

ФИО соискателя Ушаков Павел Юрьевич

Название диссертации **Новые подходы к получению изоксазолинов на основе реакций [4+1]-аннелирования и их применение в стереоселективном синтезе пирролидинов и альдолей**

Шифр специальности – 1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

20 мая 2025 года

Дата приема к защите

04 июня 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

05 июня 2025 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

на правах рукописи



Ушаков Павел Юрьевич

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ИЗОКСАЗОЛИНОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
[4+1]-АННЕЛИРОВАНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ
СИНТЕЗЕ ПИРРОЛИДИНОВ И АЛЬДОЛЕЙ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем №9 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Сухоруков Алексей Юрьевич,
доктор химических наук, профессор,
заведующий Лабораторией органических и
металл-органических азот-кислородных
систем №9 Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Михайлов Андрей Андреевич,
кандидат химических наук, старший
научный сотрудник, руководитель группы
химии природных соединений ИБХ РАН

Аверина Елена Борисовна,
доктор химических наук, профессор
кафедры медицинской химии и тонкого
органического синтеза химического
факультета Московского государственного
университета им. М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «24» сентября 2025 г. в 12³⁰ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Изоксазолины представляют собой класс гетероциклических систем, содержащих в своем составе лабильную связь N-O. Данный структурный фрагмент нередко встречается в природных и фармакологически активных соединениях. Так, метанольный экстракт из губки *Suberea mollis*, найденной на побережье Красного моря, содержит спирочлененный изоксазолин (+)-Субереамоллин А, проявляющий активность в ингибировании роста и миграции клеток рака молочной железы на наномолярном уровне. Из того же природного источника было выделено изоксазолиновое производное (+)-Аэротиионин, которое также обладает выраженным цитотоксическим действием. Кроме того, представители ряда синтетических изоксазолинов также проявляют активность, например, являются коммерчески-доступными инсектицидами. Так, Афоксоланер, Сароланер и Лотиланер активно используются как препараты для лечения педикулеза у животных.

С другой стороны, наличие в структуре изоксазолинов лабильной связи N-O позволяет реализовывать различные восстановительные трансформации. Так, изоксазолины используются как предшественники аминоспиртов и пирролидинонов. Кроме этого, в конце прошлого века была предложена синтетическая методология, которая использует восстановительное расщепление изоксазолинов до β -гидроксикетонов как альтернативу классической альдольной реакции. Данный подход получил название «*изоксазолиновый путь к альдолям*» («*isoxazoline route to aldols*») и часто используется в синтезе природных и биологически активных соединений. Так, начиная с 1980-х годов с его помощью было осуществлено более ста полных синтезов природных соединений.

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что изоксазолины успешно зарекомендовали себя как эффективная платформа для дизайна фармакологических субстанций, а также как удобные синтетические интермедиаты в полном синтезе. В связи с этим, развитие методов сборки данного гетероциклического ядра с новыми типами замещения является актуальной задачей для синтетической органической химии. В данной диссертационной работе будет исследован путь, который использует реакции [4+1]-аннелирования N,O-содержащих гетеродиенов (нитрозо и нитроалкенов).

Научная новизна и практическая значимость работы. На данный момент основным методом сборки изоксазолинового ядра является реакция [3+2]-циклоприсоединения нитрил-оксидов к замещенным алкенам. Диполи, используемые в данном превращении, могут быть легко получены из соответствующих галоген-оксимов путем отщепления молекулы HNaI или по реакции дегидратации первичных алифатических нитросоединений действием арилизоцианатов (реакция Мукаями). Однако, эти реакции характеризуются низкой региоселективностью в случае несимметричных 1,2-дизамещенных диполярфилов.

Эта проблема может быть решена при переходе от реакций [3+2]-циклоприсоединения к процессам [4+1]-аннелирования. В данной диссертационной работе мы предлагаем использовать нитрозоалкены в качестве A₄-компоненты, а в роли моноуглеродной частицы (A₁-синтон) – легкодоступные сульфониевые илиды. Кроме этого, в данный процесс могут быть также вовлечены нитроалкены – структурно-близкие к нитрозоалкенам A₄-синтоны. В случае нитроалкенов продуктами реакции будут изоксазолин N-оксиды, которые могут быть переведены в целевые изоксазолины. До настоящей работы имелись лишь единичные примеры использования стратегии [4+1]-аннелирования в синтезе изоксазолинов, а систематические

исследования отсутствовали. При этом, очевидно, что развитие этой химии и разработка новых методов позволит качественно расширить круг доступных изоксазолиновых продуктов. Все это показывает большую степень научной новизны представляемой работы, а также подтверждает ее практическую значимость.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка новых методов синтеза изоксазолинов и их *N*-оксидов на основе реакций [4+1]-аннелирования нитрозо и нитроалкенов, а также реализация их восстановительных трансформаций в ценные полифункционализированные полупродукты – β-гидроксикетоны и гидроксипирролидины. Для достижения поставленной цели будут выполнены следующие **задачи**.

1. Разработка эффективного метода синтеза дизамещенных изоксазолинов путем [4+1]-аннелирования генерируемых *in situ* нитроалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов.

2. Разработка синтетического подхода к изоксазолин *N*-оксидам с новыми типами замещения с использованием реакций [4+1]-аннелирования нитроалкенов и сульфониевых илидов.

3. Разработка метода синтеза полизамещенных β-гидроксикетонов с использованием процесса восстановительного расщепления изоксазолин *N*-оксидов.

4. Разработка трех-стадийного процесса получения полизамещенных α',β-дигидроксикетонов, основанного на тандеме [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и восстановительного расщепления получаемых изоксазолинов.

5. Разработка эффективного синтетического подхода к тризамещенным изоксазолинам на основе [4+1]-аннелирования нитроалкенов и последующей С-Н функционализации.

Публикации. По результатам проведенных исследований было опубликовано 7 статей в рецензируемых международных журналах и 5 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, а также доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель осуществлял написание 5 из 7 представленных статей, а также составление для них сопроводительных материалов.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 228 страницах, содержит 88 схем, 3 таблицы и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка публикаций и списка литературы. Поскольку значительная часть диссертационной работы связана с получением изоксазолинов и их производных, а также их восстановительными превращениями, литературный обзор посвящен анализу использования последовательности [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксидов/восстановительного расщепления получающихся изоксазолинов в полном синтезе природных соединений. Библиографический список содержит 214 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю профессору д.х.н. в.н.с. Сухорукову Алексею Юрьевичу, а также всем своим соавторам за помощь и поддержку на всех этапах выполнения работы. Автор также признателен инженеру-исследователю лаб. 9 Малыхину Роману Сергеевичу за осуществление квантово-химических расчетов, к.х.н. с.н.с.

Таболину Андрею Александровичу и к.х.н. м.н.с. Лесникову Владиславу Константиновичу за регистрацию спектров ЯМР.

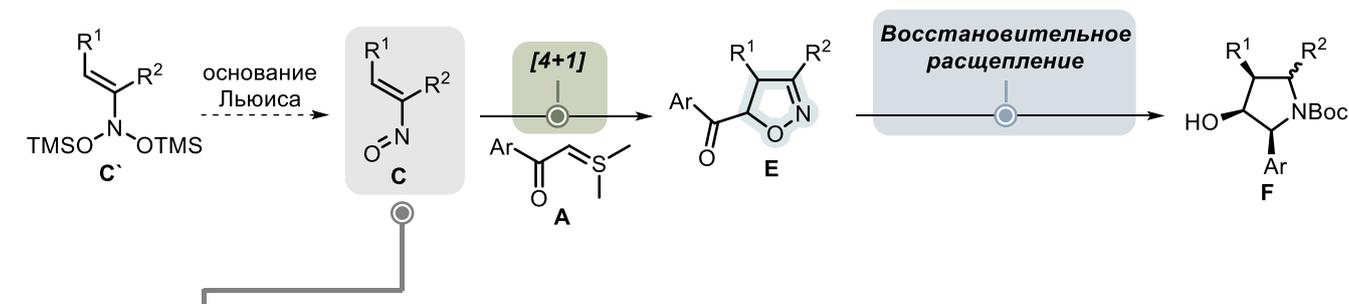
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Концептуально данная диссертационная работа состоит в разработке методов синтеза полизамещенных изоксазолинов и их производных *N*-оксидов с использованием методологии [4+1]-аннелирования, а также превращении полученных продуктов в ценные строительные блоки путем реализации различных восстановительных протоколов (Схема 1). В качестве A_1 -компоненты в [4+1]-аннелированиях обычно используются синтетические эквиваленты карбенов, в частности сульфониевые илиды **A** и **B**. Данные соединения наиболее удобны в использовании, обладают высокой реакционной способностью и могут быть получены в две стадии исходя из α -бромкарбонильных соединений. В роли A_4 -синтонов планируется использовать нитроалкены **C** и их нитро аналоги **D**. Следует отметить, что нитроалкены сами по себе являются лабильными соединениями и работа с ними в индивидуальном виде затруднительна. Выходом из данной ситуации является замена самих нитроалкенов их предшественниками – непредельными нитроацетальными **C'**. Что касается нитроалкенов **D**, данные соединения являются более устойчивыми и могут быть легко получены исходя из альдегидов и первичных нитросоединений по реакции конденсации Анри.

Продуктами [4+1]-аннелирования нитроалкенов и сульфониевых илидов являются целевые изоксазолины **E** (Схема 1, часть А). Как было сказано ранее, данные соединения довольно часто используются в качестве предшественников ценных синтетических интермедиатов. Данный подход продемонстрирован нами на примере превращения полученных продуктов **E** в гидроксипирролидины **F** путем восстановительного расщепления связи N-O.

