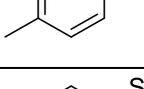
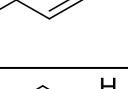
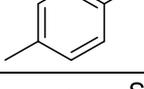
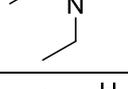
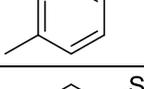
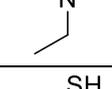
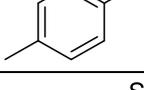
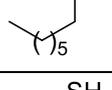
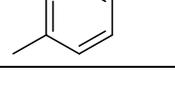
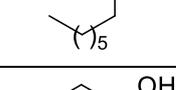
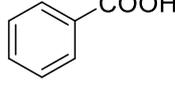
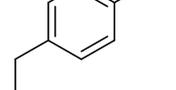
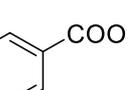
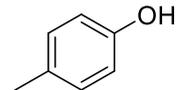
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 159.28 и 158.84 (C=N и C=O), 130.19 (C-1), 128.69 (C-2), 114.59 (C-3), 76.85 (CH₂O), 65.31 (CH₂OCH₃), 58.56, 55.37 и 53.49 (2 OCH₃ и CH).

HRMS рассчитано для [C₁₂H₁₆NO₃]⁺ 222.1125; Найдено 222.1131 ([M+H]⁺).

Общая методика для проведения сравнительных экспериментов с енамином 1.1a. Раствор нуклеофила **1** (0.25 ммоль) и нуклеофила **2** (0.25 ммоль) в толуоле (1.5 мл) или в ДМФА (0.4 мл) добавляли к ен-нитрозоацеталю **1.1a** при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем добавляли метанол (примерно 2 мл) и раствор выдерживали еще 1 час, упаривали при пониженном давлении примерно при 50 °C (0.5 мм рт.ст.). Полученный продукт анализировали при помощи ¹H ЯМР с внешним стандартом. Результаты экспериментов представлены в Таблице 4.

Спектральные данные ЯМР продуктов **9a**, **9u**, **16a**, **17a**, (E)-1-(диэтиламино)пропан-2-он оксима и 1-(бензилокси)пропан-2-он оксима совпадают с данными для заведомо чистых образцов, полученных, как описано выше. Синтез ранее неизвестных (E)-1-(диэтиламино)пропан-2-он оксима и 1-(бензилокси)пропан-2-он оксима описан ниже.

Таблица 4

Диаграмма	Растворитель	Nu ¹	Nu ²	Выходы, %	
					
A	Толуол			6 (16a)	45 (9a)
	ДМФА			62 (16a)	7 (9a)
B	Толуол			75 (16a)	6 (9u)
	ДМФА			48 (16a)	35 (9u)
C	Толуол			66 (16a)	31
	ДМФА			70 (16a)	30
D	Толуол			57 (16a)	1 (17a)
	ДМФА			65 (16a)	12 (17a)
E	Толуол			36 (9a)	11 (9u)
	ДМФА			86 (9a)	1 (9u)
F	Толуол			64	1 (9u)

F	ДМФА			67	10 (9u)
G	Толуол			8	81 (9a)
	ДМФА			9	91 (9a)
H	Толуол			21 (9u)	1
	ДМФА			75 (9u)	3

Синтез (*E*)-1-(диэтиламино)пропан-2-он оксима. К раствору ен-нитрозоацетала **1.1a** (1 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли диэтиламин (0.1 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем добавляли метанол (5 мл) и выдерживали еще 1 час при комнатной температуре, упаривали при пониженном давлении примерно при 50°C . Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc-гексан = 1 : 10 \rightarrow 1 : 5 \rightarrow 1 : 3 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow 0 : 1), получая 104 мг 1-(диэтиламино)пропан-2-он оксима (72%) в виде белых кристаллов. Белый порошок. Тпл = $40\text{--}41^\circ\text{C}$ (пентан- Et_2O), лит.¹⁶⁸ $44\text{--}45^\circ\text{C}$, лит.¹⁷⁰ 40°C . $R_f = 0.4$ (EtOAc-гексан = 1 : 1). Один изомер с *E*-конфигурацией.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.23-8.50 (уш, 1H, NOH), 3.11 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.56 (кв, $J = 7.2$ Гц, 4H, 2 CH_2CH_3), 1.95 (с, 3H, CH_3), 1.05 (т, $J = 7.2$ Гц, 6H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 157.08 (C=N), 57.21 и 47.04 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ и 2 CH_2CH_3), 12.58 и 11.38 (CH_3 и 2 CH_2CH_3).

HRMS: рассчитано для $[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ 145.1335; Найдено 145.1338 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Синтез 1-(бензилокси)пропан-2-он оксима. К ен-нитрозоацеталу **1.1a** (233 мг, 1 ммоль) добавляли бензиловый спирт (0.21 мл, 2 ммоль) и реакционную смесь выдерживали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем, добавляли раствор тетрабутиламмоний фторида (261 мг, 1 ммоль) в метаноле (4 мл) при постоянном перемешивании, выдерживали еще 24 часа и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc-гексан = 1 :

10 → 1 : 5 → 1 : 3), получая 67 мг (38%) 1-(бензилокси)пропан-2-он оксима в виде бесцветной жидкости вместе с непрореагировавшим бензиловым спиртом. Бесцветное масло. Смесь *E/Z*-изомеров, соотношение 10 : 1.

¹H ЯМР (300 МГц, *E*-изомер, CDCl₃) δ 8.53 (уш с, 1H, NOH), 7.42-7.27 (м, 5H, Ph), 4.52 (с, 2H, OCH₂Ph), 4.08 (с, 2H, OCH₂C=N), 1.99 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, *E*-изомер, CDCl₃) δ 156.09 (C=N), 137.76 (*unco*-Ph), 128.51, 127.93 и 127.87 (*o,m,n*-Ph), 72.34 и 71.42 (2 CH₂), 11.58 (CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, *Z*-изомер, CDCl₃) δ 8.75 (уш с, 1H, NOH), 7.42-7.27 (м, 5H, Ph), 4.56 и 4.42 (2 с, 2 H и 2 H, 2 CH₂O), 2.01 (с, 3H, CH₃).

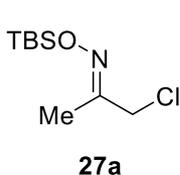
¹³C ЯМР (75 МГц, *Z*-изомер, характеристичные сигналы, CDCl₃) δ ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 73.31 и 65.39 (2 CH₂), 16.75 (CH₃).

HRMS: рассчитано для [C₁₀H₁₄NO₂]⁺ 180.1019; Найдено 180.1018 ([M+H]⁺).

4.4. Эксперимент к главе 3.4

Исходные соединения **25a**¹⁷¹ и **26a**,¹⁷² а также бромид трифенилфосфония¹⁷³ синтезированы по литературным методикам.

1-Хлорпропан-2-он *O*-(*трет*-бутилдиметилсилил) оксим (**27a**).



К раствору хлорацетона (0.73 мл, 0.85 г, 9.15 ммоль) в CHCl₃ (27 мл) добавляли молекулярные сита MS 4Å (1.7 г) и затем *O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)гидроксиламин¹⁷⁴ (2.70 г, 18.4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь выдерживали 24 часа, добавляли дополнительную порцию молекулярных (1.7 г) и выдерживали еще 120 часов. Далее, раствор отделяли от получающегося осадка путем фильтрования. Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 мм рт.ст., 40 °С), Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир), получая 0.706 г (35 % в расчете на хлорацетоне) эфира оксима **26a** в виде бесцветной летучей жидкости. *R_f* = 0.74 (EtOAc–гексан, 1:3). Смесь *E/Z* изомеров (соотношение 6 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 4.12 (с, 2H, CH₂), 2.00 (с, 3H, CH₃), 0.95 (с, 9H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 0.19 (с, 6H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 157.7 (C=N), 46.3 (CH_2), 26.1 (CH_3), 18.2 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 12.2 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), -5.2 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 4.31 (с, 2H, CH_2), 2.05 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 9H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 0.19 (с, 6H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{ClNOSi}]^+$: 222.1075 и 224.1046; найдено: 222.1076 и 224.1047.

Методика для проведения модельных экспериментов с предшественниками NSA 25a-27a и ен-нитрозоацеталем 1.1a (Схемы 3.4.2-3.4.3, Таблица 3, эксперименты 1, 11, 13):

К еннитрозоацеталу **1.1a** или соответствующему предшественнику **NSA 25a, 26a и 27a** (0.25 ммоль для $(i\text{PrO})_2\text{POH}$, 0.5 ммоль для Ph_2POH) последовательно добавляли раствор *P*-нуклеофила (0.25 ммоль) в ДМФА (0.4 мл) и добавку (Et_3N – 1 экв. на предшественник **NSA**, K_2CO_3 – 0.5 экв. на предшественник **NSA**, TBAF – 1 экв. на предшественник **NSA**, ДБУ – 0.1 экв. на предшественник **NSA**, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ – 0.1 экв. на предшественник **NSA**) при 0 °С в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 2 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт анализировали при помощи ^1H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен).

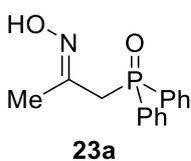
Методика для проведения модельных экспериментов (Таблица 3, эксперименты 2-7, 10): К енамину **1.1a** (58 мг, 0.25 ммоль) добавляли соответствующий растворитель (0.75 мл), и затем $(i\text{PrO})_2\text{POH}$ при 0 °С в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 2 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт анализировали при помощи ^1H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен). (См. Таблицу 3)

Методика для проведения модельных экспериментов (Таблица 3, эксперименты 14-20): К енамину **1.1a** (58 мг, 0.25 ммоль) добавляли раствор $(i\text{PrO})_2\text{POH}$ (количество, показанное в Таблице 3) в ДМФА (0.4 мл для пунктов 14-18; 1 мл для пункта 19; 2.5 мл для пункта 20) при комнатной температуре (для пункта 14), 0 °С (для пунктов 15, 16, 18-20), -20 °С (для пункта 17) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24

часов. Добавляли метанол (примерно 2 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт анализировали при помощи ¹H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен). (См. Таблицу 3)

Общая методика присоединения Р-нуклеофилов к енаминам 1.1. 1М раствор ен-нитрозоацетала **1.1** в CH₂Cl₂ (2 мл, 2 ммоль) помещали в колбу Шленка и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор Р-нуклеофила (1 ммоль, если не оговорено иначе) в ДМФА (1.6 мл) при 0 °С в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакцию смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 5 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем (для соединений **23a-c,e-i**; **24a-g**) или кристаллизовали (для соединения **29a**), получая желаемые продукты.

(2-(Гидроксиимино)пропил)дифенилфосфин оксид (23a). Синтезирован в соответствии



с общей методикой из 101 мг дифенилфосфин оксида (0.5 ммоль) и 233 мг ен-нитрозоацетала **1.1a** (1.0 ммоль). Выход: 111 мг (81 % в расчете на Ph₂РОН). Белые кристаллы. Тпл 187 – 189 °С (пентан–Et₂O) (лит.¹⁷⁵ 190 – 191 °С, лит.¹⁷⁶ 188 – 190 °С). *R_f* = 0.14 (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 9 : 1, изменялось до 1.5 : 1 при стоянии).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 10.63 – 10.61 (уш, 1H, NOH), 7.93 – 7.72 (м, 4H, H_{Ph}), 7.65 – 7.39 (м, 6H, H_{Ph}), 3.46 (д, *J* = 13.8 Гц, 2H, CH₂), 1.79 (д, *J* = 2.4 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 149.0 (д, *J* = 8.7 Гц, C=N), 133.7 (д, *J* = 97.9 Гц, *ipso*-C₆H₅), 131.6 (д, *J* = 2.1 Гц, *n*-C₆H₅), 130.6 (д, *J* = 9.4 Гц, *m*-C₆H₅), 128.5 (д, *J* = 11.6 Гц, *o*-C₆H₅), 36.7 (д, *J* = 67.1 Гц, CH₂), 15.2 (CH₃).

³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 27.49.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 10.61 – 10.60 (уш, 1H, NOH), 3.66 (д, *J* = 14.9 Гц, 2H, CH₂), 1.82 (д, *J* = 2.3 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 130.4 (д, *J* = 10.2 Гц, CH_{Ph}), 21.1 (CH₃).

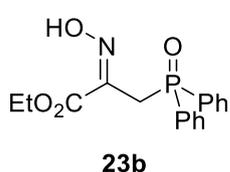
³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер) δ 26.60.

ИК (кВг): 3150 (с), 3059 (с), 2857 (с, пл), 1652 (сл), 1589 (сл), 1437 (с, пл), 1369 (ср, пл), 1264 (ср), 1173 (с), 1144 (с), 1120 (с), 1005 (ср), 962 (с), 816 (ср), 750 (с), 720 (с), 695 (с), 573 (ср).

HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $[C_{15}H_{17}NO_2P]^+$: 274.0991; найдено: 274.0986.

Синтез 23а в граммовых количествах. 1М раствор ен-нитрозоацеталя **1.1а** в CH_2Cl_2 (20 мл, 20 ммоль) помещали в колбу Шленка и упаривали при пониженном давлении. К остатку по каплям добавляли охлажденный раствор (0 – 5 °С) дифенилфосфин оксида (10 ммоль) в ДМФА (16 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение ночи. Добавляли метанол (примерно 30 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С) и сушили в вакууме (0.2 мм рт.ст.). Получающийся белый маслянистый остаток промывали несколько раз этилацетатом, осадок отделяли путем фильтрования и сушили при пониженном давлении до постоянной массы, получая 1.81 г (66 %) чистого **23а**. Маточный раствор упаривали при пониженном давлении и хроматографировали на колонке с силикагелем, получая дополнительно 0.22 г (8 %) **23а**. Общий выход: 2.03 г (74 %).