При переходе от нитро **C** к нитроалкенам **D**, результатом реакции аннелирования с сульфониевыми илидами будут изоксазолин *N*-оксиды **G** (Схема 1, часть Б). Хотя эта реакция ранее была описана, в данной работе она была распространена на алифатические нитроалкены, а также нестабилизированные сульфониевые илиды. Кроме этого, был исследован ее механизм и стереохимический результат с применением квантово-механических расчетов. Химия данных соединений ранее рассматривалась в отрыве от химии родственных изоксазолинов и заключалась либо в исчерпывающем восстановлении данных гетероциклов, либо в дезоксигенировании соединениями фосфора (III). В рамках диссертационной работы мы также предложили новую стратегию, которая заключается в использовании восстановительного расщепления изоксазолин *N*-оксидного цикла путем каталитического гидрирования до β -гидроксикетонов **H** (Схема 1, часть Б, голубой путь). Хотя восстановительные трансформации изоксазолинов в альдоли хорошо известны, для *N*-оксидов этот процесс ранее не был реализован. Таким образом, при помощи двухстадийной синтетической последовательности [4+1]-аннелирования нитроалкенов и восстановительного расщепления изоксазолин *N*-оксидов будут получены полизамещенные гидроксикетоны **H**. Учитывая сложность региоселективного синтеза данных продуктов, предложенная нами стратегия на основе [4+1]-аннелирования может заметно расширить разнообразие доступных соединений этого класса.

А. [4+1]-Аннелирование с участием нитрозоалкенов



Б. [4+1]-Аннелирование с участием нитроалкенов

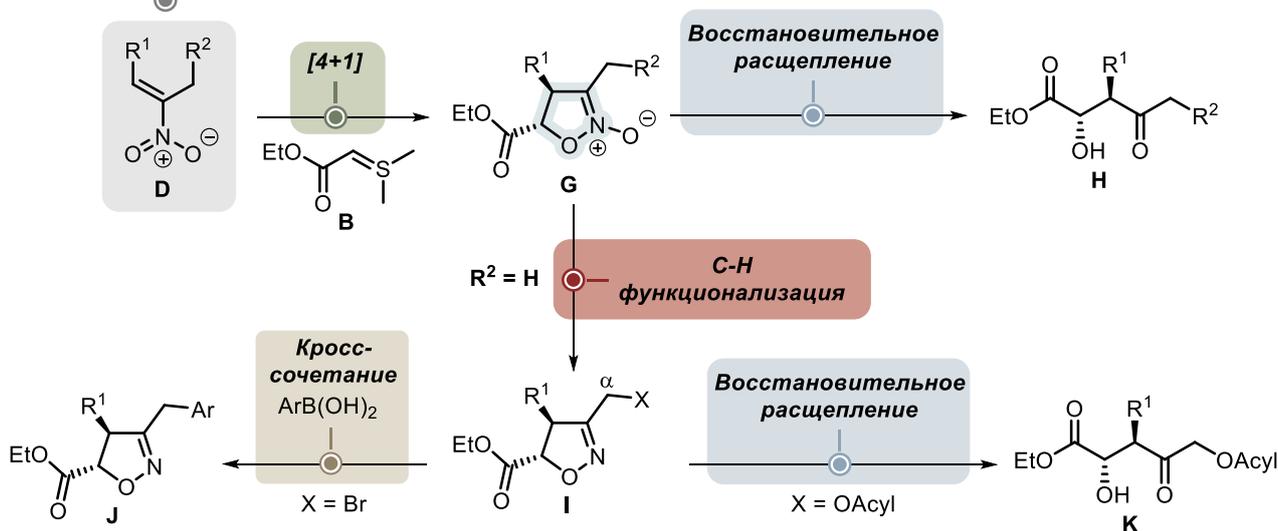


Схема 1. Концептуальное содержание диссертационной работы.

Другим направлением использования получаемых путем [4+1]-аннелирования изоксазолин *N*-оксидов стала редокс-нейтральная C-H функционализация их α -положения (Схема 1, часть Б, красный путь). В ходе данного процесса происходит восстановление *N*-оксидного фрагмента с одновременным введением в α -положение функциональной группы – галогена или ацилокси группы. Данный подход может быть реализован путем электрофильной активации промежуточных изоксазолин *N*-оксидов, приводящей к тризамещенным изоксазолинам **I**. В свою очередь, получаемые таким образом соединения являются удобными субстратами для дальнейшей функционализации, например, с использованием реакции кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре (продукты **J**) или каталитического гидрирования (продукты **K**).

Суммируя описанное выше, работу можно разделить на два основных направления: разработка методов синтеза полизамещенных изоксазолинов с использованием реакции [4+1]-аннелирования, а также реализация различных восстановительных превращений полученных продуктов.

1. Взаимодействие нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов.

Первая часть диссертационной работы заключалась в разработке эффективного метода синтеза изоксазолинов путем [4+1]-аннелирования нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов. Как было сказано ранее, нитрозоалкены представляют собой нестабильные соединения, поэтому работа с ними в чистом виде невозможна. В связи с этим используют их синтетические предшественники, наиболее удобными и эффективными из которых являются непредельные нитрозоацетали. Данные соединения могут быть получены

исходя из доступных алифатических нитросоединений путем двойного силилирования и могут иметь в своей структуре как ароматические, так и алифатические заместители.

В ходе оптимизационных исследований было найдено, что процесс аннелирования между предшественниками нитрозоалкенов **1** и илидами **2** наиболее эффективно протекал при нагревании в среде ацетонитрила в течение трех часов. С использованием данных условий была исследована субстратная специфичность метода. В реакцию [4+1]-аннелирования вступали непредельные нитрозоацетали, несущие различные функциональные группы при С-1 атоме (Схема 2, продукты **3a** – **3d**). Кроме этого, исходя из нитрозоацетала **1e**, имеющего метильный заместитель при С-2 атоме, был получен 4,5-дизамещенный изоксазолин **3e**, который был выделен в виде смеси диастереомеров с соотношением 5.5:1 в пользу 4,5-*транс* изомера.

Далее, при использовании модельного нитрозоацетала **1a** в реакцию аннелирования были вовлечены различные сульфониевые илиды (Схема 2, продукты **3f** – **3m**). А₁-компоненты, полученные из замещенных α-бромацетофенонов, показали хорошие результаты, что позволило выделить целевые изоксазолины с хорошими и средними выходами. Исключение составили субстраты, имеющие в ароматическом кольце акцепторные группы. Реакция с м-нитрозамещенным илидом **2m** приводила к желаемому изоксазолину **3m** с низким выходом (12%). Данный факт может быть объяснен низкой нуклеофильностью данного сульфониевого илида, которая приводит к низкой скорости реакции присоединения по кратной связи нитрозоалкена, открывая при этом путь к протеканию побочных реакций

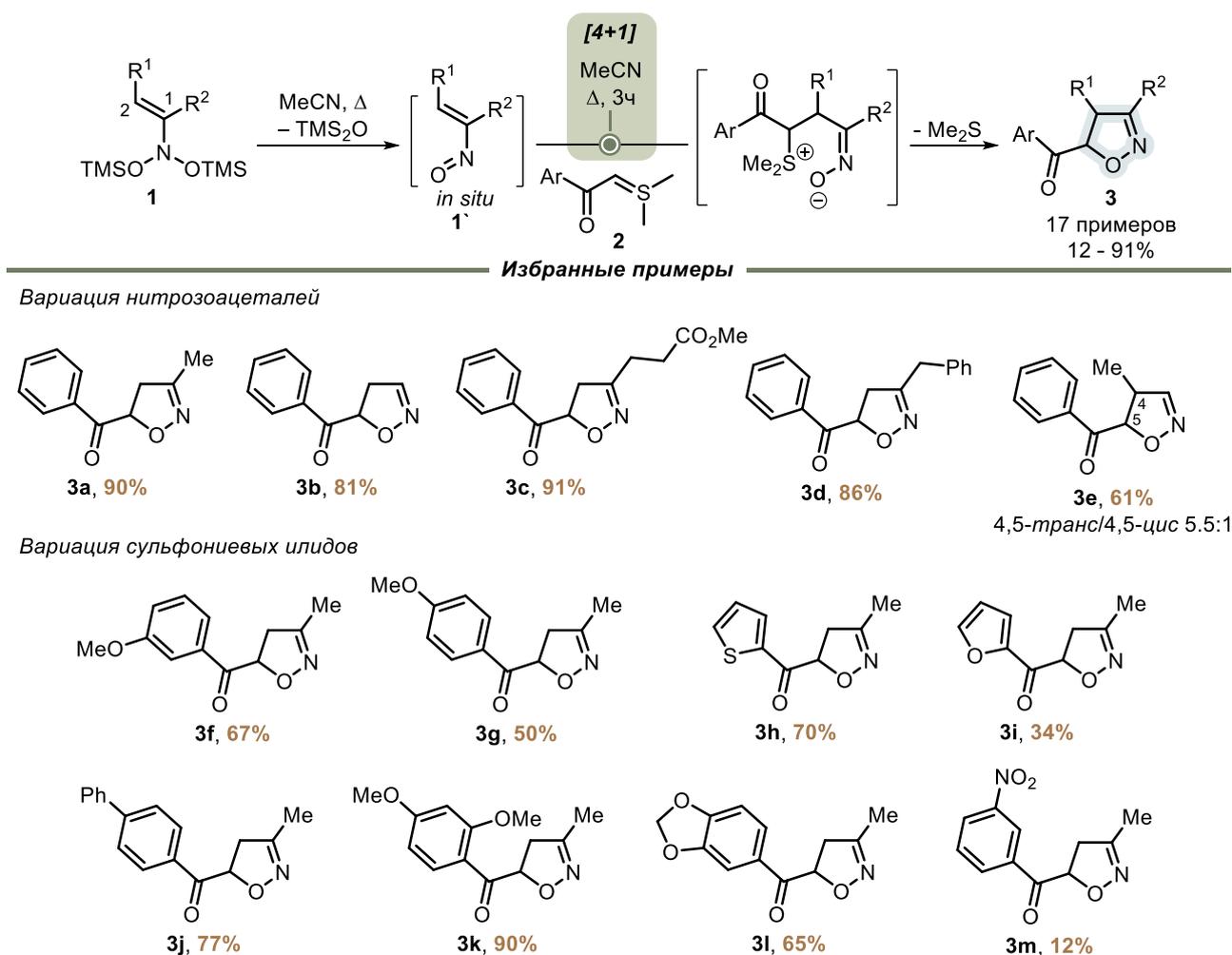


Схема 2. Синтез дизамещенных изоксазолинов **3**.