Этил 3-(дифенилфосфорил)-2-(гидроксиимино)пропаноат (**23b**).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 76 мг дифенилфосфин оксида (0.38 ммоль) и 218 мг ен-нитрозоацеталя **1.1b** (0.75 ммоль). Выход: 118 мг (95 % в расчете на Ph_2POH). Белый порошок. Тпл 142 – 145 °С (пентан– Et_2O) (лит.¹⁷⁷ 152 – 153 °С). $R_f = 0.19$ ($EtOAc$). Единственный изомер с *E*-конфигурацией.

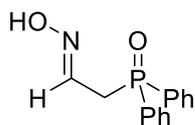
1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 12.91 (с, 1H, NOH), 7.90 – 7.78 (м, 4H, H_{Ph}), 7.57 – 7.37 (м, 6H, H_{Ph}), 4.06 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.93 (д, $J = 14.9$ Гц, 2H, CH_2P), 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, $CDCl_3$) δ 163.9 ($C=O$), 142.9 (д, $J = 9.6$ Гц, $C=N$), 132.1 (д, $J = 2.5$ Гц, *n*- C_6H_5), 132.0 (д, $J = 102.3$ Гц, *unco*- C_6H_5), 131.3 (д, $J = 9.8$ Гц, *m*- C_6H_5), 128.6 (д, $J = 12.3$ Гц, *o*- C_6H_5), 61.7 (OCH_2CH_3), 28.7 (д, $J = 64.7$ Гц, CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3).

^{31}P ЯМР (121.49 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 30.09$.

HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $[C_{17}H_{19}NO_4P]^+$: 332.1046; найдено: 332.1049. ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹⁷⁷

2-(Дифенилфосфорил)ацетальдегид оксим (23с).



23с

Синтезирован в соответствии с общей методикой из 152 мг дифенилфосфин оксида (0.75 ммоль) и 329 мг ен-нитрозоацетала **1.1с** (1.5 ммоль). Выход: 164 мг (85 % в расчете на Ph₂РОН). Белые кристаллы. Тпл 158 – 161 °С (пентан–Et₂O). $R_f = 0.17$ (EtOAc).

Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 9 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 10.88 (уш с, 1H, NOH), 7.81 (дд, $J = 10.9, 8.5$ Гц, 4H, H_{Ph}), 7.62 – 7.47 (м, 6H, H_{Ph}), 7.23 (q, $J = 6.5$ Гц, 1H, H-C=N), 3.50 (дд, $J = 14.2, 6.5$ Гц, 2H, CH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 141.4 (дд, $J = 8.3, 3.5$ Гц, C=N), 133.2 (д, $J = 98.4$ Гц, *unco*-C₆H₅), 131.8 (д, $J = 2.8$ Гц, *n*-C₆H₅), 130.6 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*-C₆H₅), 128.7 (д, $J = 11.7$ Гц, *o*-C₆H₅), 31.2 (д, $J = 68.0$ Гц, CH₂).

³¹P ЯМР (121.49 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ = 27.91.

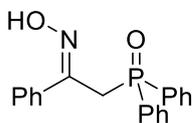
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 11.33 (уш с, 1H, NOH), 6.70 (q, $J = 5.8$ Гц, 1H, H-C=N), 3.64 (дд, $J = 14.4, 5.8$ Гц, 2H, CH₂).

³¹P ЯМР (121.49 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер) δ = 27.62.

HRMS: m/z [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₄H₁₅NO₂P]⁺: 260.0835; найдено: 260.0832.

Элементный анализ: рассчитано для C₁₄H₁₄NO₂P: C, 64.86 %; H, 5.44 %; N, 5.40 %.
Найдено: C, 64.72 %; H, 5.47 %; N, 5.50 %.

(2-(Гидроксиимино)-2-фенилэтил)дифенилфосфин оксид (23е).



23е

Синтезирован в соответствии с общей методикой из 101 мг дифенилфосфин оксида (0.5 ммоль) и 295 мг ен-нитрозоацетала **1.1е** (1.0 ммоль). Выход: 155 мг (92 % в расчете на Ph₂РОН). Белые кристаллы. Тпл 155 – 158 °С (пентан–Et₂O). $R_f = 0.31$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z*

изомеров (соотношение 1.2 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 10.93 (уш с, 1H, NOH), 7.83 – 7.69 (м, 4H, H_{Ph}), 7.55 – 7.38 (м, 6H, H_{Ph}), 7.25 (м, 5H, H_{Ph}), 3.83 (д, $J = 13.6$ Гц, 2H, CH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆, *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 148.5 (д, $J = 10.0$ Гц, C=N), 133.9 (д, $J = 98.4$ Гц, *unco*-C₆H₅P), 131.4 (д, $J = 1.9$ Гц, C_{Ph}), 130.6 (д, $J = 9.2$ Гц, C_{Ph}), 36.4 (д, $J = 67.3$ Гц, CH₂).

³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 27.04.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер) δ 11.49 (с, 1H, NOH), 7.83 – 7.69 (м, 4H, H_{Ph}), 7.67 – 7.58 (м, 2H, H_{Ph}), 7.55 – 7.38 (м, 6H, H_{Ph}), 7.25 (м, 3H, H_{Ph}), 4.11 (д, $J = 15.4$ Гц, 2H, CH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 134.0 (д, $J = 98.8$ Гц, *unco*-C₆H₅P), 131.6 (д, $J = 2.2$ Гц, *n*-C₆H₅P), 130.5 (д, $J = 9.5$ Гц, *m*-C₆H₅P), 29.0 (д, $J = 64.3$ Гц, CH₂).

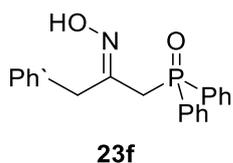
³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер) δ 26.00.

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆, сигналы обоих изомеров): δ 135.8 (C_{Ph}), 133.8 (C_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 128.4 (д, $J = 11.6$ Гц, *o*-C₆H₅P), 128.3, 128.2, 127.9, 127.4, 126.4 (CH_{Ph}).

HRMS: m/z [M+H]⁺ рассчитано для [C₂₀H₁₉NO₂P]⁺: 336.1148; найдено: 336.1148.

Элементный анализ: рассчитано для C₂₀H₁₈NO₂P: C, 71.63 %; H, 5.41 %; N, 4.18 %.
Найдено: C, 71.13 %; H, 5.06 %; N, 4.20 %.

(2-(Гидроксиимино)-3-фенилпропил)дифенилфосфин оксид (23f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 51 мг дифенилфосфин оксида (0.25 ммоль) и 155 мг *en*-нитрозоацеталя **1.1f** (0.5 ммоль). Выход: 78 мг (90 % в расчете на Ph₂POH). Белые кристаллы. Тпл 128 – 131 °С (пентан–Et₂O). $R_f = 0.36$ (EtOAc).

Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 1.4 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 10.1 – 8.3 (уш, 1H, NOH), 7.77 – 7.68 (м, 4H, H_{Ph}), 7.55 – 7.33 (м, 6H, H_{Ph}), 7.29 – 7.18 (м, 5H, H_{Ph}), 3.87 (с, 2H, CH₂Ph), 3.20 (д, $J = 13.6$ Гц, 2H, CH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃, *E*-изомер) δ 152.0 (д, $J = 8.8$ Гц, C=N), 136.4 (*unco*-C₆H₅P), 132.3 (д, $J = 100.7$ Гц, *unco*-C₆H₅P), 131.9 (д, $J = 2.8$ Гц, *n*-C₆H₅P), 131.0 (д, $J = 9.4$ Гц, *o*-C₆H₅P), 129.5 (C_{Ph}), 128.7 (C_{Ph}), 128.6 (д, $J = 6.1$ Гц, *m*-C₆H₅P), 126.5 (CH_{Ph}), 35.0 (д, $J = 67.7$ Гц, CH₂), 34.3 (CH₂Ph).

³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃) δ 30.42.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 10.1 – 8.3 (уш, 1H, NOH), 7.88 – 7.78 (м, 4H, H_{Ph}), 7.55 – 7.33 (м, 6H, H_{Ph}), 7.29 – 7.18 (м, 5H, H_{Ph}), 3.66 (д, $J = 1.9$ Гц, 2H, CH_2Ph), 3.51 (д, $J = 14.9$ Гц, 2H, CH_2).

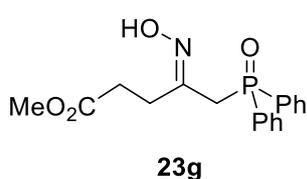
^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 151.6 (д, $J = 8.8$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 136.8 (*unco*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 130.9 (д, $J = 9.0$ Гц, *o*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 129.5 (CH_{Ph}), 126.6 (CH_{Ph}), 40.9 (CH_2Ph), 29.2 (д, $J = 65.2$ Гц, CH_2).

^{31}P ЯМР (121.49 МГц, CDCl_3) $\delta = 29.92$.

ИК (KBr): 3184 (ср, уш), 3060 (ср, пл), 2879 (ср, уш), 1968 (сл, пл), 1897 (сл, пл), 1813 (сл, пл), 1720 (сл, пл), 1638 (сл, пл), 1591 (сл, пл), 1494 (ср), 1453 (ср), 1437 (с), 1390 (сл), 1333 (сл, пл), 1262 (ср), 1184 (с), 1120 (с), 1100 (ср), 1073 (сл), 1029 (сл), 976 (с), 836 (ср), 734 (с, пл), 717 (с), 694 (с), 619 (сл), 593 (ср), 560 (ср), 536 (с), 508 (с, пл), 412 (сл, пл).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{P}]^+$: 350.1304; найдено: 350.1303.

Метил 5-(дифенилфосфорил)-4-(гидроксиимино)пентаноат (23g).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 101 мг дифенилфосфин оксида (0.5 ммоль) и 305 мг ен-нитрозоацеталей **1.1g** (1.0 ммоль). Выход: 152 мг (88 % в расчете на Ph_2POH).

Масло, которое кристаллизуется при стоянии. Тпл 50 – 54 °С. $R_f = 0.25$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 9 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 10.77 (с, 1H, NOH), 7.90 – 7.72 (м, 4H, H_{Ph}), 7.64 – 7.43 (м, 6H, H_{Ph}), 3.58 (с, 3H, OCH_3), 3.52 (д, $J = 13.8$ Гц, 2H, CH_2), 2.55 (с, 4H, CH_2CH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 172.7 ($\text{C}=\text{O}$), 151.1 ($\text{C}=\text{N}$), 133.6 (д, $J = 97.4$ Гц, *unco*- C_6H_5), 131.6 (д, $J = 2.4$ Гц, *n*- C_6H_5), 130.6 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*- C_6H_5), 128.5 (д, $J = 11.6$ Гц, *o*- C_6H_5), 51.3 (OCH_3), 35.2 (д, $J = 67.3$ Гц, CH_2), 28.7 и 24.4 (CH_2CH_2).

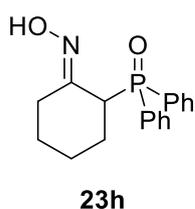
^{31}P ЯМР (121 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 27.91.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 10.91 (с, 1H, NOH), 3.67 (д, $J = 15.1$ Гц, 2H, CH_2).

^{31}P ЯМР (121 МГц, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер) δ 26.69.

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}]^+$: 346.1203; найдено: 346.1193.

2-(Дифенилфосфорил)циклогексанон оксим (23h).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 202 мг дифенилфосфин оксида (1 ммоль) и 546 мг ен-нитрозоацетала **1.1h** (2.0 ммоль). Выход: 100 мг (32 % в расчете на Ph₂POH). Белые кристаллы. Тпл 79 – 83 °С (пентан–Et₂O). $R_f = 0.35$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 1.1 : 1).

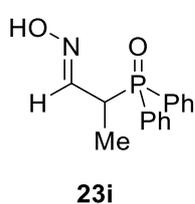
¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО-d₆) δ 10.55 – 10.52 и 10.52 – 10.48 (2 уш, 1H и 1H, NOH, оба изомера), 7.97 – 7.69 и 7.65 – 7.34 (2 м, 8H и 12 H, H_{Ph}, оба изомера), 4.60 – 4.47 (м, 1H, CH-P, *Z*-изомер), 3.79 – 3.65 (м, 1H, CH-P, *E*-изомер), 2.97 – 2.82 и 2.62 – 2.50 (2 м, 1 H и 1 H, CH₂, оба изомера), 2.38 – 1.10 (м, 14H, CH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-d₆) δ 154.1 и 153.1 (2 м, 2 C=N, оба изомера), 133.4 (д, $J = 96.5$ Гц, *unco*-C₆H₅), 133.2 (д, $J = 93.2$ Гц, *unco*-C₆H₅), 133.1 (д, $J = 96.7$ Гц) и 132.8 (д, $J = 94.3$ Гц) (*unco*-C₆H₅, оба изомера), 131.7 (д, $J = 2.0$ Гц), 131.5 (д, $J = 2.5$ Гц), 131.4 (д, $J = 1.6$ Гц) и 131.1 (д, $J = 1.6$ Гц) (*n*-C₆H₅, оба изомера), 130.9, 130.8, 130.7 и 130.6 (м, *m*-C₆H₅P, оба изомера), 128.8 (д, $J = 11.0$ Гц), 128.6 (д, $J = 11.2$ Гц), 128.2 (д, $J = 11.0$ Гц) и 127.9 (д, $J = 11.6$ Гц) (*o*-C₆H₅, оба изомера), 40.1 (CH-P, *E*-изомер, перекрывается с ДМСО-d₅), 33.7 (д, $J = 65.5$ Гц, CH-P, *Z*-изомер), 30.8, 27.0, 26.9, 26.6 (д, $J = 3.8$ Гц), 25.0, 23.4 и 22.6 (д, $J = 3.2$ Гц), 22.1 (8 CH₂, оба изомера).

³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆) δ 32.83 и 32.07 (оба изомера). ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹⁷⁸

HRMS: m/z [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₈H₂₁NO₂P]⁺: 314.1304; найдено: 314.1302.

2-(Дифенилфосфорил)пропаналь оксим (23i).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 101 мг дифенилфосфин оксида (0.5 ммоль) и 233 мг ен-нитрозоацетала **1.1i** (1.0 ммоль). Выход: 122 мг (89 % в расчете на Ph₂POH). Белые кристаллы. Тпл 157 – 159 °С (пентан–Et₂O). $R_f = 0.22$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 1.1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, CDCl₃, *E*-изомер) δ 11.01 – 9.47 (уш, 1H, NOH), 7.92 – 7.66 (м, 4H, *o*-C₆H₅), 7.56 – 7.28 (м, 7H, *m,n*-C₆H₅ и N=CH), 3.58 – 3.37 (м, 1H, CH-P), 1.30 (дд, $J = 15.6, 7.0$ Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃, *E*-изомер, характеристичные сигналы) δ 147.4 (C=N), 36.3 (д, *J* = 69.1 Гц, CH₂), 11.4 (д, *J* = 3.8 Гц, CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *E*-изомер) δ 10.89 (уш с, 1H, OH), 7.96 – 7.71 (м, 4H, *o*-C₆H₄), 7.69 – 7.38 (м, 6H, *m,n*-C₆H₅), 7.17 (дд, *J* = 6.7, 4.4 Гц, 1H, =CH), 4.00 – 3.75 (м, 1H, CH-P), 1.17 (дд, *J* = 15.3, 7.1 Гц, 3H, CH₃).

¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, CDCl₃, *Z*-изомер) δ 11.01 – 9.47 (уш, 1H, OH), 7.92 – 7.66 (м, 4H, *o*-C₆H₅), 7.56 – 7.28 (м, 6H, *m,n*-C₆H₅), 6.84 (дд, *J* = 8.6, 4.6 Гц, 1H), 4.49 – 4.32 (м, 1H), 1.27 (дд, *J* = 15.9, 7.1 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 146.7 (C=N), 30.2 (д, *J* = 69.6 Гц, CH₂), 11.0 (д, *J* = 4.9 Гц, CH₃).

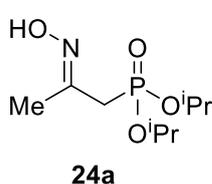
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-изомер) δ 11.30 (с, 1H, NOH), 7.97 – 7.72 (м, 4H, *o*-C₆H₅), 7.67 – 7.41 (м, 6H, *m,n*-C₆H₅), 6.67 (дд, *J* = 8.5, 4.6 Гц, 1H, N=CH), 4.47 – 4.30 (м, 1H, CH-P), 1.12 (дд, *J* = 14.8, 6.8 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, сигналы обоих изомеров): δ 132.4 – 131.9 (м, 2 *n*-C₆H₅), 131.2 (д, *J* = 99.8 Гц), 131.1 (д, *J* = 98.4 Гц), 131.0 (д, *J* = 98.2 Гц), 130.3 (д, *J* = 98.8 Гц) (2 *unco*-C₆H₅), 131.6 (д, *J* = 9.0 Гц), 131.3 (д, *J* = 9.2 Гц), 131.14 (д, *J* = 9.1 Гц), 131.10 (д, *J* = 9.4 Гц), 128.83 (д, *J* = 11.8 Гц), 128.78 (д, *J* = 11.7 Гц), 128.5 (д, *J* = 11.6 Гц) (8 *o,m*-C₆H₅).

³¹P ЯМР (121.49 МГц, CDCl₃, оба изомера) δ = 32.34 и 32.06.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₅H₁₇NO₂P]⁺: 274.0991; найдено: 274.0993.

Диизопропил (2-(гидроксиимино)пропил)фосфонат (24a).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 83 мг диизопропил фосфита (0.5 ммоль) и 233 мг *en*-нитрозоацетала **1.1a** (1.0 ммоль). Выход: 84 мг (71 % в расчете на (iPrO)₂РОН). Масло. *R_f* = 0.24 (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 9 : 1, изменялось до 1.5

: 1 при стоянии).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 9.8 – 8.9 (уш с, 1H, NOH), 4.68 (м, 2H, ОСН(CH₃)₂), 2.71 (д, *J* = 21.9 Гц, 2H, CH₂), 1.96 (д, *J* = 2.1 Гц, 3H, CH₃), 1.27 (м, 12H, ОСН(CH₃)₂).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 150.8 (д, $J = 9.2$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 71.1 (д, $J = 6.7$ Гц, 2 CH , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 35.1 (д, $J = 140.4$ Гц, CH_2), 24.1 (д, $J = 3.9$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 (д, $J = 4.9$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 14.6 (д, $J = 1.4$ Гц, CH_3).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 23.53.

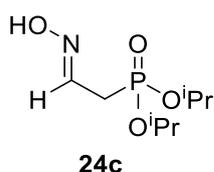
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.8 – 8.9 (уш с, 1Н, NOH), 4.68 (м, 2Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (д, $J = 23.5$ Гц, 2Н, CH_2), 1.87 (с, 3Н, CH_3), 1.27 (м, 12Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 28.25 (д, $J = 138.1$ Гц, CH_2), 20.84 (с, CH_3).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 22.36. ЯМР спектры соответствуют литературным данным.¹⁷⁹

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}]^+$: 238.1204; найдено: 238.1203.

Диизопропил (2-(гидроксиимино)этил)фосфонат (24с).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 166 мг диизопропил фосфита (1.0 ммоль) и 438 мг ен-нитрозоацетала **1.1с** (2.0 ммоль). Выход: 141 мг (63 % в расчете на $(i\text{PrO})_2\text{POH}$). Нестабильное при комнатной температуре масло. $R_f = 0.29$ (EtOAc). Динамическая смесь

E/Z изомеров (соотношение 4 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.02 (уш м, 1Н, NOH), 7.38 (кв, $J = 6.4$ Гц, 1Н, $\text{HC}=\text{N}$), 4.71 (м, 2Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.73 (дд, $J = 21.7, 6.5$ Гц, 2Н, CH_2), 1.30 (д, $J = 6.0$ Гц, 12Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 143.2 (д, $J = 8.8$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 71.4 (д, $J = 6.6$ Гц, 2 CH , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 (д, $J = 142.2$ Гц, CH_2), 24.1 (д, $J = 4.1$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

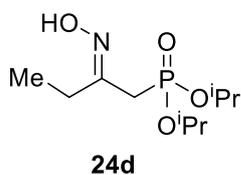
^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 23.17 (д, $J = 11.1$ Гц).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 9.45 (уш м, 1Н, NOH), 6.78 (кв, $J = 5.8$ Гц, 1Н, $\text{HC}=\text{N}$), 4.71 (м, 2Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.99 (дд, $J = 21.6, 5.9$ Гц, 2Н, CH_2), 1.30 (д, $J = 6.0$ Гц, 12Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 22.45 (д, $J = 12.4$ Гц). ЯМР сектры соответствуют литературным данным.¹⁸⁰

HRMS: m/z $[M+Na]^+$ рассчитано для $[C_8H_{18}NO_4PNa]^+$: 246.0872; найдено: 246.0866.

Диизопропил (2-(гидроксиимино)бутил)фосфонат (24d).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 165 мг диизопропил фосфита (1.0 ммоль) и 494 мг ен-нитрозоацетала **1d** (2.0 ммоль). Выход: 216 мг (70 % в расчете на $(iPrO)_2POH$). Масло. $R_f = 0.29$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 15 : 1, изменялось до 1 : 1 при стоянии).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, *E*-изомер) δ 9.95 – 8.86 (уш, 1H, NOH), 4.76 – 4.60 (м, 2H, $OCH(CH_3)_2$), 2.69 (д, $J = 21.9$ Гц, 2H, CH_2), 2.47 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.27 (с, 12H, $OCH(CH_3)_2$), 1.05 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, $CDCl_3$, *E*-изомер) δ 155.2 (д, $J = 6.9$ Гц, C=N), 71.0 (д, $J = 6.8$ Гц, $OCH(CH_3)_2$), 32.7 (д, $J = 141.3$ Гц, CH_2), 24.1 (д, $J = 3.8$ Гц, $OCH(CH_3)_2$), 24.0 (д, $J = 5.0$ Гц, $OCH(CH_3)_2$), 21.5 (д, $J = 1.7$ Гц, CH_2CH_3), 9.9 (CH_2CH_3).

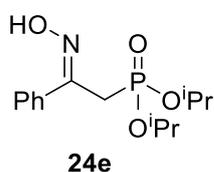
^{31}P ЯМР (121.49 МГц, $CDCl_3$, *E*-изомер) $\delta = 23.68$.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 3.01 (д, $J = 23.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.41 – 2.33 (м, 2H, CH_2CH_3).

^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, *Z*-изомер) δ 22.49.

HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $[C_{10}H_{23}NO_4P]^+$: 252.1359; найдено: 252.1363.

Диизопропил (2-(Гидроксиимино)-2-фенилэтил)фосфонат (24e).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 83 мг диизопропил фосфита (0.5 ммоль) и 443 мг ен-нитрозоацетала **1.1e** (1.5 ммоль). Выход: 67 мг (45 % в расчете на $(iPrO)_2POH$). Масло. $R_f = 0.22$ и 0.34 (2 изомеров, EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 22 : 1, изменялось до 3 : 1 при стоянии).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, *E*-изомер) δ 9.55 – 9.35 (уш с, 1H, NOH), 7.52 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, *o*- C_6H_5), 7.42 – 7.28 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5), 4.63 (м, 2H, $OCH(CH_3)_2$), 3.10 (д, $J = 21.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.20 (д, $J = 6.2$ Гц, 6H, $OCH(CH_3)_2$), 1.14 (д, $J = 6.2$ Гц, 6H, $OCH(CH_3)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 150.0 (д, $J = 10.0$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 133.3 (*unco*- C_6H_5), 129.0 (*n*- C_6H_5), 128.5 и 128.0 (*o*-,*m*- C_6H_5), 71.0 (д, $J = 6.9$ Гц, 2 CH , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 34.7 (д, $J = 141.7$ Гц, CH_2), 24.1 (д, $J = 3.7$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.8 (д, $J = 5.2$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 23.35.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 3.50 (д, $J = 23.5$ Гц, 2 H , CH_2).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 22.1.

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{P}]^+$: 300.1359; найдено: 300.1358.

Диизопропил (2-(Гидроксиимино)-3-фенилпропил)фосфонат (24f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 83 мг диизопропил фосфита (0.5 ммоль) и 464 мг ен-нитрозоацетала **1.1f** (1.5 ммоль). Выход: 92 мг (59 % в расчете на $(i\text{PrO})_2\text{POH}$). Масло. $R_f = 0.46$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 15 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 9.86 – 9.44 (уш м, 1 H , NOH), 7.40 – 7.11 (м, 5 H , H_{Ph}), 4.84 – 4.67 (м, 2 H , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.96 (с, 2 H , CH_2Ph), 2.67 (д, $J = 21.7$ Гц, 2 H , CH_2P), 1.34 (д, $J = 6.1$ Гц, 6 H , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (д, $J = 6.1$ Гц, 6 H , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 152.1 (д, $J = 9.6$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 136.4 (*unco*- C_6H_5), 129.4 и 128.7 (*o*-,*m*- C_6H_5), 126.6 (*n*- C_6H_5), 71.1 (д, $J = 6.9$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 33.6 (д, $J = 1.9$ Гц, CH_2Ph), 32.3 (д, $J = 141.2$ Гц, CH_2P), 24.1 (д, $J = 3.8$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 (д, $J = 4.9$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 23.70.

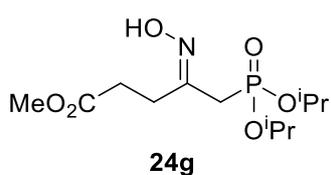
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 3.72 (д, $J = 2.4$ Гц, 2 H , CH_2Ph), 2.96 (д, $J = 23.7$ Гц, 2 H , CH_2P).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 22.4.

ИК (KBr): 3239 (с, уш), 3065 (с, пл), 2980 (с), 2930 (с), 2246 (сл), 1726 (ср), 1650 (ср), 1602 (ср), 1495 (ср), 1454 (ср), 1376 (ср), 1237 (с, пл), 1144 (ср), 1104 (ср), 993 (с, уш), 911 (ср), 861 (сл), 734 (с), 702 (ср), 647 (сл), 601 (сл), 550 (сл), 479 (сл).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}]^+$: 314.1516; найдено: 314.1518.