(например, полимеризация нитрозоалкена). В реакцию с нитрозоацеталем **1a** также были успешно введены илиды, содержащие гетероциклические фрагменты тиафена и фурана (продукты **3h** и **3i** соответственно). Таким образом, используя доступные исходные соединения был синтезирован широкий круг изоксазолинов, имеющих различный характер замещения.

С целью продемонстрировать синтетическую ценность полученных продуктов, нами была реализована новая восстановительная рециклизация изоксазолинов **3** в условиях каталитического гидрирования (Схема 3). Реакция была осуществлена при давлении водорода 10 атм, в присутствии катализатора никеля Ранея и $\text{Вос}_2\text{O}$. В ходе данного превращения исчерпывающее гидрирование изоксазолинового цикла приводило к аминспирту **4**, который далее вступал в реакцию внутримолекулярного восстановительного аминирования, давая на выходе тризамещенные гидроксипирролидины **6**. Следует особо отметить стереоселективность процесса. В ходе описываемого тандема образуются два новых стереоцентра. При этом, из четырех возможных диастереомеров получаются только два. Из механизма видно, что образование первого стереоцентра (С-5) происходит при гидрировании двойной связи $\text{C}=\text{N}$ изоксазолинового кольца. Данный процесс протекает со средней степенью селективности ($\text{dr} = 3:1$). На второй стадии восстановительного аминирования гидрированию подвергается циклический интермедиат **5**, координация которого на катализаторе в большей степени определяется расположением заместителей в цикле. В данном случае стадия протекает стереоспецифично. Таким образом, при гидрировании изоксазолинов **3a**, **3c** и **3d** нами были получены соответствующие гидроксипирролидины с соотношением диастереомеров от 3:1 до 1.8:1. При гидрировании незамещенного по С-3 изоксазолина **3b** соответствующий продукт **6b** был выделен в виде единственного изомера с 2,3-*цис* конфигурацией. Такой же результат был достигнут при реакции субстрата **3e**, имеющего 4,5-*транс* замещенный изоксазолиновый цикл.

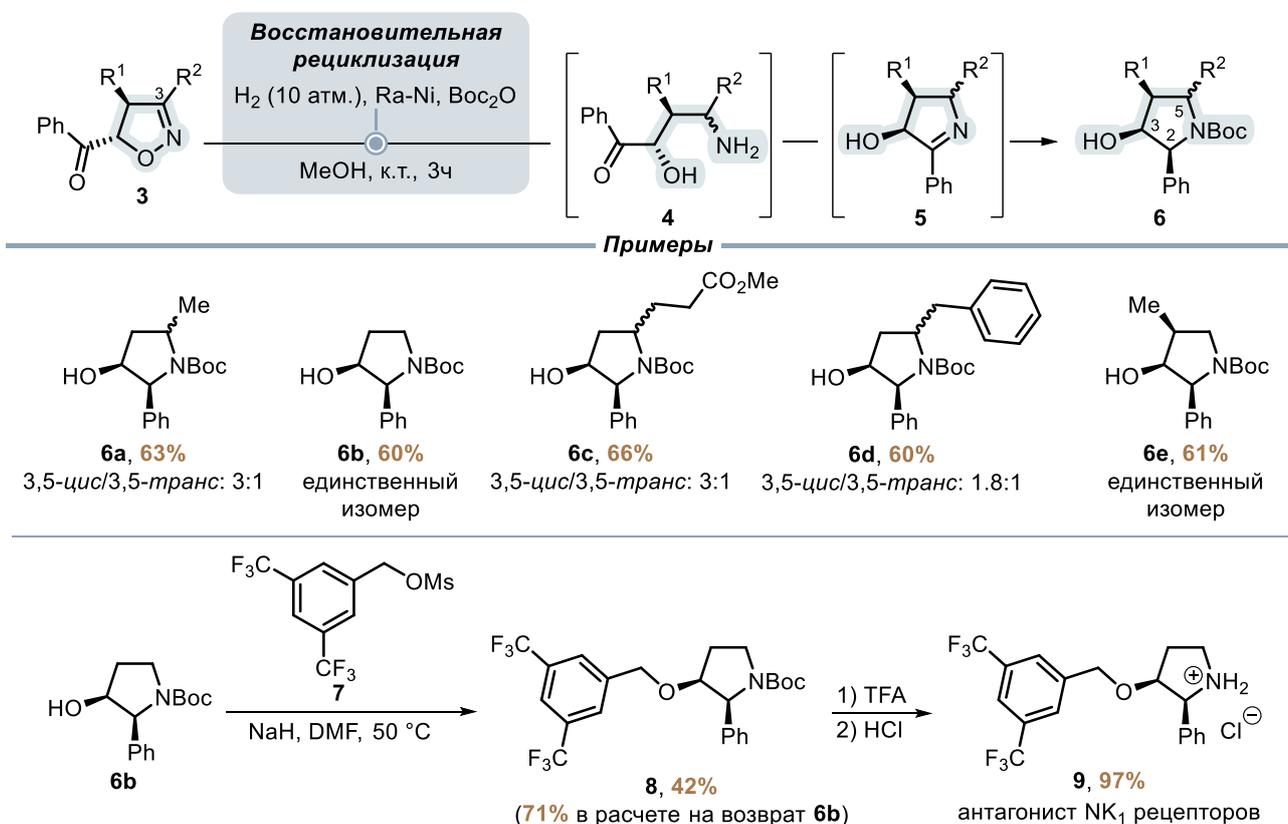


Схема 3. Восстановительная рециклизация в гидроксипирролидины **6**.

Фрагмент гидроксипирролидинов довольно часто встречается в структуре природных и биологически активных соединений. Такой фрагмент, например, содержит антагонист нейрокининовых NK_1 рецепторов **9**. Синтез данного соединения был осуществлен нами исходя из Вос-производного **6b** путем алкилирования мезилатом **7** и снятием защитной группы с атома азота. Следует отметить достоинства предложенной нами стратегии. Целевое соединение **9** было получено исходя из коммерчески доступного нитроэтана и бромацетофенона в 5 стадий с суммарным выходом 17% в виде единственного диастереомера. В оригинальном синтезе этап сборки пирролидинового цикла не был диастереоселективным, что вызвало необходимость в разделении стереоизомеров.

Подводя итоги этой части работы, можно сделать вывод, что разработанный метод, использующий [4+1]-аннелирование нитроалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов, является эффективным подходом к синтезу изоксазолинов. Данный процесс позволяет превратить нитроалкены в широкий спектр целевых продуктов, имеющих различные заместители при С-3 и С-5 атомах цикла. Кроме этого, следует также отметить легкость получения исходных предшественников A_4 -синтонов – непредельных нитроацеталей. Данные субстраты получают при двойном силилировании соответствующих вторичных нитросоединений. С этой точки зрения, предложенный нами подход можно рассматривать как альтернативу классической стратегии использования первичных нитросоединений как источников нитрилоксидов в реакции [3+2]-циклоприсоединения (метод Мукаймы), за тем исключением, что в данном случае в реакцию вступают их гомологи.

2. Взаимодействие нитроалкенов и сульфониевых илидов.

Описанная в предыдущем разделе методология, использующая реакции [4+1]-аннелирования нитроалкенов, зарекомендовала себя как эффективный подход для сборки изоксазолинового цикла. Однако, синтез предшественников нитроалкенов, имеющих два заместителя, довольно часто сталкивается с трудностями, связанными с высокой лабильностью соответствующих непредельных нитроацеталей. Таким образом, предложенный нами в первой части работы метод трудно применить для создания 3,4,5-тризамещенного изоксазолинового цикла. Данное ограничение можно обойти при переходе от нитроалкенов к их нитро аналогам. Полизамещенные нитроалкены представляют собой более стабильные соединения. Реакции [4+1]-аннелирования с участием данных A_4 - синтонов были известны ранее, однако не были систематически изучены. В свою очередь, данный подход может открыть удобный и легкий путь к тризамещенному изоксазолиновому скелету, который далее может быть использован в различных трансформациях, ведущих к полезным синтетическим полупродуктам.

Таким образом, главной задачей второго этапа диссертационной работы стала разработка методов [4+1]-аннелирования с участием нитроалкенов. Было показано, что взаимодействие арилзамещенных нитроалкенов **10** с сульфониевым илидом **11**, содержащим сложноэфирную группу, протекает гладко при комнатной температуре (Схема 4). При использовании арил-содержащих нитроалкенов была синтезирована серия изоксазолин N -оксидов **12**, несущих различные заместители при С-3 и С-4 положениях гетероцикла. Следует отметить, что на данном этапе не требовалось использовать колоночную хроматографию, и полученные продукты были выделены путем перекристаллизации. Высокий выход реакции, а также отсутствие побочных процессов, позволяет использовать реакцию [4+1]-аннелирования арилзамещенных нитроалкенов и стабилизированных сульфониевых илидов для генерирования

желаемых изоксазолин *N*-оксидов прямо в реакционной смеси без их выделения и очистки для их использования в дальнейших трансформациях.