Метил 5-(диизопропоксифосфорил)-4-(гидроксиимино) пентаноат (24g).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 165 мг диизопропил фосфита (1.0 ммоль) и 610 мг ен-нитрозоацетата **1.1g** (2.0 ммоль). Выход: 216 мг (70 % в расчете на $(i\text{PrO})_2\text{POH}$). Масло. $R_f = 0.27$ (EtOAc). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 25 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.84 (уш с, 1H, NOH), 4.82 – 4.65 (м, 2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.68 (с, 3H, OCH_3), 2.81 (д, $J = 21.9$ Гц, 2H, CH_2P), 2.76 – 2.59 (м, 4H, CH_2CH_2), 1.33 (д, $J = 6.1$ Гц, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (д, $J = 6.1$ Гц, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 173.2 (C=N), 152.8 (д, $J = 9.9$ Гц, C), 71.1 (д, $J = 6.6$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 51.7 (OCH_3), 33.8 (д, $J = 140.3$ Гц, CH_2P), 29.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 24.1 (д, $J = 1.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 24.0 (д, $J = 3.9$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 (д, $J = 5.0$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{31}P ЯМР (121.49 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) $\delta = 23.43$.

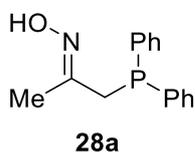
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 9.25 – 9.13 (уш, 1H, NOH), 2.98 (д, $J = 21.8$ Гц, 2H, CH_2).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 22.9.

ИК (тонкий слой): 3241 (с), 3093 (ср), 2981 (с), 2935 (с), 1739 (с), 1439 (ср), 1387 (ср, пл), 1224 (с, пл), 1177 (с), 1105 (ср), 993 (с), 892 (сл), 758 (сл), 610 (сл).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}]^+$: 310.1413; найдено: 310.1414.

1-(Дифенилфосфино)пропан-2-он оксим (28a).



1M раствор ен-нитрозоацетата **1.1a** (233 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) помещали в колбу Шленка и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор дифенилфосфина (0.26 мл, 1.5 ммоль) в ДМФА (1.6 мл) при 0 °C в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 5 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °C). Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 22 мг (9 % в расчете на **1.1a**) фосфина **28a** в виде белых кристаллов. Тпл 97 – 101 °C. $R_f = 0.38$ (EtOAc–гексан, 1:1). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 20 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.65 – 7.55 (уш, 1H, NOH), 7.47 – 7.39 (м, 4H, H_{Ph}), 7.36 – 7.29 (м, 6H, H_{Ph}), 3.00 (д, $J = 1.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.97 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 155.6 (д, $J = 8.3$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 137.9 (д, $J = 13.7$ Гц, *unco*- C_6H_5), 132.9 (д, $J = 19.2$ Гц, *o*- C_6H_5), 129.0 (*n*- C_6H_5), 128.6 (д, $J = 6.9$ Гц, *m*- C_6H_5), 36.8 (д, $J = 16.0$ Гц, CH_2), 14.9 (д, $J = 6.2$ Гц, CH_3).

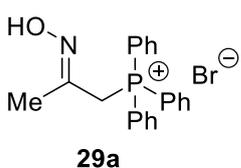
^{31}P ЯМР (121.49 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) $\delta = -19.63$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 3.22 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H, CH_2), 1.73 (с, 3H, CH_3).

^{31}P ЯМР (121.49 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) $\delta = -16.18$.

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOP}]^+$: 258.1048; найдено: 258.1071.

(2-(Гидроксиимино)пропил)трифенилфосфоний бромид (29a).



1M раствор ен-нитрозоацетала **1.1a** (233 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) помещали в колбу Шленка и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор трифенилфосфоний бромид (214 мг, 80 % чистоты, 0.5 ммоль) в ДМФА (0.8 мл) при 0 °C в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 5 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °C). Полученный продукт обрабатывали водой (примерно 3 мл). Получающийся осадок отделяют путем фильтрования, промывают диэтиловым эфиром, сушат при пониженном давлении, получая 91 мг соли **29a**. Вторая кристаллизация из маточного раствора позволяла получить еще 74 мг **29a**. Общий выход: 165 мг (80 % в расчете на трифенилфосфоний бромид). Белые кристаллы. Тпл 195 – 199 °C (H_2O). Единственный изомер с неизвестной конфигурацией.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11.02 (с, 1H, NOH), 7.94 – 7.62 (м, 15H, H_{Ph}), 4.94 (д, $J = 14.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.82 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, DMSO-d_6) δ 147.6 (д, $J = 9.1$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 134.4 (д, $J = 3.1$ Гц, *n*- C_6H_5), 133.7 (д, $J = 10.4$ Гц, *m*- C_6H_5), 129.8 (д, $J = 12.7$ Гц, *o*- C_6H_5), 119.7 (д, $J = 88.0$ Гц, *unco*- C_6H_5), 28.4 (д, $J = 54.6$ Гц, CH_2), 15.1 (д, $J = 8.0$ Гц, CH_3).

^{31}P ЯМР (121.49 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 22.32$.

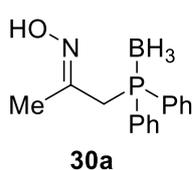
ИК (KBr): 3490 (ср), 3422 (сл), 3134 (с, уш), 3060 (с), 2901 (ср), 2866 (ср), 2207 (сл), 2034 (сл), 1727 (сл, пл), 1663 (сл, пл), 1586 (ср), 1482 (ср), 1436 (с), 1369 (ср), 1340 (ср), 1315 (ср, пл), 1183 (сл, пл), 1107 (с), 997 (ср, пл), 971 (ср), 846 (сл), 814 (ср), 776 (сл), 750 (с), 715 (с), 687 (с), 615 (сл), 511 (с, пл), 491 (с), 442 (ср).

HRMS: m/z $[M-Br]^+$ рассчитано для $[C_{21}H_{21}NOP]^+$: 334.1355; найдено: 334.1359.

Общая методика присоединения комплекса $Ph_2PH \cdot BH_3$ к ен-нитрозоацеталам **1.1**.

*Синтез дифенилфосфин-боранового комплекса:*¹⁸¹ В колбу Шленка с абсолютным ТГФ (3.5 мл) помещали Ph_2PH (304 мкл, 1.75 ммоль), затем добавляли $Me_2S \cdot BH_3$ (166 мкл, 1.75 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа и получали 0.5 М раствор комплекса $Ph_2PH \cdot BH_3$ в ТГФ (¹H ЯМР спектр соответствует литературным данным¹⁸²). *Реакция с енамином 1.1:* 1.5 мл полученного 0.5 М раствора $Ph_2PH \cdot BH_3$ в ТГФ смешивали с ДМФА (1.2 мл). Получающийся раствор добавляли к ен-нитрозоацеталу **1.1** (1.5 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем, реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 5 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая продукт присоединения по Михаэлю.

1-(Дифенилфосфино)пропан-2-он оксим борановый комплекс (**30a**).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 1.5 мл 0.5 М раствора $Ph_2PH \cdot BH_3$ (0.75 ммоль) в ТГФ и 350 мг ен-нитрозоацетала **1.1a** (1.5 ммоль). Выход: 146 мг (72 % в расчете на фосфин-борановый комплекс).

Масло. $R_f = 0.5$ (EtOAc–гексан, 1:1). Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 1.7 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-изомер) δ 8.62 – 8.08 (уш, 1H, NOH), 7.84 – 7.65 (м, 4H, H_{Ph}), 7.56 – 7.39 (м, 6H, H_{Ph}), 3.25 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H, CH₂), 1.90 (д, $J = 2.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.67 – 0.50 (м, 3H, BH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃, *E*-изомер) δ 152.4 (д, $J = 4.4$ Гц, C=N), 132.4 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*-C₆H₅), 131.5 (*n*-C₆H₅), 128.9 (д, $J = 9.9$ Гц, *o*-C₆H₅), 128.4 (д, $J = 66.9$ Гц, *unco*-C₆H₅), 34.2 (д, $J = 33.0$ Гц, CH₂), 15.8 (CH₃).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.62 – 8.08 (уш, 1H, NOH), 7.84 – 7.65 (м, 4H, H_{Ph}), 7.56 – 7.39 (м, 6H, H_{Ph}), 3.51 (д, $J = 13.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.89 (д, $J = 1.9$ Гц, 3H, CH_3), 1.67 – 0.50 (м, 3H, BH_3).

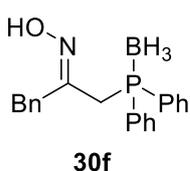
^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 151.2 (д, $J = 4.1$ Гц, C=N), 132.4 (д, $J = 9.8$ Гц, *m*- C_6H_5), 131.5 (*n*- C_6H_5), 129.0 (д, $J = 54.6$ Гц, *unco*- C_6H_5), 128.8 (д, $J = 9.8$ Гц, *o*- C_6H_5), 27.2 (д, $J = 31.9$ Гц, CH_2), 21.5 (CH_3).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , оба изомера) δ 15.05 (уш м).

^{11}B ЯМР (96 МГц, CDCl_3 , оба изомера) δ -36.38 – -40.64 (уш м).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNOP}]^+$: 272.1373; найдено: 272.1369; m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BNOP}]^+$: 270.1216; найдено: 270.1213.

1-(Дифенилфосфанил)-3-фенилпропан-2-он оксим борановый комплекс (30f).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 1.5 мл 0.5 М раствора $\text{Ph}_2\text{PH}\cdot\text{BH}_3$ (0.75 ммоль) в ТГФ и 464 мг ен-нитрозоацетала **1.1f** (1.5 ммоль). Выход: 174 мг (67 % в расчете на фосфин-борановый комплекс).

Масло. $R_f = 0.63$ (EtOAc–гексан, 1:1). *E*-изомер, который изомеризуется при стоянии в растворе, давая смесь *E/Z* изомеров с соотношением 2.3 : 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 7.85 – 7.62 (м, 4H, H_{Ph}), 7.59 – 7.38 (м, 6H, H_{Ph}), 7.37 – 7.09 (м, 6H, H_{Ph}), 3.85 (с, 2H, CH_2Ph), 3.15 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H, CH_2P), 1.84 – 0.48 (м, 3H, BH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 153.8 (д, $J = 3.9$ Гц, C=N), 136.0 (*unco*- C_6H_5), 132.4 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 131.5 (д, $J = 2.2$ Гц, *n*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 129.3 (*o*-,*m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 128.9 (д, $J = 9.9$ Гц, *o*- C_6H_5), 128.7 (*o*-,*m*- C_6H_5), 128.6 (д, $J = 55.2$ Гц, *unco*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$), 126.7 (*n*- C_6H_5), 34.2 (CH_2Ph), 31.0 (д, $J = 32.5$ Гц, CH_2P).

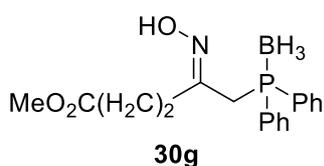
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер, характеристичные сигналы) δ 3.62 (с, 2H, CH_2Ph), 3.38 (д, $J = 13.4$ Гц, 2H, CH_2P).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , оба изомера) δ 15.41 (уш м).

^{11}B ЯМР (96 МГц, CDCl_3 , оба изомера) δ -35.74 – -40.90 (уш м).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BNOPNa}]^+$: 370.1506; найдено: 370.1502; m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BNOP}]^+$: 346.1530; найдено: 346.1525.

Метил 5-(дифенилфосфанил)-4-(гидроксиимино)пентаноат борановый комплекс (30g).



Синтезирован в соответствии с общей методикой из 2 мл 0.5 М раствора $\text{Ph}_2\text{PH}\cdot\text{BH}_3$ (1 ммоль) в ТГФ и 610 мг ен-нитрозоацетала **1.1g** (2 ммоль). Выход: 226 мг (66 % в расчете на фосфин-борановый комплекс). Масло. $R_f = 0.45$ (EtOAc–гексан, 1:1).

Динамическая смесь *E/Z* изомеров (соотношение 2.6 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 8.66 – 7.93 (уш, 1H, NOH), 7.83 – 7.64 (м, 4H, H_{Ph}), 7.57 – 7.37 (м, 6H, H_{Ph}), 3.66 (с, 3H, OCH_3), 3.35 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H, CH_2P), 2.65 – 2.52 (м, 4H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.70 – 0.46 (м, 3H, BH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *E*-изомер) δ 173.3 (C=O), 154.2 (д, $J = 4.4$ Гц, C=N), 132.4 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*- C_6H_5), 131.5 (д, $J = 2.8$ Гц, *n*- C_6H_5), 128.9 (д, $J = 9.9$ Гц, *o*- C_6H_5), 128.6 (д, $J = 55$ Гц, *unco*- C_6H_5), 51.8 (OCH_3), 32.8 (д, $J = 33.0$ Гц, CH_2P), 29.8 (CH_2CH_2), 25.1 (CH_2CH_2).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 8.66 – 7.93 (уш, 1H, NOH), 7.83 – 7.64 (м, 4H, H_{Ph}), 7.57 – 7.37 (м, 6H, H_{Ph}), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.50 (д, $J = 13.3$ Гц, 2H, CH_2P), 2.65 – 2.52 (м, 2H) и 2.47 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H) (CH_2CH_2), 1.70 – 0.46 (м, 3H, BH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , *Z*-изомер) δ 173.1 (C=O), 152.2 (д, $J = 4.8$ Гц, C=N), 132.4 (д, $J = 9.4$ Гц, *m*- C_6H_5), 131.5 (д, $J = 2.8$ Гц, *n*- C_6H_5), 129.0 (д, $J = 55$ Гц, *unco*- C_6H_5), 128.7 (д, $J = 9.4$ Гц, *o*- C_6H_5), 51.7 (OCH_3), 30.2 (CH_2CH_2), 30.1 (CH_2CH_2), 26.5 (д, $J = 31.9$ Гц, CH_2P).

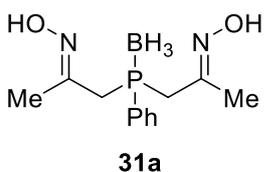
^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , оба изомера) δ 16.46 – 14.28 (м).

^{11}B ЯМР (96 МГц, CDCl_3) δ -35.16 – -41.17 (м).

ИК (KBr): 3418 (уш, с), 3060 (с, пл), 2952 (с, пл), 2388 (с, пл), 2260 (ср), 1644 (ср), 1485 (ср), 1437 (с), 1361 (ср), 1311 (с), 1258 (с, пл), 1200 (с), 1173 (с), 1108 (с), 1062 (с), 1028 (ср), 965 (с), 906 (ср, пл), 839 (ср), 738 (с), 694 (с), 593 (ср), 497 (ср), 471 (ср), 434 (м).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BNO}_3\text{PNa}]^+$: 366.1406; найдено: 366.1404; m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BNO}_3\text{P}]^+$: 342.1430; найдено: 342.1437.

1,1'-(Фенилфосфанидил)бис(пропан-2-он) диоксим борановый комплекс (31a).



В колбу Шленка с абсолютным ТГФ (2 мл) помещали раствор PhPH_2 в гексане (1.6 мл, 1.0 ммоль), затем добавляли $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ (0.095 мл, 1.0 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа и получали раствор комплекса $\text{PhPH}_2\cdot\text{BH}_3$ в ТГФ (^1H ЯМР спектр соответствует литературным данным¹⁸²). Реакция с енамином **1.1a**: 2.8 мл полученного раствора $\text{PhPH}_2\cdot\text{BH}_3$ в ТГФ (0.75 ммоль) смешивали с ДМФА (1.2 мл). Получающийся раствор добавляли к ен-нитрозоацеталю **1.1a** (699 мг, 3.0 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем, реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и выдерживали в течение 24 часов. Добавляли метанол (примерно 5 мл) и выдерживали дополнительно еще 1 час. Далее смесь упаривали при пониженном давлении (40 – 50 °С). Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 102 мг (51 % в расчете фосфин-борановый комплекс) **31a** в виде бесцветного масла. $R_f = 0.38$ (EtOAc–гексан, 1:1). Динамическая смесь изомеров.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , все изомеры) δ 8.98 – 8.07 (уш, 2H, 2 NOH), 7.94 – 7.70 (м, 2H, H_{Ph}), 7.60 – 7.40 (м, 3H, H_{Ph}), 3.41 – 2.89 (м, 4H, CH_2), 1.84 (с, 6H, CH_3), 1.49 – 0.41 (м, 3H, BH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , сигналы E-фрагментов) δ 152.7 (д, $J = 5.0$ Гц, CH_{Ph}), 152.5 (д, $J = 5.7$ Гц, CH_{Ph}), 34.0 (д, $J = 31.4$ Гц, 2 CH_2), 33.1 (д, $J = 31.4$ Гц, 2 CH_2), 16.0 (2 CH_3), 15.8 (2 CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3 , сигналы Z-фрагментов) δ 151.5 (д, $J = 6.0$ Гц, CH_{Ph}), 151.4 (д, $J = 5.3$ Гц, CH_{Ph}), 27.8 (д, $J = 30.0$ Гц, 2 CH_2), 27.5 (д, $J = 30.3$ Гц, 2 CH_2), 21.6 (2 CH_3), 21.5 (2 CH_3). Остальные сигналы: 132.5 (д, $J = 9.4$ Гц, CH_{Ph}), 132.1 (C_{Ph}), 128.94 (д, $J = 9.8$ Гц) и 128.88 (д, $J = 10.1$ Гц) (CH_{Ph}), 127.1 (д, $J = 50.6$ Гц, *unco*- C_6H_5), 126.6 (д, $J = 51.4$ Гц, C, *unco*- C_6H_5).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , все изомеры) δ 16.21 – 12.13 (уш м).

^{11}B ЯМР (96 МГц, CDCl_3 , все изомеры) δ -36.09 – -42.11 (уш м).

ИК (KBr): 3241 (с уш, OH), 2920 (ср), 2400 (с), 1654 (ср), 1438 (ср), 1400 (ср), 1373 (ср), 1275 (с), 1112 (с), 1020 (ср), 820 (с), 882 (ср), 749 (с), 610 (с).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_2\text{P}]^+$: 267.1430; найдено: 267.1433; m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_2\text{P}]^+$: 265.1274; найдено: 265.1277.

Превращение боранового комплекса 30a в фосфин 28a. К раствору фосфин-боранового комплекса **30a** (113 мг, 0.42 ммоль) в толуоле (0.5 мл) добавляли ДАБЦО (50 мг, 0.45 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 часов при 40°C и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем под умеренным давлением аргона (элюент: гексан/этилацетат 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1), получая 70 мг (65 %) фосфина **28a** в виде двух фракций: первая фракция содержала *E*-изомер, вторая - в основном *Z*-изомер. $R_f = 0.38$ и 0.29 (EtOAc–гексан, 1:1), соответственно.

5. Список литературы

1. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell. The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds // *Journal of the American Chemical Society*. – 1963. – V. 85. – Issue 2. – P. 207-222.
2. M. E. Kuehne and L. Foley. Reaction of Enamines with Nitro Olefins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1965. – V. 30. – Issue 12. – P. 4280-4284.
3. D. Seebach and J. Goliński. Synthesis of Open-Chain 2,3-Disubstituted 4-nitroketones by Diastereoselective Michael-addition of (E)-Enamines to (E)-Nitroolefins. A topological rule for C, C-bond forming processes between prochiral centres. Preliminary communication // *Helvetica Chimica Acta*. – 1981. – V. 64. – Issue 5. – P. 1413-1423.
4. Z. Xu, H. Chen, Z. Wang, A. Ying and L. Zhang. One-Pot Synthesis of Benzene-Fused Medium-Ring Ketones: Gold Catalysis-Enabled Enolate Umpolung Reactivity // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – V. 138. – Issue 17. – P. 5515-5518.
5. D. Kaiser, C. J. Teskey, P. Adler and N. Maulide. Chemoselective Intermolecular Cross-Enolate-Type Coupling of Amides // *Journal of the American Chemical Society*. – 2017. – V. 139. – Issue 45. – P. 16040-16043.
6. N. Takeda, E. Futaki, Y. Kobori, M. Ueda and O. Miyata. Nucleophilic Arylation of N,O-Ketene Acetals with Triaryl Aluminum Reagents: Access to α -Aryl Amides through an Umpolung Process // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – V. 56. – Issue 51. – P. 16342-16346.
7. A. A. Tishkov, A. D. Dilman, V. I. Faustov, A. A. Birukov, K. S. Lysenko, P. A. Belyakov, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko and M. Y. Antipin. Structure and Stereodynamics of N,N-Bis(silyloxy)enamines // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – V. 124. – Issue 38. – P. 11358-11367.
8. A. A. Tishkov, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, Y. A. Strelenko, I. D. Nesterov, M. Y. Antipin, S. L. Ioffe and S. E. Denmark. 2-Silyloxy-1,2-oxazines, a New Type of Acetals of Conjugated Nitroso Alkenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – V. 68. – Issue 24. – P. 9477-9480.
9. A. D. Dilman, A. A. Tishkov, I. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko and V. A. Tartakovsky. Novel Convenient Method for the Synthesis of N,N-Bis(trimethylsilyloxy)enamines // *Synthesis*. – 1998. – V. 1998. – Issue 02. – P. 181-185.

10. H. Feger and G. Simchen. Reaktionen der Trialkylsilyl-trifluormethansulfonate, V. Synthese und Reaktionen von N,N-Bis(trialkylsiloxy)-1-alken-1-aminen // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1986. – V. 1986. – Issue 8. – P. 1456-1465.
11. A. Y. Sukhorukov, M. A. Kapatsyna, T. L. T. Yi, H. R. Park, Y. A. Naumovich, P. A. Zhmurov, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky. A General Metal-Assisted Synthesis of α -Halo Oxime Ethers from Nitronates and Nitro Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 2014. – Issue 36. – P. 8148-8159.
12. P. A. Zhmurov, Y. A. Khoroshutina, R. A. Novikov, I. S. Golovanov, A. Y. Sukhorukov and S. L. Ioffe. Divergent Reactivity of In Situ Generated Metal Azides: Reaction with N,N-Bis(oxy)enamines as a Case Study // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – V. 23. – Issue 19. – P. 4570-4578.
13. Y. A. Naumovich, V. E. Buckland, D. A. Sen'ko, Y. V. Nelyubina, Y. A. Khoroshutina, A. Y. Sukhorukov and S. L. Ioffe. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of α -nitroxy-oxime derivatives from nitronates // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – V. 14. – Issue 16. – P. 3963-3974.
14. S.-I. Murahashi and Y. Imada. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis // *Chemical Reviews*. – 2019. – V. 119. – Issue 7. – P. 4684-4716.
15. A. A. Tabolin, A. Y. Sukhorukov and S. L. Ioffe. α -Electrophilic Reactivity of Nitronates // *The Chemical Record*. – 2018. – V. 18. – Issue 10. – P. 1489-1500.
16. A. A. Tabolin, A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe and A. D. Dilman. Recent Advances in the Synthesis and Chemistry of Nitronates // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. – Issue 15. – P. 3255-3268.
17. P. Merino, T. Tejero, I. Delso and R. Matute. New mechanistic interpretations for nitrone reactivity // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – V. 15. – Issue 16. – P. 3364-3375.
18. A. A. Mikhaylov, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, Y. A. Khomutova, A. A. Korlyukov, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky. 3-Halomethylated cyclic nitronates: synthesis and nucleophilic substitution // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – Issue 25. – P. 4584-4594.

19. L. I. Belen'kii, I. A. Grigor'ev and S. L. Ioffe. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis // *John Wiley & Sons, Hoboken*. – 2008.
20. J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti and A. Brandi. Enantiopure Cyclic Nitrones: A Useful Class of Building Blocks for Asymmetric Syntheses // *Synthesis*. – 2007. – V. 2007. – Issue 04. – P. 485-504.
21. A. D. Dilman, S. L. Ioffe and H. Mayr. Determination of the Nucleophilicities of N,N-Bis(silyloxy)enamines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – V. 66. – Issue 9. – P. 3196-3200.
22. P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan and T. Tejero. Nucleophilic Additions to Chiral Nitrones: New Approaches to Nitrogenated Compounds // *Synlett*. – 2000. – V. 2000. – Issue 04. – P. 442-454.
23. M. Lombardo and C. Trombini. Nucleophilic Additions to Nitrones // *Synthesis*. – 2000. – V. 2000. – Issue 06. – P. 759-774.
24. N. Balasubramanian. Recent synthetic applications of nitrones. A review // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1985. – V. 17. – Issue 1. – P. 23-47.
25. J. Hamer and A. Macaluso. Nitrones // *Chemical Reviews*. – 1964. – V. 64. – Issue 4. – P. 473-495.
26. V. S. Dorokhov, I. S. Golovanov, V. A. Tartakovsky, A. Y. Sukhorukov and S. L. Ioffe. Diastereoselective synthesis and profiling of bicyclic imidazolidinone derivatives bearing a difluoromethylated catechol unit as potent phosphodiesterase 4 inhibitors // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – V. 16. – Issue 38. – P. 6900-6908.
27. S. E. Denmark, R. Y. Baiazitov and S. T. Nguyen. Tandem double intramolecular [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes: construction of the pentacyclic core structure of daphnilactone B // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. – Issue 33. – P. 6535-6548.
28. S. E. Denmark, V. Guagnano and J. Vaugeois. Studies on the reduction and hydrolysis of nitroso acetals // *Canadian Journal of Chemistry*. – 2001. – V. 79. – Issue 11. – P. 1606-1616.
29. V. O. Smirnov, Y. A. Khomutova, V. A. Tartakovsky and S. L. Ioffe. C–C Coupling of Acyclic Nitronates with Silyl Ketene Acetals under Silyl Triflate Catalysis: Reactivity

- Umpolung of Aliphatic Nitro Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 2012. – Issue 18. – P. 3377-3384.
30. S. E. Denmark and A. Thorarensen. Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes // *Chemical Reviews*. – 1996. – V. 96. – Issue 1. – P. 137-166.
31. V. F. Rudchenko. Synthesis, reactions, and properties of oxygen-nitrogen-oxygen systems // *Chemical Reviews*. – 1993. – V. 93. – Issue 2. – P. 725-739.
32. A. A. Tabolin and S. L. Ioffe. Rearrangement of N-Oxyenamines and Related Reactions // *Chemical Reviews*. – 2014. – V. 114. – Issue 10. – P. 5426-5476.
33. А. В. Тартаковский, И. Е. Членов, М. Н. С. и С. С. Новиков. О-Метилловый эфир динитрометана в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Известия АН СССР*. – 1965. – С. 370-372.
34. А. В. Тартаковский, И. Е. Членов, С. Л. Иоффе, Г. В. Лагодзинская и С. С. Новиков. О-Метилловые эфиры нитроуксусного эфира в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *ЖОХ СССР*. – 1966. – Т. 2. – №9. – С. 1593-1603.
35. V. F. Rudchenko, V. G. Shtamburg, A. P. Pleshkova and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems. 18. Acid-catalyzed reactions of N-alkoxyisoxazolidines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1981. – V. 30. – Issue 11. – P. 2110-2116.
36. А. В. Тартаковский, З. Я. Лапшина, И. А. Савостьянова и С. С. Новиков. Нитроновые эфиры на основе арилнитрометанов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *ЖОХ СССР*. – 1968. – Т. 4. – №1. – С. 236-239.
37. K. Torssell and O. Zeuthen. Reactions of t-butyl nitrones and trimethylsilyl nitronates. Synthesis and reactions of isoxasolidines and 2-isoxazolines // *Acta Chem. Scand.* . – 1978. – V. B. – Issue 32. – P. 118-124.
38. В. М. Кашутина, С. Л. Иоффе и В. А. Тартаковский. Силилирование нитропарафинов. Новые возможности применения нитропарафинов в органическом синтезе // *Доклады АН СССР*. – 1974. – Т. 218. – №1. – С. 109-112.
39. S. L. Ioffe, I. y. M. Lyarkalo, A. A. Tishkov, V. M. Danilenko, Y. A. Strelenko and V. A. Tartakovsky. β,β' -functionalized N,N-divinyl-N-trimethylsilyloxyamines via silylation of β -substituted aliphatic nitro compounds. The investigation of the mechanism of the process