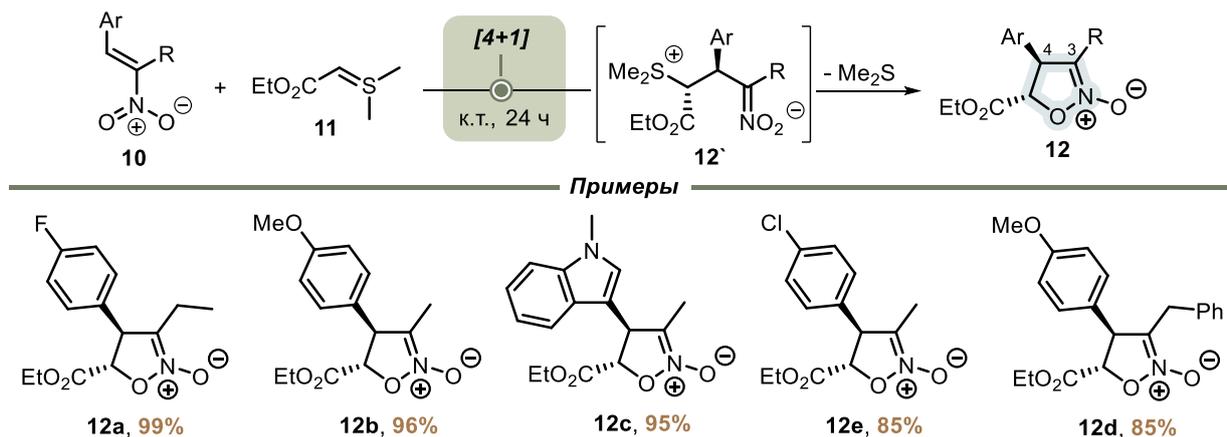


Схема 4. Синтез арил-замещенных изоксазолин *N*-оксидов **12**.

Для расширения круга возможных продуктов, логичным выглядел переход от арил- к алкилзамещенным нитроалкенам **15**. Однако, данные акцепторы Михаэля, в отличие от своих арил-содержащих аналогов, обладают пониженной стабильностью, легко полимеризуются, что в заметной степени осложняет с ними работу. Для обхода данного недостатка нами был разработан метод, который не требовал выделения этих интермедиатов в чистом виде (Схема 5). Предложенный подход основывался на использовании нитроспиртов **13** как предшественников высокореакционных алкильных нитроалкенов **15**. В данном случае, нитроспирты **13** превращались в соответствующие мезилаты **14** и подвергались элиминированию MsOH действием TMG *in situ*.

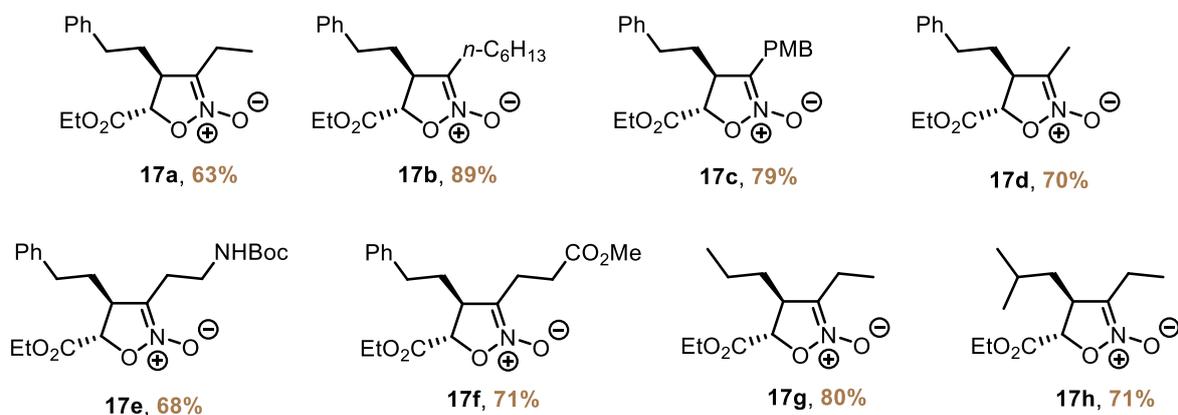
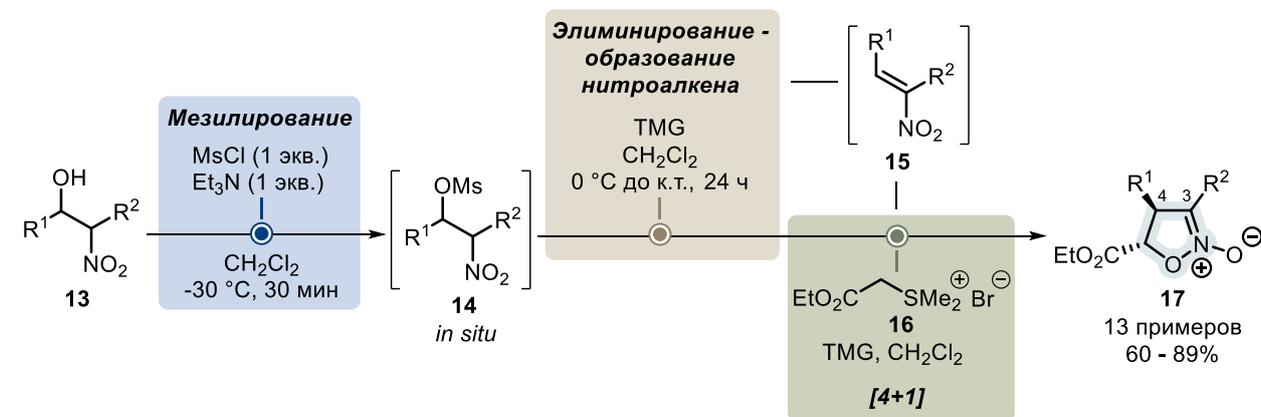


Схема 5. Синтез алкил-замещенных изоксазолин *N*-оксидов **17**.

При этом, происходил перехват акцепторов Михаэля **15** сульфониевым илидом, генерируемым непосредственно в реакционной среде из соли **16**. Таким образом, исходя из нитроспиртов **13** была синтезирована серия 4-алкилзамещенных изоксазолин *N*-оксидов **17**. Все продукты были получены с хорошими и высокими выходами в виде единственного 4,5-*транс* диастереомера. Данные соединения имели широкий круг заместителей при С-3 и С-4, в частности *N*-оксиды **17e** и **17f** защищенную аминную и сложноэфирную функциональные группы. Следует подчеркнуть высокую эффективность предложенного процесса. При детальном рассмотрении становится понятно, что он состоит из 3 синтетических стадий: мезилирование, генерирование нитроалкена и [4+1]-аннелирование. При этом, все они протекают *one pot* и не требуют выделения промежуточных продуктов. Несмотря на несколько последовательных стадий, суммарные выходы *N*-оксидов исходя из спиртов **13** варьировались в диапазоне 60 – 90%.

Еще одним способом увеличения разнообразия получаемых продуктов является варьирование заместителя в 5-ом положении гетероцикла. Для этой цели стабилизированный сульфониевый илид **11** был заменен на арил-содержащие аналоги **19** (Схема 6). Эти нестабилизированные сульфониевые илиды нельзя выделить в чистом виде ввиду их высокой основности и, соответственно, низкой стабильности. По этой причине, генерирование илидной частицы происходило *in situ* исходя из солей **18**. С использованием 50%-ного водного раствора NaOH в качестве основания в бифазной среде CH₂Cl₂/H₂O была получена серия изоксазолин *N*-оксидов **20**, содержащих два ароматических заместителя в 4-ом и 5-ом положениях гетероцикла. Соединения **20** были выделены в виде смеси диастереомеров, легко разделяющихся путем колоночной хроматографии, с преобладанием 4,5-*транс* изомера.

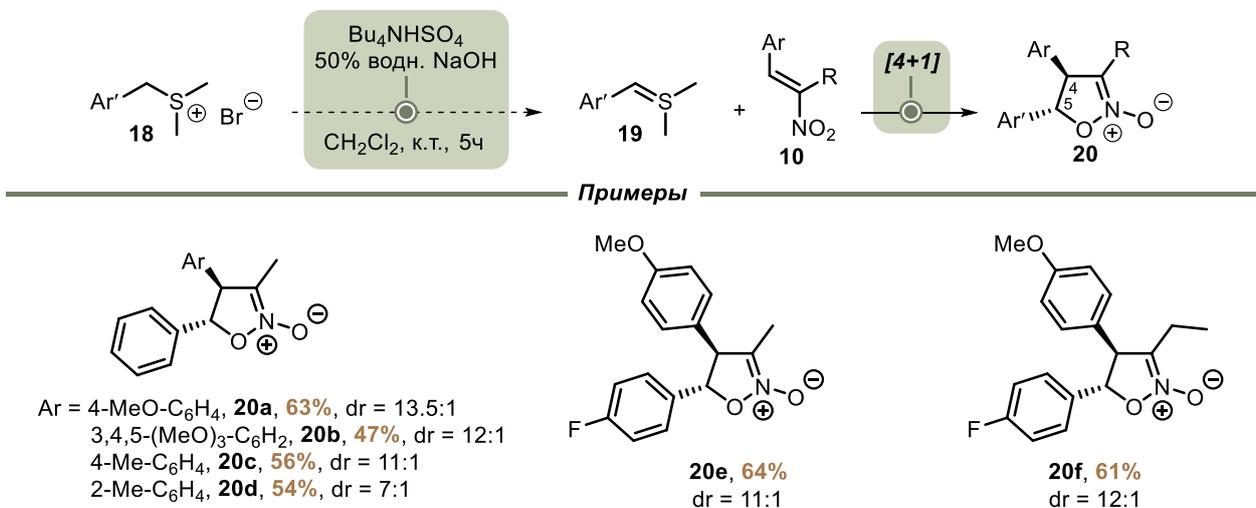


Схема 6. Синтез 4,5-диарил-замещенных изоксазолин *N*-оксидов **20**. dr = 4,5-*транс*/4,5-*цис*

С целью получить 5-незамещенный изоксазолин *N*-оксид в реакцию аннелирования с нитроалкеном **10b** был введен илид Кори (Схема 7). В данном случае целевой продукт **21** был выделен с выходом 76%.

Кроме этого, при помощи квантово-механических расчетов был исследован механизм реакции [4+1]-аннелирования. Было показано, что исключительная 4,5-*транс* диастереоселективность достигается благодаря кинетическому контролю на завершающей стадии замыкания *N*-оксидного цикла.