- using selective trapping reagents // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – Issue 38. – P. 13085-13098.
40. С. Л. Иоффе, Л. М. Макаренкова, Ю. А. Стреленко и А. В. Тартаковский. Триметилсилилилнитронаты - производные 2-замещенных нитроэтанов в реакции элиминирования // *ЖОХ СССР*. – 1995. – Т. 31. – №8. – С. 1208-1212.
 41. K. Torssell and S. C. Sharma. Silyl nitronates in synthesis. Routes to heterocycles / K. Torssell and S. C. Sharma // *Acta. Chem. Scand.* – 1979. – V. B. – Issue 33. – P. 379-383.
 42. S. H. Andersen, B. Das, D. Jrgensen, G. Kjeldsen, J. Knudsen, S. C. Sharma and K. Torssell. Silyl nitronates in organic synthesis. Routes to heterocycles and cyclopentanoids. synthesis of allethrolone and calythrone. Acylation and cyanohydroxylation of double bonds. An exploratory study // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1982. – V. B. – Issue 36. – P. 1-14.
 43. J. Chen and C.-M. Hu. Synthesis of 3-alkyl-5-polyfluoroalkyl-2-isoxazolines via 1,3-dipolar cycloaddition of trimethylsilyl nitronates to polyfluoroalkylethenes // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1995. – V. 71. – Issue 1. – P. 43-46.
 44. R. E. Marti, J. Heinzer and D. Seebach. Preparation and reactions of silyl nitronates derived from 2,2,2-trifluoronitroethane. Diastereoselective synthesis of trifluoromethyl-substituted aminoethanols and -propanols // *Liebigs Annalen*. – 1995. – V. 1995. – Issue 7. – P. 1193-1215.
 45. M. Ohno, A. Yashiro and S. Eguchi. The First Example of Nitron Cycloaddition with [60]Fullerene. A Facile Access to Isoxazoline-Fused C60 with Nitroalkanes // *Synlett*. – 1996. – V. 1996. – Issue 09. – P. 815-816.
 46. M. Ohno, A. Yashiro, Y. Tsunenishi and S. Eguchi. Unusual redox-type addition of nitroalkanes on the C60 surface // *Chemical Communications*. – 1999. – Issue 9. – P. 827-828.
 47. A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi and M. Ohno. β -Hydroxy Nitrile and β -Hydroxy Oxime Derivatives of [60]Fullerene by Nucleophilic Ring Cleavage of Fulleroisoxazoline and -Isoxazolidine in the Presence of Methanol // *Synlett*. – 2000. – V. 2000. – Issue 03. – P. 361-362.

48. G. Nathansohn, G. Winters and E. Testa. Steroids Possessing Nitrogen Atoms. III. Synthesis of New Highly Active Corticoids. [17,16,-d]Oxazolino Steroids // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1967. – V. 10. – Issue 5. – P. 799-802.
49. A. V. Kamernitzky, I. S. Levina, E. I. Mortikova, V. M. Shitkin and B. S. El'yanov. Transformed steroids—part 95: High pressure induced 1,3-dipolar cycloaddition of nitronic esters to 16-dehydro-20-oxo steroids // *Tetrahedron*. – 1977. – V. 33. – Issue 16. – P. 2135-2139.
50. A. V. Kamernitskii, I. S. Levina, A. I. Terekhina and G. I. Gritsina. Biological activity of transformed steroids. XIV. Synthesis and biological activity of isoxazolino- and isoxazolidino[16 α , 17 α -d] steroids // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1980. – V. 14. – Issue 1. – P. 31-34.
51. B. H. Kim and J. Y. Lee. Asymmetric silyl nitronate cycloadditions with bornane-10,2-sultam derivatives // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1991. – V. 2. – Issue 12. – P. 1359-1370.
52. B. H. Kim, J. Y. Lee, K. Kim and D. Whang. Asymmetric induction in silyl nitronate cycloadditions to Oppolzer's chiral sultam derivatives // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1991. – V. 2. – Issue 1. – P. 27-30.
53. G. Galley, P. G. Jones and M. Pätzel. Enantiomerically pure isoxazolines by stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of silyl nitronates // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. – V. 7. – Issue 7. – P. 2073-2082.
54. L. Dong, C. Geng and P. Jiao. Silyl Nitronate Cycloadditions Catalyzed by Cu(II)-Bisoxazoline // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 80. – Issue 21. – P. 10992-11002.
55. W. Dehaen and A. Hassner. Stereoselectivity in intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions. Nitrile oxides versus silyl nitronates // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – V. 31. – Issue 5. – P. 743-746.
56. A. V. Lozanova, A. V. Stepanov, O. D. Osipova, A. N. Vinnikova and V. V. Veselovsky. Synthesis of substituted cyclopentanes based on intramolecular [3+2] cycloaddition of trimethylsilyl nitronates generated from 6-nitrohex-1-ene derivatives // *Russian Chemical Bulletin*. – 2011. – V. 60. – Issue 2. – P. 319-327.

57. S. L. i. Ioffe. Nitrile oxides, nitrones and nitronates in organic synthesis // *John Wiley & Sons*. – 2008.
58. A. A. Mikhaylov, A. D. Dilman, Y. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov and S. L. Ioffe. Stereoselective Amine Addition to Six-Membered Cyclic Nitronates Promoted by Silyl Triflate // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 2013. – Issue 25. – P. 5670-5677.
59. А. В. Тартаковский, О. А. А. and С. С. Новиков. Изоксазолидины. VI. Синтез 1- и 2-алкокси-8нитроизоксазолизидинов // *ЖОХ СССР*. – 1967. – Т. 3. – №5. – С. 1079-1083.
60. Г. А. Швехгеймер, Е. В. Арсланов и А. Бараньски. Синтез и свойства азолов и их производных. XII. Реакция кремнийолефинов с N-окисями 3-нитроизоксазолинов // *Roczniki chemii ann. Soc. Chim. Polonorum*. – 1972. – Т. 46. – С. 1249-1255.
61. S. Kanemasa, T. Yoshimiya and E. Wada. Cycloaddition/Ring opening of 3-unsubstituted cyclic nitronates, isoxazoline and 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazineN-oxides, as synthetic equivalents of functionalized nitrile oxides // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – V. 39. – Issue 48. – P. 8869-8872.
62. M. Nishiuchi, H. Sato and H. Ohmura. Cycloaddition/Ring Opening Sequence of α -Hydroxy Cyclic Nitronates as a Synthetic Equivalent of Functionalized Aliphatic Nitrile Oxides // *Chemistry Letters*. – 2007. – V. 37. – Issue 2. – P. 144-145.
63. I. E. Chlenov, Y. B. Salamonov, B. N. Khasapov, V. M. Shitkin, N. F. Karpenko, O. S. Chizhov and V. A. Tartakovskii. Intramolecular rearrangements in 6-acetyl-2,9-dioxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonane series // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1978. – V. 27. – Issue 5. – P. 996-999.
64. I. E. Chlenov, Y. B. Salamonov and V. A. Tarmakovskii. Unusual rearrangement of 6-acetyl-2,9-dioxa-1-azabicyclo[4.3.0] nonane // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1976. – V. 25. – Issue 8. – P. 1788-1788.
65. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jiménez, J. C. Palacios and M. A. Silva. Diastereoselective Cycloadditions of Nitroalkenes as an Approach to the Assembly of Bicyclic Nitrogen Heterocycles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – V. 64. – Issue 5. – P. 1494-1502.

66. M. Frederickson. Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: applications in organic synthesis // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – Issue 2. – P. 403-425.
67. B. Hyeon Kim and D. P. Curran. Asymmetric thermal reactions with oppolzer's camphor sultam // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – Issue 2. – P. 293-318.
68. A. A. Tabolin, E. O. Gorbacheva, R. A. Novikov, Y. A. Khoroshutina, Y. V. Nelyubina and S. L. Ioffe. Synthesis and chemical transformations of six/six-membered bicyclic nitroso acetals // *Russian Chemical Bulletin*. – 2016. – V. 65. – Issue 9. – P. 2243-2259.
69. V. F. Rudchenko, V. G. Shtamburg, A. P. Pleshkova, S. S. Nasibov, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems. 17. Acid-catalyzed reactions of N,N-dialkoxyamines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1981. – V. 30. – Issue 11. – P. 2100-2109.
70. V. G. Shtamburg, O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk, S. V. Kravchenko, A. V. Tsygankov, V. V. Shtamburg, V. B. Distanov and R. G. Kostyanovsky. Synthesis, structure and properties of N-alkoxy-N-(1-pyridinium)urea salts, N-alkoxy-N-acyloxyureas and N,N-dialkoxyureas / V. G. Shtamburg, O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk, S. V. Kravchenko, A. V. Tsygankov, V. V. Shtamburg, V. B. Distanov and R. G. Kostyanovsky // *Mendeleev Communications*. – 2007. – V. 17. – Issue 3. – P. 178-180.
71. A. I. Prokof'ev, V. F. Rudchenko, S. M. Ignatov, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1989. – V. 38. – Issue 8. – P. 1666-1671.
72. V. F. Rudchehko, V. I. Shevschenko and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems 33. Reactions of 1,1-dialkoxyureas with electrophiles and nucleophiles. synthesis of cyclic 1,1-dialkoxyureas and nh-dialkoxyamines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1987. – V. 36. – Issue 7. – P. 1436-1440.
73. V. F. Rudchenko, V. G. Shtamburg, A. P. Pleshkova, S. S. Nasibov, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovskii. Communication 23. Reaction of N,N-dialkoxyamines with electrophiles // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1983. – V. 32. – Issue 7. – P. 1429-1435.
74. V. G. Shtamburg, E. A. Klots, A. P. Pleshkova, V. I. Avramenko, S. P. Ivonin, A. V. Tsygankov and R. G. Kostyanovsky. Geminal systems. 50. Synthesis and alcoholysis of N-

- acyloxy-N-alkoxy derivatives of ureas, carbamates, and benzamides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2003. – V. 52. – Issue 10. – P. 2251-2260.
75. V. G. Shtamburg, R. G. Kostyanovsky, A. V. Tsygankov, V. V. Shtamburg, O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk, A. V. Mazepa and S. V. Kravchenko. Geminal systems // *Russian Chemical Bulletin*. – 2015. – V. 64. – Issue 1. – P. 62-75.
76. S. A. Glover and M. Adams. Reaction of N-Acyloxy-N-alkoxyamides with Biological Thiol Groups // *Australian Journal of Chemistry*. – 2011. – V. 64. – Issue 4. – P. 443-453.
77. J. J. Campbell, S. A. Glover, G. P. Hammond and C. A. Rowbottom. Evidence for the formation of nitrenium ions in the acid-catalysed solvolysis of mutagenic N-acetoxy-N-alkoxybenzamides // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1991. – Issue 12. – P. 2067-2079.
78. S. A. Glover. Anomeric amides — Structure, properties and reactivity // *Tetrahedron*. – 1998. – V. 54. – Issue 26. – P. 7229-7271.
79. A. M. Bonin, S. A. Glover and G. P. Hammond. Reactive intermediates from the solvolysis of mutagenic O-Alkyl N-acetoxybenzohydroxamates // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1994. – Issue 6. – P. 1173-1180.
80. K. L. Cavanagh, S. A. Glover, H. L. Price and R. R. Schumacher. SN2 Substitution Reactions at the Amide Nitrogen in the Anomeric Mutagens, N-Acyloxy-N-alkoxyamides // *Australian Journal of Chemistry*. – 2009. – V. 62. – Issue 7. – P. 700-710.
81. V. G. Shtamburg, V. F. Rudchenko, I. I. Chervin, V. M. Grinev, O. L. Skobelev and R. G. Kostyanovskii. 2-Alkylperhydro-1,3,2-dioxazepines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1989. – V. 38. – Issue 10. – P. 2193-2194.
82. V. F. Rudchenko, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovskii. Perhydro-1,3,6,2-trioxazine // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences, Division of chemical science*. – 1992. – V. 41. – Issue 7. – P. 1275-1276.
83. R. G. Kostyanovsky, V. F. Rudchenko, V. G. Shtamburg, I. I. Chervin and S. S. Nasibov. Asymmetrical nonbridgehead nitrogen-XXVI: Synthesis, configurational stability, and resolution of N,N-dialkoxamines into antipodes // *Tetrahedron*. – 1981. – V. 37. – Issue 24. – P. 4245-4254.

84. V. F. Rudchenko and R. G. Kostyanovsky. Geminal oxygen–nitrogen–halogen systems. N-Halohydroxylamine derivatives // *Russian Chemical Reviews*. – 1998. – V. 67. – Issue 3. – P. 179-192.
85. V. F. Rudchenko, S. M. Ignatov, V. S. Nosova, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovskii. Asymmetrical nitrogen. 52. Nucleophilic substitution at nitrogen in N-chloro-N-alkoxyamines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1986. – V. 35. – Issue 10. – P. 2076-2081.
86. V. O. Smirnov, A. S. Sidorenkov, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky. Five-Membered Cyclic Nitronates in C–C Coupling with 1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-methoxyethylene // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 2009. – Issue 18. – P. 3066-3074.
87. V. F. Rudchenko and R. G. Kostyanovskii. Possibility of the Arbuzov reaction in the dialkoxyamine series // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1991. – V. 40. – Issue 8. – P. 1643-1646.
88. A. Padwa, U. Chiacchio, D. N. Kline and J. Perumattam. Peracid oxidation of 4-isoxazolines as a method for the preparation of .alpha.,.beta.-unsaturated carbonyl compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1988. – V. 53. – Issue 10. – P. 2238-2245.
89. R. G. Kostyanovsky, V. Schurig, K. A. Lyssenko, O. Trapp, G. K. Kadorkina, V. R. Kostyanovsky and B. B. Averkiev. Stereochemistry of 3,3-disubstituted 2-methoxy-1,2-oxazolidines // *Mendeleev Communications*. – 2004. – V. 14. – Issue 6. – P. 306-309.
90. V. F. Rudchenko, V. N. Voznesenskii and R. G. Kostyanovskii. Reactions of dimethyl 2-methoxyisoxazolidine-3,3-dicarboxylate catalyzed by Lewis acids // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1991. – V. 27. – Issue 1. – P. 96-102.
91. R. D. Bach and J. M. Domagala. Thermal rearrangement of trans-2,3-epoxy-1,3-diphenylbutan-1-one. A concerted 1,2-carbonyl migration // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1984. – Issue 22. – P. 1472-1474.
92. G. V. Shustov, A. B. Zolotoi and R. G. Kostyanovsky. Asymmetrical nonbridgehead nitrogen—30 geminal systems—21: The influence of vicinal n — σ^* interaction on the pyramidal stability of tricoordinated nitrogen atom in the geminal system // *Tetrahedron*. – 1982. – V. 38. – Issue 15. – P. 2319-2326.

93. I. E. Chlenov, Y. B. Salamonov, B. N. Khasapov, N. F. Karpenko, O. S. Chizhov and V. A. Tartakovskii. Reaction of 2,9-dioxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonane derivatives with boron fluoride etherate // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1977. – V. 26. – Issue 12. – P. 2619-2622.
94. I. E. Chlenov, L. N. Kolymagina and V. A. Tartakovskii. Intramolecular rearrangement in the 1,7-dioxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonane series // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1972. – V. 21. – Issue 8. – P. 1843-1843.
95. V. F. Rudchenko, I. I. Chervin, A. É. Aliev and R. G. Kostyanovskii. Synthesis and certain transformations of γ -nitrosoalcohols // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1991. – V. 40. – Issue 7. – P. 1380-1386.
96. A. S. Naumova, A. A. Mikhaylov, M. I. Struchkova, Y. A. Khomutova, V. A. Tartakovskiy and S. L. Ioffe. Stereocontrolled Oxidation of Six-Membered Cyclic O-Silyl Nitroso Acetals with mCPBA: Umpolung Approach to Functionalized Nitro Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 2012. – Issue 11. – P. 2219-2224.
97. A. S. Naumova, A. A. Mikhaylov, Y. A. Khomutova, R. A. Novikov, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov and S. L. Ioffe. Three-step assembly of 4-aminotetrahydropyran-2-ones from isoxazoline-2-oxides // *RSC Advances*. – 2014. – V. 4. – Issue 24. – P. 12467-12475.
98. A. A. Mikhaylov, R. A. Novikov, Y. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, A. A. Tabolin, Y. V. Tomilov and S. L. Ioffe. Novel Formal [3+3] Cycloaddition of Silyl Nitronates with Activated Cyclo-propanes and Its Application in the Synthesis of Pyrroline-N-oxides // *Synlett*. – 2014. – V. 25. – Issue 16. – P. 2275-2280.
99. M. L. Grandbois, K. J. Betsch, W. D. Buchanan and J. L. Duffy-Matzner. Synthesis of novel 2H,5H-dihydrofuran-3-yl ketones via ISNC reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – V. 50. – Issue 47. – P. 6446-6449.
100. A. В. Тартаковский, С. С. С., И. Е. Членов and С. С. Новиков. Метилловый эфир фенилнитрометана в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Известия АН СССР*. – 1965. – P. 552-554.
101. A. В. Тартаковский, И. Е. Членов, Г. В. Лагодзинская and С. С. Новиков. О-Эфиры тринитрометана в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Доклады АН СССР*. – 1965. – V. 161. – Issue 1. – P. 136-139.

102. В. И. Ерашко, С. А. Шевелев and А. А. Файнзильберг. Об алкилировании серебряной соли тринитрометана вторичными и третичными алкилгалогенидами // *Известия АН СССР*. – 1968. – V. 9. – P. 2117-2121.
103. А. В. Тартаковский, О. А. А., И. Е. Членов and С. С. Новиков. N-окиси 3-нитрозоизоксазолинов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Доклады АН СССР*. – 1965. – V. 164. – Issue 5. – P. 1081-1084.
104. A. A. Tabolin, Y. A. Khomutova, Y. V. Nelyubina, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky. New Rearrangement of Conjugated Cyclic Ene Nitroso O-Trimethylsilyl Acetals: Convenient Synthesis of Dihydro-2H-pyran-3-one and Dihydrofuran-3-one Oximes // *Synthesis*. – 2011. – V. 2011. – Issue 15. – P. 2415-2422.
105. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, P. A. Belyakov, Y. A. Strelenko and S. L. Ioffe. The Chemistry of N,N-Bis(siloxy)enamines, Part 9. A General Method for the Preparation of α -Hydroxy Oximes from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2005. – V. 2005. – Issue 10. – P. 1656-1662.
106. G. Simchen and S. Jonas. Hochreaktive Trialkylsilylierungsreagentien aus Bis(trifluormethansulfonyl)imid – Silylierung von funktionellen Gruppen, alkinen und reaktiven Aromaten // *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. – 1998. – V. 340. – Issue 6. – P. 506-512.
107. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv and S. L. Ioffe. Reaction of N,N-Dioxyenamines with Anhydrides of Carboxylic and Sulfonic Acids; A New Method for the Synthesis of α -Hydroxyoxime Derivatives // *Synthesis*. – 2009. – V. 2009. – Issue 18. – P. 3099-3105.
108. A. D. Dilman, I. y. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko and V. A. Tartakovsky. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines. 3. N,N-Bis(silyloxy)enamines as β -C-Nucleophiles in Reaction with Acetals Mediated by Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – V. 65. – Issue 25. – P. 8826-8829.
109. P. A. Zhmurov, A. A. Tabolin, A. Y. Sukhorukov, A. V. Lesiv, M. S. Klenov, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky. Synthesis of phosphodiesterase IVb inhibitors 2. Stereoselective synthesis of hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one and tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one derivatives // *Russian Chemical Bulletin*. – 2011. – V. 60. – Issue 11. – P. 2390-2395.

110. S. D. Stamatov and J. Stawinski. Direct Trifluoroacetylation Across a Trimethylsilyloxy System as a Stereo-specific, Chemo- and Regioselective Approach to C3-Vicinal Halohydrins // *Synlett*. – 2007. – V. 2007. – Issue 3. – P. 439-442.
111. C. Aubert and J.-P. Bégué. A Simple Preparation of Alkyl Trifluoromethanesulfonates (Triflates) from Alkyl Trimethylsilyl Ethers // *Synthesis*. – 1985. – V. 1985. – Issue 08. – P. 759-760.
112. V. G. Shtamburg, V. F. Rudchenko, S. S. Nasibov, I. I. Chervin, A. P. Pleshkova and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems. 16. Reactions of N-chloro-N-alkoxy-N-alkylamines with amines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1981. – V. 30. – Issue 10. – P. 1914-1920.
113. V. G. Shtamburg, V. F. Rudchenko, S. S. Nasibov, I. I. Chervin, A. P. Pleshkova and R. G. Kostyanovskii. Geminal systems. 15. Chemical properties of N-chloro-N-alkoxy-N-tert-alkylamines // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1981. – V. 30. – Issue 10. – P. 1907-1913.
114. S. E. Denmark and J. J. Cottell. A Tandem, Nitroalkene Conjugate Addition/[3+2] Cycloaddition Approach to the Synthesis of the Pentacyclic Core of (±)-Scandine // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2006. – V. 348. – Issue 16-17. – P. 2397-2402.
115. R. Eligeti, R. Saini and N. Dharavath. Design, synthesis, and antimicrobial activity of novel spiroisoxazolo[2,3-b][1,2,4]thiadiazole-2,2'-thiazolidine-4'-ones and spiroisoxazolo[2,3-b][1,2,4]oxadiazole-2, 2'-thiazolidine-4'-ones // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2012. – V. 33. – Issue 4. – P. 427-438.
116. S. E. Denmark and E. A. Martinborough. Enantioselective Total Syntheses of (+)-Castanospermine, (+)-6-Epicastanospermine, (+)-Australine, and (+)-3-Epiaustraline // *Journal of the American Chemical Society*. – 1999. – V. 121. – Issue 13. – P. 3046-3056.
117. S. E. Denmark and B. Herbert. Synthesis of (–)-7-Epiaustraline and (–)-1-Epicastanospermine // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – V. 65. – Issue 10. – P. 2887-2896.
118. P. Righi, E. Marotta and G. Rosini. Linear Aminopolyhydroxylated Structures Through Rapid Domino Assembly of a Highly Functionalized Heterotricyclic System and Its Selective Cleavage // *Chemistry – A European Journal*. – 1998. – V. 4. – Issue 12. – P. 2501-2512.

119. A. D. Dilman, A. A. Tishkov, I. y. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, V. V. Kachala, Y. A. Strelenko and V. A. Tartakovsky. Synthesis of N,N-bis(silyloxy) enamines with a functionalized double bond // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – Issue 17. – P. 2926-2929.
120. B. P. Aduiev, É. D. Aluker, G. M. Belokurov, Y. A. Zakharov and A. G. Krechetov. Explosive decomposition of heavy-metal azides // *Journal of Experimental and Theoretical Physics*. – 1999. – V. 89. – Issue 5. – P. 906-915.
121. A. Y. Sukhorukov, M. S. Klenov, P. E. Ivashkin, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova and S. L. Ioffe. A Convenient Procedure for the Synthesis of 3-Substituted 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines from Nitroethane // *Synthesis*. – 2007. – V. 2007. – Issue 01. – P. 97-107.
122. I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni and H. Smagowski. Acid-base strength in N,N-dimethylformamide // *Analytical Chemistry*. – 1970. – V. 42. – Issue 13. – P. 1622-1628.
123. A. V. Marenich, S. V. Jerome, C. J. Cramer and D. G. Truhlar. Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – V. 8. – Issue 2. – P. 527-541.
124. S. Z. Vatsadze, Y. D. Loginova, G. dos Passos Gomes and I. V. Alabugin. Stereoelectronic Chameleons: The Donor–Acceptor Dichotomy of Functional Groups // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – V. 23. – Issue 14. – P. 3225-3245.
125. M. P. Georgiadis, C. D. Apostolopoulos and S. A. Haroutounian. Products from furans. XV. Synthesis of novel tyramine derivatives via 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1991. – V. 28. – Issue 3. – P. 599-604.
126. P. Pádár, A. Bokros, G. Paragi, P. Forgó, Z. Kele, N. M. Howarth and L. Kovács. Single Diastereomers of Polyhydroxylated 9-Oxa-1-azabicyclo[4.2.1]nonanes from Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of ω -Unsaturated Nitrones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – V. 71. – Issue 22. – P. 8669-8672.
127. S. Moutel, M. Shipman, O. R. Martin, K. Ikeda and N. Asano. Synthesis of a trihydroxylated azepane from d-arabinose by way of an intramolecular alkene nitrene cycloaddition // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – V. 16. – Issue 2. – P. 487-491.

128. M. R. Michaelides, J. F. Dellaria, J. Gong, J. H. Holms, J. J. Bouska, J. Stacey, C. K. Wada, H. R. Heyman, M. L. Curtin, Y. Guo, C. L. Goodfellow, I. B. Elmore, D. H. Albert, T. J. Magoc, P. A. Marcotte, D. W. Morgan and S. K. Davidsen. Biaryl Ether Retrohydroxamates as Potent, Long-lived, Orally Bioavailable MMP Inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2001. – V. 11. – Issue 12. – P. 1553-1556.
129. N. Ghosh, S. Nayak and A. K. Sahoo. Gold-Catalyzed Regioselective Hydration of Propargyl Acetates Assisted by a Neighboring Carbonyl Group: Access to α -Acyloxy Methyl Ketones and Synthesis of (\pm)-Actinopolymorphol B // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76. – Issue 2. – P. 500-511.
130. P. J. Thomas, A. T. Axtell, J. Klosin, W. Peng, C. L. Rand, T. P. Clark, C. R. Landis and K. A. Abboud. Asymmetric Hydroformylation of Vinyl Acetate: Application in the Synthesis of Optically Active Isoxazolines and Imidazoles // *Organic Letters*. – 2007. – V. 9. – Issue 14. – P. 2665-2668.
131. M. Nath, R. Mukhopadhyay and A. Bhattacharjya. Divergent Cycloaddition and Ring-Closing Metathesis Approaches to Indolizidine and Pyrrolo[1,2-a]azepine Skeletons from a Chiral Precursor: An Expedient Route to (-)-8-epi-Swainsonine Triacetate // *Organic Letters*. – 2006. – V. 8. – Issue 2. – P. 317-320.
132. S.-M. Paek, S.-Y. Seo, S.-H. Kim, J.-W. Jung, Y.-S. Lee, J.-K. Jung and Y.-G. Suh. Concise Syntheses of (+)-Macrosphelides A and B // *Organic Letters*. – 2005. – V. 7. – Issue 15. – P. 3159-3162.
133. M. P. Georgiadis, S. A. Haroutounian and C. D. Apostolopoulos. A Convenient Synthesis of 5-Substituted 2-Pyrrolidinones via 2H-Pyran-3(6H)-ones // *Synthesis*. – 1991. – V. 1991. – Issue 05. – P. 379-381.
134. M. Ohno, N. Naruse, S. Torimitsu and M. Okamoto. Reactions of 2-Chlorocycloalkanone Oximes. I. Their Preparations and Conversion to 2-Alkoxy-, 2-Acyloxy- and 2-Alkylthiocycloalkanone Oximes // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1966. – V. 39. – Issue 6. – P. 1119-1124.
135. G. Buemi, U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Romeo, A. Rescifina, N. Uccella and A. Hassner. Functionalized γ -lactones via intramolecular nitrile oxide cycloaddition // *Heterocycles*. – 1993. – V. 36. – P. 2005-2018.