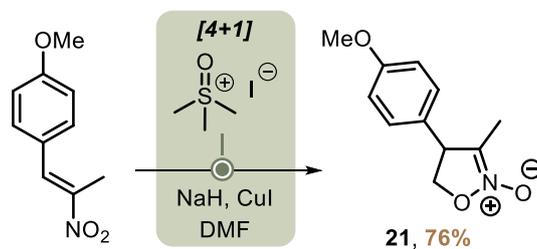


Схема 7. Синтез изоксазолин *N*-оксида с илидом Кори.

3. Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления изоксазолин *N*-оксидов в синтезе альделей.

Следующим этапом диссертационной работы стала разработка методов трансформаций полученных изоксазолин *N*-оксидов в ценные синтетические интермедиаты. До наших работ химия данных соединений в основном ограничивалась реакциями циклоприсоединения и исчерпывающего восстановления гетероцикла до amino-производных. В рамках данной диссертации мы впервые осуществили в них расщепление связи N-O гетероциклического фрагмента с образованием полизамещенных гидроксикетонов **H** (Схема 8). Предложенный нами процесс можно рассматривать как альтернативу классической альдольной реакции. Получаемые при этом альдоли являются формальными продуктами альдольной реакции с несимметрично замещенными кетонами. Как известно, получение таких продуктов осложнено низкой региоселективностью, связанной с наличием двух метиленовых групп одинаково склонных к енолизации. Наш подход избавлен от таких ограничений, так как региохимия процесса определяется выбором нитроалкена. Еще одним большим преимуществом предложенной нами стратегии является высокая степень диастереоселективности [4+1]-аннелирования, которая позволяет получать желаемые альдоли в виде единственного стереоизомера, что также является проблемой в классической альдольной реакции. В предложенной нами стратегии электрофильный нитроалкен **D** является формальной заменой метиленовой компоненты **L**. В свою очередь, сульфониевый илид **B**, обладающий нуклеофильными свойствами, является эквивалентом электрофильной карбонильной компоненты, а именно, этилглиоксала **M**. Таким образом, в предлагаемом подходе достигается смена полярности синтонов при сборке альдольного фрагмента.

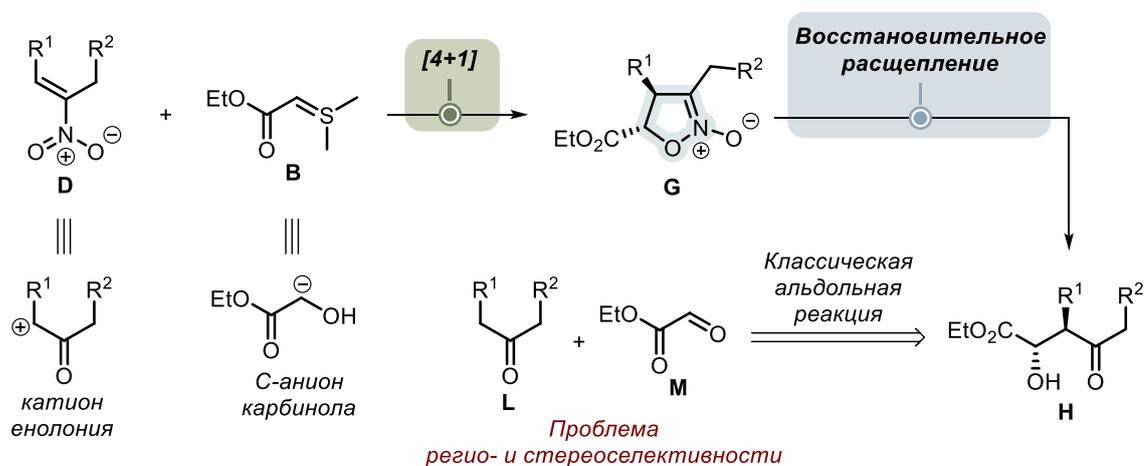
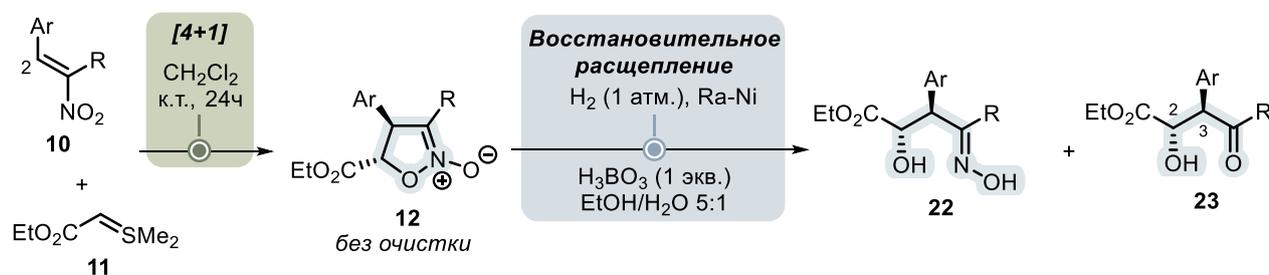
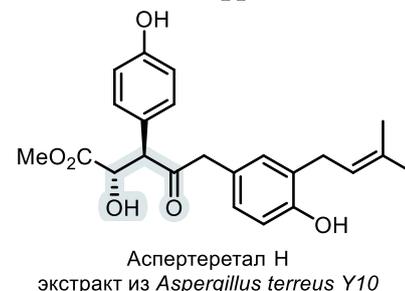


Схема 8. Последовательность [4+1]-аннелирования/восстановительного расщепления.

В ходе оптимизационных исследований было выяснено, что наилучшими условиями является каталитическое гидрирование на никеле Ранея при атмосферном давлении водорода и комнатной температуре в среде водного этанола. Также было показано, что наличие 1

эквивалента борной кислоты критично для связывания выделяющегося аммиака в ходе гидролиза оксимного интермедиата **22**. Имея на руках оптимальную методику, нами была исследована субстратная специфичность процесса (Схема 9). Как и ранее, генерирование промежуточных изоксазолин *N*-оксидов **12** было осуществлено путем реакции нитроалкенов **10** и стабилизированного сульфониевого илида **11** в течение 24 часов. Получающиеся при этом интермедиаты **12** требовали лишь упаривания и перерастворения в водном этаноле для заключительной стадии каталитического гидрирования. Так, в реакцию [4+1]-аннелирования были вовлечены нитроалкены, имеющие различные ароматические заместители при С-2 атоме. Кроме этого, были получены продукты **23f** и **23g**, имеющие гетероциклические фрагменты. Использование бензил-замещенного нитроалкена давало на выходе альдоль **23i**, который практически невозможно получить путем классической альдольной реакции ввиду наличия в соответствующих кетонах двух метиленовых групп одинаково склонных к енолизации. Кроме этого, данный продукт имеет схожее структурное ядро с Аспертеретал Н – экстрактом из культур *Aspergillus terreus* Y10.



Примеры

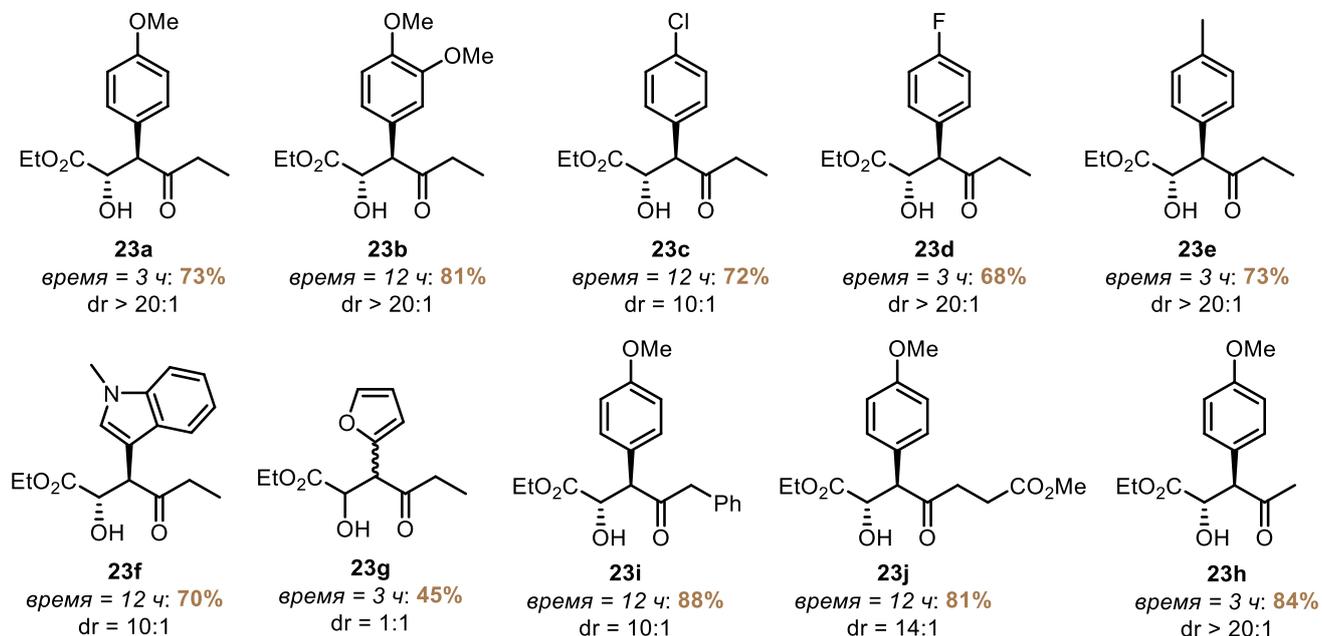


Схема 9. Синтез арил-содержащих β-гидроксикетонов **23**. dr = 2,3-анти/2,3-син.

Так же разработанный метод позволил получить альдоль **23j**, имеющий сложноэфирную функциональную группу. Синтез гидроксикетонов **23a**, **23d**, **23e**, **23g** и **23h** протекал за 3 часа без эпимеризации стереоцентра при С-3 атоме углерода. Исключение составил фуран-содержащий продукт **23g**, который был выделен в виде эквимольной смеси диастереомеров. В свою очередь, синтез остальных продуктов потребовал продолжительного времени

гидрирования (12 часов). Получение данных альдолей также было сопряжено с незначительной эпимеризацией (dr от 20:1 до 10:1).