136. I. y. M. Lyapkalo and S. L. Ioffe. Conjugated nitrosoalkenes / I. y. M. Lyapkalo and S. L. Ioffe // *Russian Chemical Reviews*. – 1998. – V. 67. – Issue 6. – P. 467-484.
137. A. V. Lesiv, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko and V. A. Tartakovsky. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines, Part 5 // *Helvetica Chimica Acta*. – 2002. – V. 85. – Issue 10. – P. 3489-3507.
138. A. N. Semakin, A. Y. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and K. A. Lyssenko. A Convenient Method for the Synthesis of Poly(β -hydroxyiminoalkyl)amines from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2007. – V. 2007. – Issue 18. – P. 2862-2866.
139. A. B. Edsall, A. K. Mohanakrishnan, D. Yang, P. E. Fanwick, E. Hamel, A. D. Hanson, G. E. Agoston and M. Cushman. Effects of Altering the Electronics of 2-Methoxyestradiol on Cell Proliferation, on Cytotoxicity in Human Cancer Cell Cultures, and on Tubulin Polymerization // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – V. 47. – Issue 21. – P. 5126-5139.
140. M. Roselli, A. Carocci, R. Budriesi, M. Micucci, M. Toma, L. Di Cesare Mannelli, A. Lovece, A. Catalano, M. M. Cavalluzzi, C. Bruno, A. De Palma, M. Contino, M. G. Perrone, N. A. Colabufo, A. Chiarini, C. Franchini, C. Ghelardini, S. Habtemariam and G. Lentini. Synthesis, antiarrhythmic activity, and toxicological evaluation of mexiletine analogues // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 121. – P. 300-307.
141. L. Labbé and J. Turgeon. Clinical Pharmacokinetics of Mexiletine // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1999. – V. 37. – Issue 5. – P. 361-384.
142. J. Turgeon, A. C. G. Uprichard, P. M. BÉLanger, D. W. G. Harron and O. Grech-BÉLanger. Resolution and Electrophysiological Effects of Mexiletine Enantiomers // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1991. – V. 43. – Issue 9. – P. 630-635.
143. A. H. Beckett, K. Haya, G. R. Jones and P. H. Morgan. Synthetic routes to optical isomers of primary and secondary hydroxylamines of 1-arylisopropylamines // *Tetrahedron*. – 1975. – V. 31. – Issue 13. – P. 1531-1535.
144. J. M. Hatcher, M. C. Kohler and D. M. Coltart. Catalytic Asymmetric Addition of Thiols to Nitrosoalkenes Leading to Chiral Non-Racemic α -Sulfenyl Ketones // *Organic Letters*. – 2011. – V. 13. – Issue 15. – P. 3810-3813.

145. E. Francotte, R. Merényi, B. Vandenbulcke-Coyette and H.-G. Viehe. Nitrosoalkenes: Synthesis and Reactivity // *Helvetica Chimica Acta*. – 1981. – V. 64. – Issue 4. – P. 1208-1218.
146. R. Sengupta, J. A. Witek and S. M. Weinreb. Stereochemical investigation of conjugate additions of carbon- and heteronucleophiles to ring-substituted nitrosocyclohexenes // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – Issue 43. – P. 8229-8234.
147. G. Dilauro, L. Cicco, F. M. Perna, P. Vitale and V. Capriati. Solvent-catalyzed umpolung carbonsulfur bond-forming reactions by nucleophilic addition of thiolate and sulfinate ions to in situ-derived nitrosoalkenes in deep eutectic solvents // *Comptes Rendus Chimie*. – 2017. – V. 20. – Issue 6. – P. 617-623.
148. Y. A. Sonawane, S. B. Phadtare, B. N. Borse, A. R. Jagtap and G. S. Shankarling. Synthesis of Diphenylamine-Based Novel Fluorescent Styryl Colorants by Knoevenagel Condensation Using a Conventional Method, Biocatalyst, and Deep Eutectic Solvent // *Organic Letters*. – 2010. – V. 12. – Issue 7. – P. 1456-1459.
149. M. J. Prushan, A. W. Addison, R. J. Butcher and L. K. Thompson. Copper(II) complexes of tetradentate thioether-oxime ligands // *Inorganica Chimica Acta*. – 2005. – V. 358. – Issue 12. – P. 3449-3456.
150. M. D. Nair, J. David and K. Nagarajan. // *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Med. Chem.* . – 1985. – V. 24. – P. 940.
151. A. Y. Rulev. Recent advances in Michael addition of H-phosphonates // *RSC Advances*. – 2014. – V. 4. – Issue 49. – P. 26002-26012.
152. Q. Yao. Ti(O-isoPr)₄ Catalyzed hydrophosphonylation of activated alkenes by diphenyl H-phosphonate // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – Issue 15. – P. 2749-2753.
153. T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki and K. Sato. Phosphine oxides and lithium aluminum hydride-sodium borohydride-cerium(III) chloride: synthesis and reactions of phosphine-boranes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1985. – V. 107. – Issue 18. – P. 5301-5303.
154. S. E. Denmark and N. S. Werner. γ -Selective Cross-Coupling of Allylic Silanolate Salts with Aromatic Bromides Using Trialkylphosphonium Tetrafluoroborate Salts Prepared

Directly from Phosphine•Borane Adducts // *Organic Letters*. – 2011. – V. 13. – Issue 17. – P. 4596-4599.

155. A. Tam, M. B. Soellner and R. T. Raines. Water-Soluble Phosphinothiols for Traceless Staudinger Ligation and Integration with Expressed Protein Ligation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – V. 129. – Issue 37. – P. 11421-11430.
156. H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon and M. Le Corre. Phosphine-borane complexes; direct use in asymmetric catalysis // *Tetrahedron Letters*. – 1993. – V. 34. – Issue 28. – P. 4523-4526.
157. M. J. T. Frisch, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2013.
158. A. Y. Sukhorokov, I. V. Bliznets, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, Y. A. Strelenko and S. L. Ioffe. The Chemistry of N,N-Bis(siloxy) enamines. Part 8. A General Method for the Preparation of α -Azido Oximes from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2005. – V. 2005. – Issue 07. – P. 1077-1082.
159. M. S. Klenov, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, I. D. Nesterov and S. L. Ioffe. A Convenient Procedure for the Synthesis of Substituted 3- α -Haloalkyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines // *Synthesis*. – 2004. – V. 2004. – Issue 08. – P. 1159-1170.
160. A. Y. Sukhorokov, A. V. Lesiv, O. L. Eliseev, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and A. O. Borissova. Catalytic Hydrogenation of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing a Functionalized Methylene Group at C-3 // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – V. 2008. – Issue 23. – P. 4025-4034.

161. K. Huang, M. Ortiz-Marciales, V. Stepanenko, M. De Jesús and W. Correa. A Practical and Efficient Route for the Highly Enantioselective Synthesis of Mexiletine Analogues and Novel β -Thiophenoxy and Pyridyl Ethers // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – V. 73. – Issue 17. – P. 6928-6931.
162. H. Shirahama and T. Matsumoto. Some Unexpected Reactions in the Synthesis of 1-Phenyl-2-aminopropane-1,3-diol Starting from Phenyl β -Chlorovinyl Ketone // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1965. – V. 38. – Issue 8. – P. 1293-1297.
163. D. S. Lasheen, M. A. H. Ismail, D. A. Abou El Ella, N. S. M. Ismail, S. Eid, S. Vleck, J. S. Glenn, A. G. Watts and K. A. M. Abouzid. Analogs design, synthesis and biological evaluation of peptidomimetics with potential anti-HCV activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 21. – Issue 10. – P. 2742-2755.
164. N. A. Boland, M. Casey, S. J. Hynes, J. W. Matthews and M. P. Smyth. A Novel General Route for the Preparation of Enantiopure Imidazolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V. 67. – Issue 11. – P. 3919-3922.
165. Y. Dai, S. K. Davidsen, M. R. Michaelides, J. R. Stacey, D. H. Steinman, C. K. Wada (Abbott Laboratories), US Patent 6235786 B1, 2001, Chem. Abstr. 2001, 134, 366875.
166. T. L. Gilchrist, D. A. Lingham and T. G. Roberts. Ethyl 3-bromo-2-hydroxyiminopropanoate, a reagent for the preparation of ethyl esters of α -amino acids // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1979. – Issue 23. – P. 1089-1090.
167. J. H. Smith and E. T. Kaiser. Nucleophilic reactions of α -bromoacetophenone oxime. Preparation of anti-acetophenone oxime // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – V. 39. – Issue 5. – P. 728-730.
168. F. G. Bordwell and G. Z. Ji. Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies of the H-O bonds in oximes and amidoximes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – V. 57. – Issue 11. – P. 3019-3025.
169. Sulfur-containing amino acid amide carbamate derivatives and application // CN104945293 B. 2017. / W. Zhao, L. Tian, H. Yang, J. Li, S. Yu, Y. Gao.
170. B. Luening. Studies on local anesthetics XVIII. Synthesis of N-(dialkylaminoalkyl)benzamides // *Acta Chem. Scand*. – 1959. – V. 19. – P. 1623-1633.

171. Oxime compounds, their use, and intermediates for their production // US2002019569 (A1). 2002 / H. Kegami, K. Izumi, M. Suzuki, N. Sakamoto, S. Saito.
172. M. J. Goldcamp, D. T. Rosa, N. A. Landers, S. M. Mandel, J. A. Krause Bauer and M. J. Baldwin. Facile and Versatile Synthesis of Polydentate Metal Chelators with Both Amide and Oxime Donor Groups // *Synthesis*. – 2000. – V. 2000. – Issue 14. – P. 2033-2038.
173. A. Hercouet and M. Le Corre. Triphenylphosphonium Bromide: A Convenient and Quantitative Source of Gaseous Hydrogen Bromide // *Synthesis*. – 1988. – V. 1988. – Issue 02. – P. 157-158.
174. J. M. E. Hughes and J. L. Gleason. A Concise Enantioselective Total Synthesis of (–)-Virosaine A // *Angewandte Chemie*. – 2017. – V. 129. – Issue 36. – P. 10970-10974.
175. F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos and E. Rodríguez. An improved and general method for the synthesis of α,β -unsaturated oximes from phosphine oxide allenes // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V. 37. – Issue 8. – P. 1289-1292.
176. A. M. González-Nogal, P. Cuadrado and M. A. Sarmentero. Regio- and Stereospecific Cleavage of Stannyloxiranes with Lithium Diphenylphosphide // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 2009. – Issue 6. – P. 850-859.
177. J. M. de los Santos, R. Ignacio, Z. Es Sbai, D. Aparicio and F. Palacios. Hetero-Diels–Alder Reaction of Phosphorylated Nitroso Alkenes with Enol Ethers on Water: A Clean Approach Toward 1,2-Oxazine Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 79. – Issue 16. – P. 7607-7615.
178. A. A. Tulmachev, A. N. Kostyuk, L. N. Morozova, R. D. Dampeka, E. S. Kozlov and A. M. Pinchuk. Phosphorylation of 1-morpholinocyclohexene and -cyclopentene. Convenient method of synthesis of α -phosphorylated derivatives of cyclohexanone and cyclopentanone // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1991. – V. 61. – P. 1475.
179. V. Carramiñana, A. M. Ochoa de Retana, A. Vélez del Burgo, J. M. de los Santos and F. Palacios. Synthesis and biological evaluation of cyanoaziridine phosphine oxides and phosphonates with antiproliferative activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 163. – P. 736-746.
180. T. A. Zyablikova, B. G. Liorber, Z. T. Khammatova, A. V. Il'yasov, K. M. Enikeev and V. A. Pavlov. Oximes of phosphorylated acetaldehydes. Study by proton, carbon-13,

phosphorus-31, and IR spectroscopic methods // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1984. – V. 54. – P. 214.

181. Z. A. Wang, Y. Kurra, X. Wang, Y. Zeng, Y.-J. Lee, V. Sharma, H. Lin, S. Y. Dai and W. R. Liu. A Versatile Approach for Site-Specific Lysine Acylation in Proteins // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – V. 56. – Issue 6. – P. 1643-1647.
182. N. T. Coles, M. F. Mahon and R. L. Webster. Phosphine- and Amine-Borane Dehydrocoupling Using a Three-Coordinate Iron(II) β -Diketimate Precatalyst // *Organometallics*. – 2017. – V. 36. – Issue 11. – P. 2262-2268.