Для расширения круга получаемых гидроксикетонов логичным решением выглядит переход к 4-алкилзамещенным изоксазолин *N*-оксидам **17**, которые были получены исходя из нитроспиртов **13** (Схема 5). Данные субстраты были конвертированы в целевые гидроксикетоны **24** путем каталитического гидрирования (Схема 10). Отсутствие объемных арильных групп позволило проводить реакцию в течение 3 часов, при этом продукты были выделены со средними выходами. Непродолжительное время реакции также привело к отсутствию эпимеризации у α -атома. Следует отметить интересный характер замещения полученных гидроксикетонов. Данные соединения являются продуктами формальной альдольной реакции между этилглиоксалатом и несимметричными диалкилкетонами. Разница в способности метиленовых групп к енолизации у данных соединений сведена к минимуму, вследствие чего полученные гидроксикарбонильные соединения практически невозможно получить с использованием классических методов альдольной реакции.

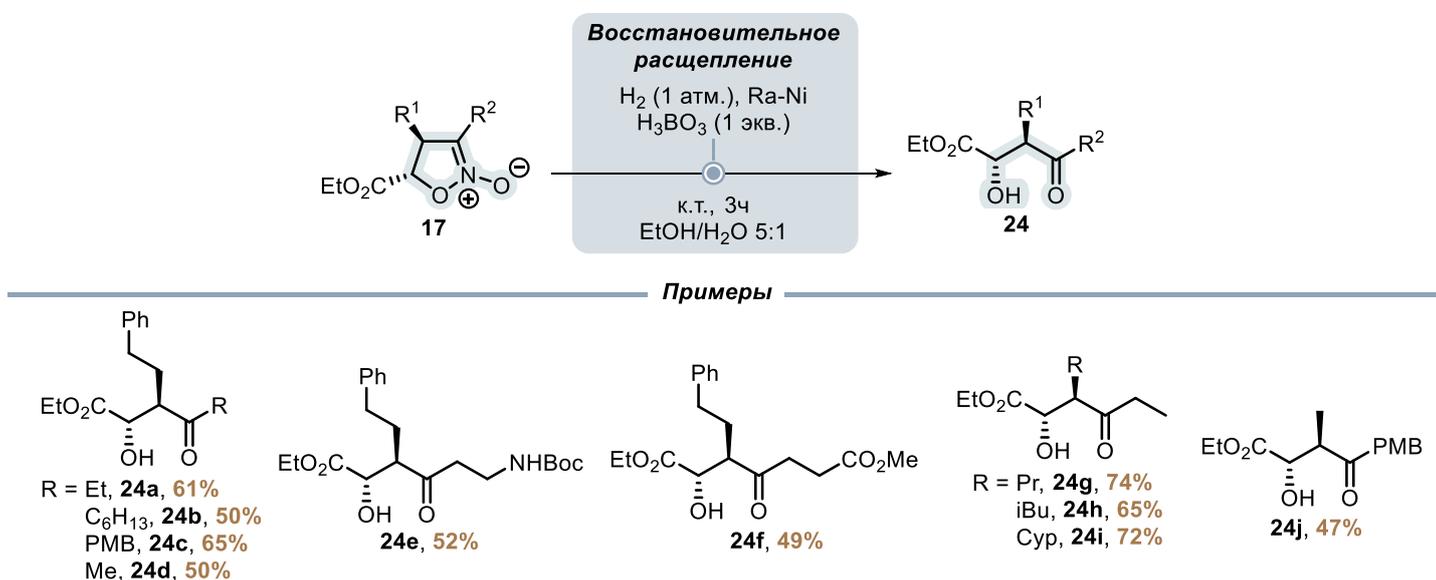


Схема 10. Синтез алкил-содержащих β -гидроксикетонов **24**.

В классической альдольной реакции важным преимуществом является возможность селективного генерирования кинетических и термодинамических енолятов и получения изомерных альдолей. В предложенном нами методе данная дивергентность синтеза может достигаться выбором исходного нитроалкена (Схема 11). Так, исходя из нитроалкена **10a** получен альдоль **23a** – продукт формального присоединения термодинамического енолята этил(4-метоксибензил)кетона **25** к этилглиоксалату.

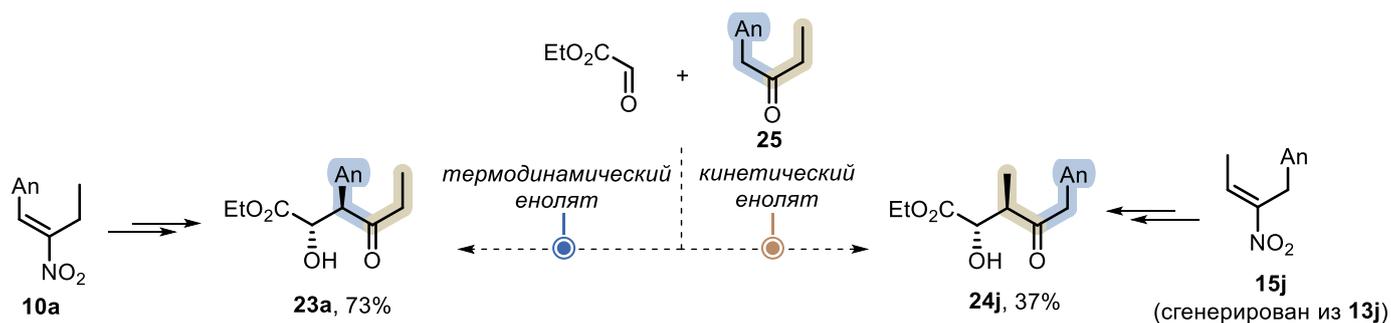


Схема 11. Дивергентный синтез β -гидроксикетонов. An = 4-MeO-C₆H₄

В свою очередь, при использовании нитроалкена **15j**, сгенерированного из соответствующего нитроспирта **13j**, был получен изомерный гидроксикетон **24j**. Данное соединение формально является результатом реакции кинетического енолята этил(4-метоксибензил)кетона **25**. Следует также отметить, что оба продукта были выделены в виде единственного диастереомера.

Дальнейшим этапом стало варьирование заместителя при С-5 атоме исходных изоксазолин N-оксидов (Схема 12). Для данной цели субстрат **21**, полученный из илида Кори, был подвергнут восстановительному расщеплению, что привело к альдолу **26** с хорошим выходом 61%. Следует отметить, что аддукты карбонильных соединений с формальдегидом, которым является продукт **26**, трудно получить селективно путем классической альдольной реакции ввиду высокой реакционной способности формальдегида и как, как следствие, протеканию побочных процессов поликонденсации и двойного присоединения. При использовании N-оксида **20f**, имеющего в своей структуре два ароматических заместителя при С-4 и С-5, со средним выходом был получен продукт **27** – результат формальной альдольной реакции с 4-фторбензальдегидом. Следует отметить, что в рассматриваемом случае также были выделены кетон **25** и 4-фторбензиловый спирт **28** (выход – 11% и 10% соответственно). Два данных продукта свидетельствуют о протекании побочной ретро альдольной реакции.

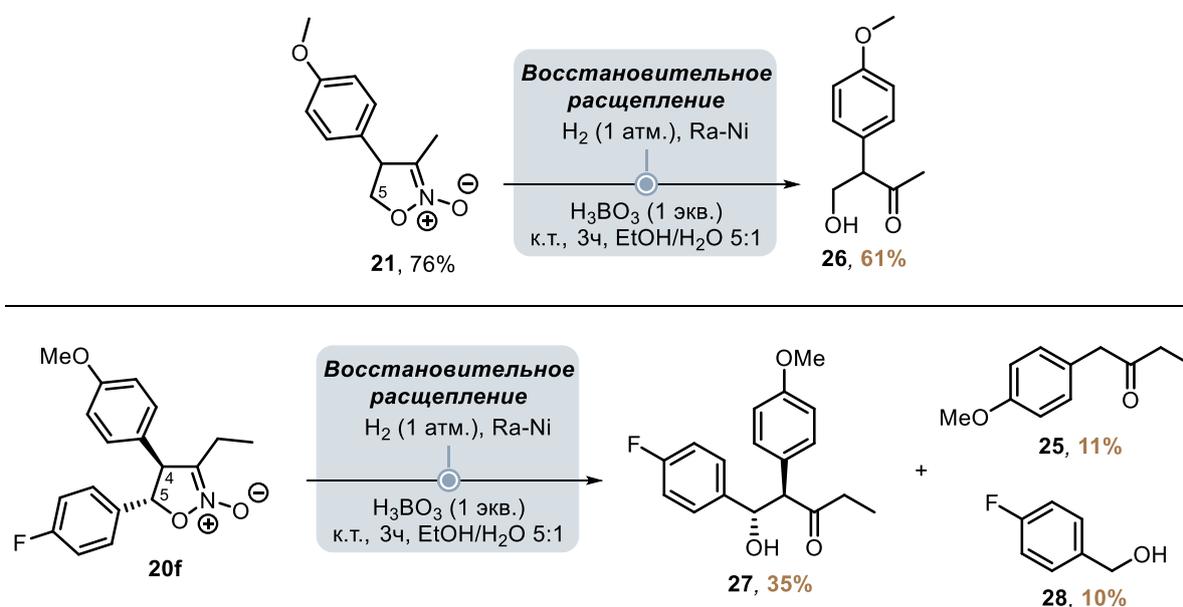


Схема 12. Восстановительное расщепление изоксазолин N-оксидов с различными заместителями при С-5 атоме.

Как говорилось ранее, гидроксикетоны являются удобными интермедиатами в органическом синтезе. С целью продемонстрировать синтетическую ценность полученных альделей были проведены различные синтетические трансформации (Схема 13). В первую очередь, действием триацетоксиборгидрида натрия гидроксикетон **23a** был восстановлен до диола **29**. Следует отметить, что данная реакция протекала диастереоселективно с образованием единственного 2,4-*транс* изомера. Для подтверждения относительной конфигурации, диол **29** был превращен в циклический ацеталь **30** действием 2-метоксипропена в присутствии каталитических количеств TsOH. Кроме этого, диол **29** также был конвертирован в кислых условиях в пятичленный лактон **31** с хорошим выходом. Действие алюмогидридом лития на диол приводило к образованию триола **32** с хорошим выходом.

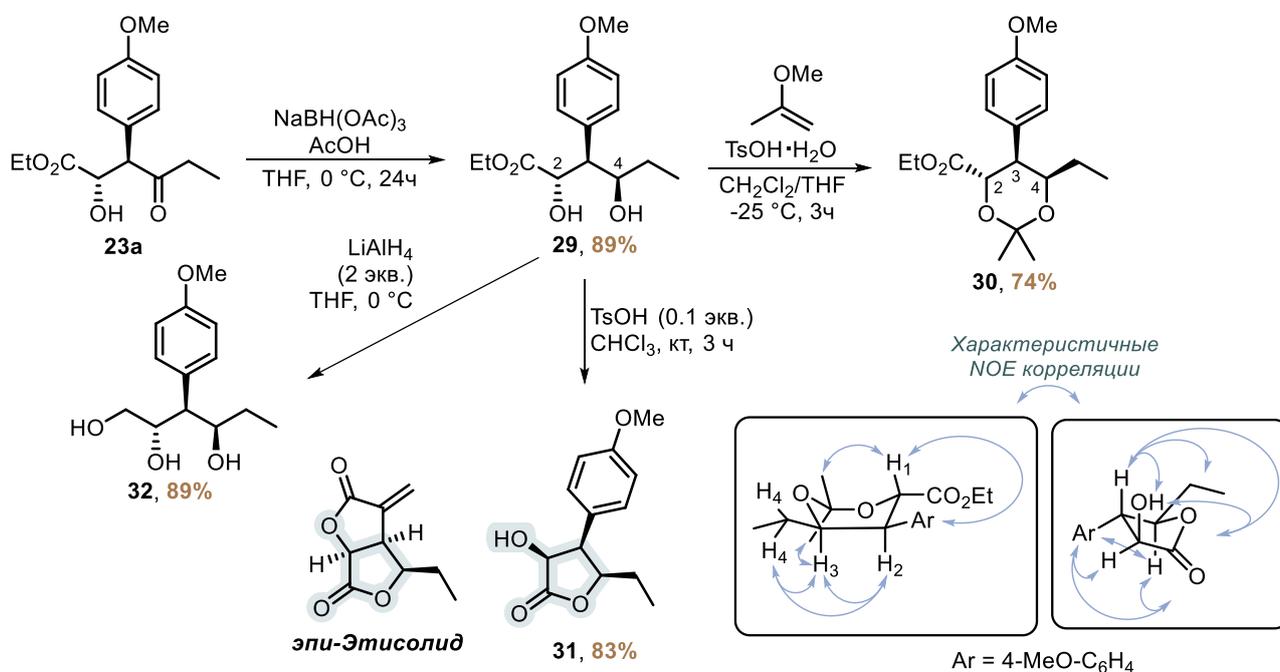


Схема 13. Синтетические трансформации β-гидроксикетонов **23**.

Таким образом, разработанная нами двухстадийная методология включающая [4+1]-аннелирования нитроалкенов и последующее восстановительное расщепление изоксазолин *N*-оксидов является удобной альтернативой классической альдольной реакции. Благодаря данной стратегии открывается достаточно легкий путь к альдолям, имеющим сложный характер замещения и труднодоступным с использованием классических реакций. Существенными преимуществами разработанного нами метода, несомненно, является доступность исходных соединений, а также высокая стереоселективность реакции аннелирования. Кроме этого, каталитическое гидрирование при атмосферном давлении водорода избавляет от необходимости использования автоклавного оборудования для реакций под высоким давлением.

4. Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/ацилирования в синтезе полизамещенных изоксазолинов и гидроксикетонов.

Присутствие *N*-оксидного структурного фрагмента открывает намного бóльшие синтетические возможности помимо восстановительного расщепления цикла. Так, другим направлением его использования является реализация С-Н функционализации боковой метильной группы с одновременным восстановлением *N*-оксидного фрагмента в условиях реакции Беккельхейде (Схема 14). Получающиеся в таком случае изоксазолины **I**, несущие функциональную ацилокси-группу, являются удобными предшественниками гидроксикетонов **K**. При этом, в отличие от восстановительного расщепления изоксазолин *N*-оксидов **G**, описанного в предыдущей главе, целевые продукты **K** будут содержать две гидроксильные группы в α' и β-положениях. Таким образом, реализация данной С-Н функционализации является следующим шагом на пути увеличения молекулярной сложности при сборке альдольного фрагмента с участием тандема [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления.

В рамках диссертационной работы данный тандем был отработан нами на примере изоксазолин *N*-оксида **12b** (Схема 15). С-Н функционализация была осуществлена путем ацилирования субстрата **12b** избыточным количеством пивалоилхлорида (2 эквивалента) в присутствии триэтиламина (3 эквивалента) как основания.

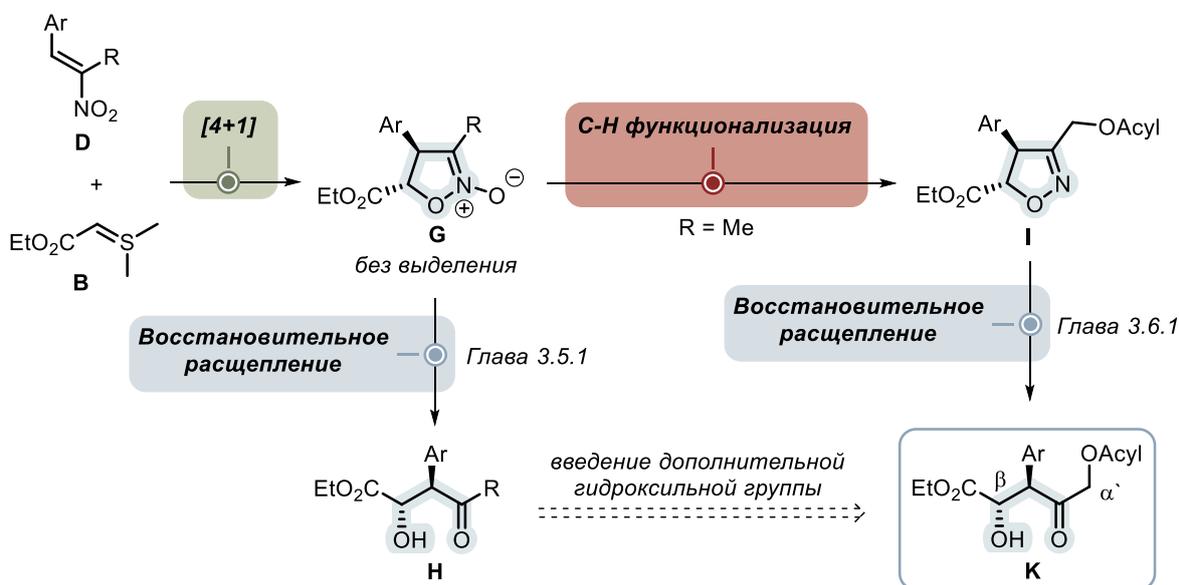


Схема 14. Последовательность [4+1]-аннелирования/С-Н функционализации и восстановительного расщепления.

В ходе данной трансформации получающийся катионный интермедиат **33** подвергался депротонированию с образованием ацилоксиенамина **34**, который далее претерпевал [3,3]-сигматропную перегруппировку, давая на выходе целевой изоксазолин **35a**. Реакция проводилась в течение 72 часов, а целевой продукт **35a** был выделен с высоким выходом 92%. Следует отметить, что процесс ацилирования/перегруппировки, подобно реакции [4+1]-аннелирования, протекал без образования побочных продуктов с высокой эффективностью. Данный факт позволил использовать промежуточные изоксазолины **35** без дополнительной очистки на финальной стадии восстановительного расщепления связи N-O. Основываясь на имеющейся литературе и предыдущем опыте восстановления изоксазолин N-оксидов, для осуществления данного этапа мы выбрали каталитическое гидрирование на никеле Ранея. Суммируя вышеизложенное, разработанная нами синтетическая последовательность заключается в генерировании изоксазолин N-оксидов, их С-Н функционализации путем ацилирования и финальном восстановительном расщеплении посредством каталитического гидрирования.

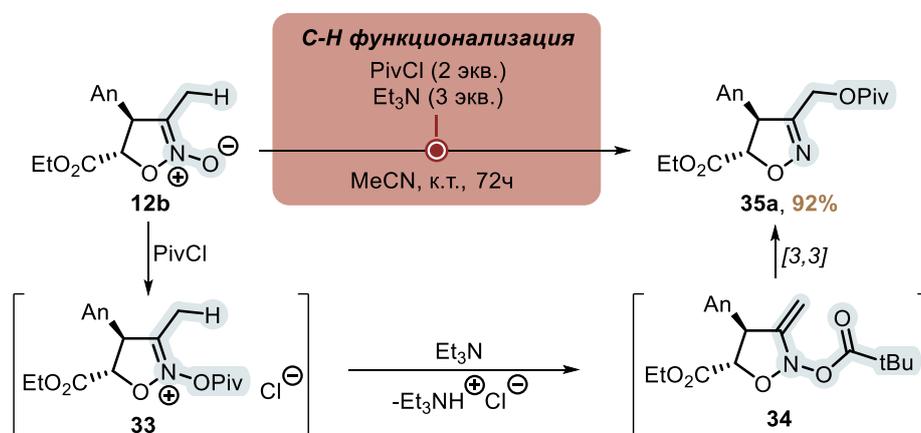
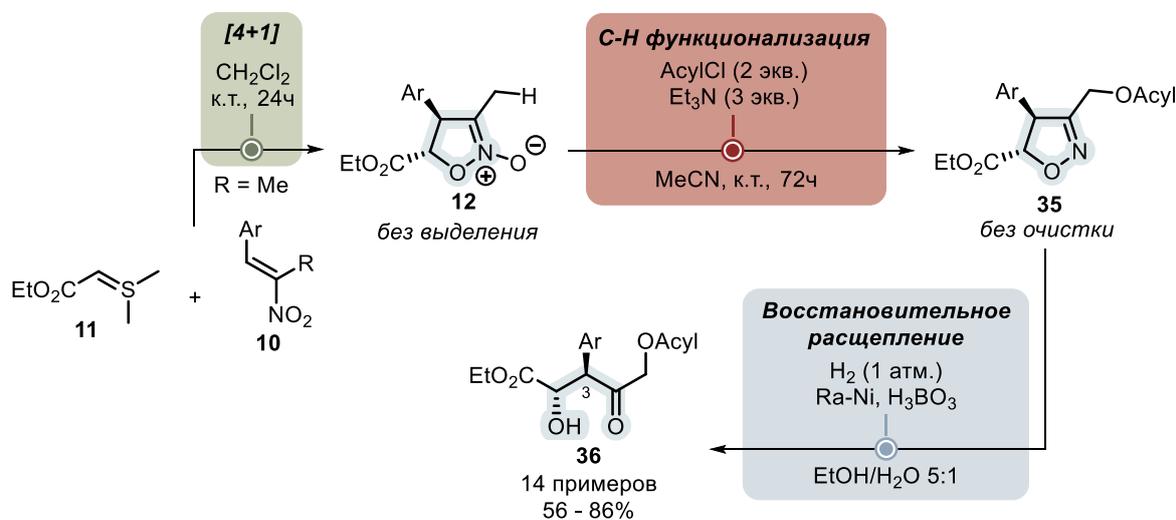


Схема 15. Перегруппировка Беккельхайде. An = 4-MeO-C₆H₄.

С использованием разработанного метода, мы синтезировали широкий круг полигидроксилированных кетонов **36** (Схема 16). Полученные таким образом продукты имели широкий спектр ароматических заместителей при С-3 атоме углерода, несущих различные

группы. Также был получен продукт **36g**, имеющий гетероциклический индольный фрагмент. Кроме пивалоил хлорида на стадии ацилирования могут быть задействованы и другие ацилирующие агенты. Так, продукт **36h** имел бензоилокси-группу в 5-ом положении цепи. Все полученные соединения были выделены с хорошими выходами. При этом, в ходе всех превращений не наблюдалось эпимеризации стереоцентров и продукты были выделены в виде единственного диастереомера. Следует также отметить высокую эффективность предложенной трехстадийной последовательности – интермедиаты **12** и **35** не требовали какой-либо очистки и были напрямую использованы на дальнейших стадиях. Полученные нами продукты имели весьма сложный характер замещения. Данные гидроксикетоны являются результатом формальной альдольной реакции между этилглиоксалатом и (бензил)ацилоксиметилкетонами. Прямое же получение данных соединений с использованием классической альдольной реакции затруднено ввиду наличия двух α -метиленовых групп в молекуле кетона, которые сложно дифференцировать на стадии енолизации.



Избранные примеры

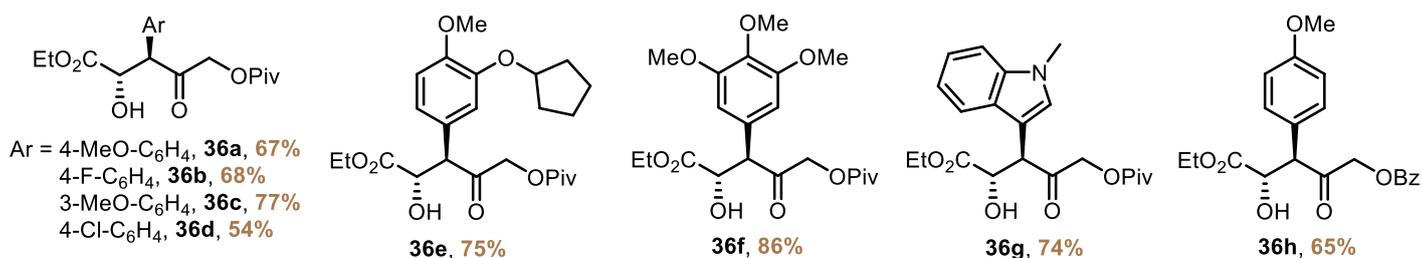


Схема 16. Синтез арил-содержащих дигидроксикетонов **36**.

С целью расширения области применения разрабатываемой методологии она была распространена на 4-алкилзамещенные изоксазолин *N*-оксиды **17**, полученные исходя из нитроспиртов **13** (см. Схему 5). Данные субстраты были превращены в целевые гидроксикетоны **38** путем последовательности C-H функционализации и восстановительного расщепления (Схема 17). Как и ранее, целевые продукты были выделены с хорошими выходами в виде единственного диастереомера.

Для варьирования заместителя в 5-ом положении цикла исходных изоксазолин *N*-оксидов было решено использовать субстраты **20**, имеющие дополнительный арильный фрагмент (Схема 18). Данные *N*-оксиды легко доступны из соответствующих нитроалкенов **10** и арил-содержащих сульфониевых илидов **19** (см. Схему 6).

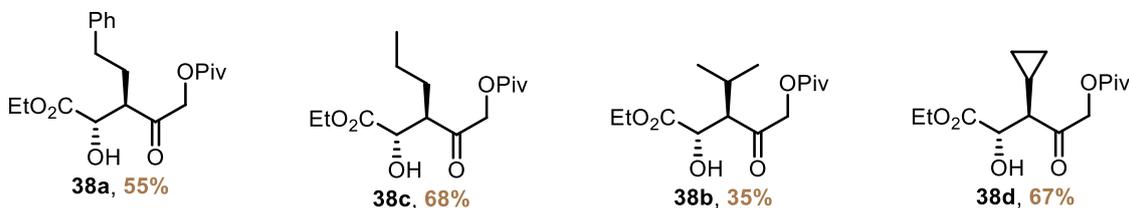
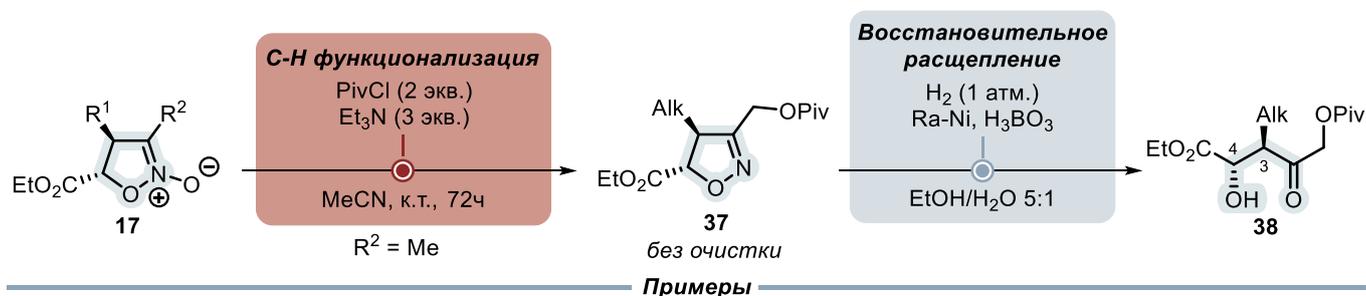


Схема 17. Синтез алкил-содержащих дигидроксикетонов **38**.

В таком случае, альдольные продукты **40** будут представлять собой результат формальной реакции замещенных бензальдегидов и несимметричных кетонов. Используя разработанную методологию, исходя из 4,5-диарил-замещенных изоксазолин *N*-оксидов **20**, была синтезирована серия гидроксикетонов **40**, содержащих два ароматических заместителя. Исходные 4,5-*транс* замещенные субстраты сначала вступали в процесс С-Н функционализации, в ходе которой образовывались ацилоксиметилизоксазолины **39**. Данные интермедиаты далее без дополнительной очистки были использованы на стадии восстановительного расщепления изоксазолинового цикла, которая приводила к целевым альдолям **40**. Все продукты были выделены с хорошими выходами в виде единственного 3,4-*анти* диастереомера. Как и в предыдущем случае, соединения **40** труднодоступны с использованием классического подхода.

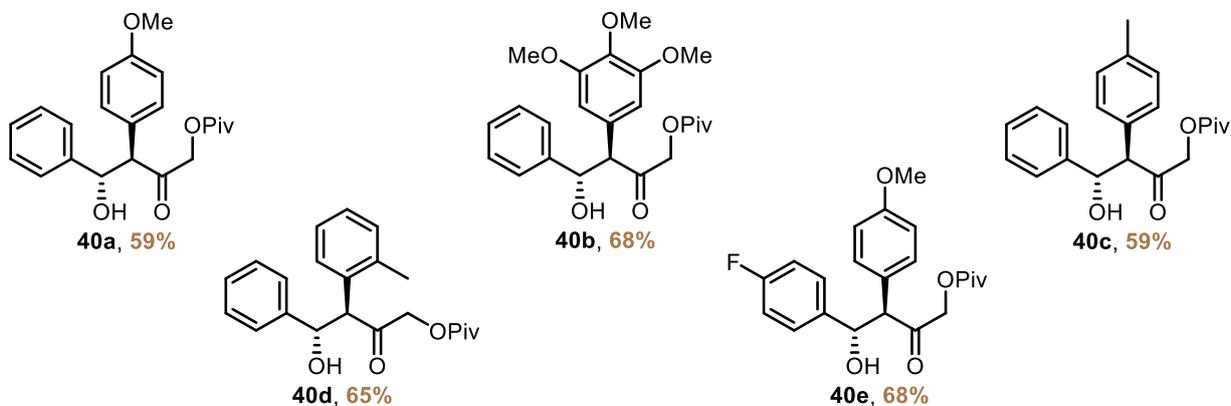
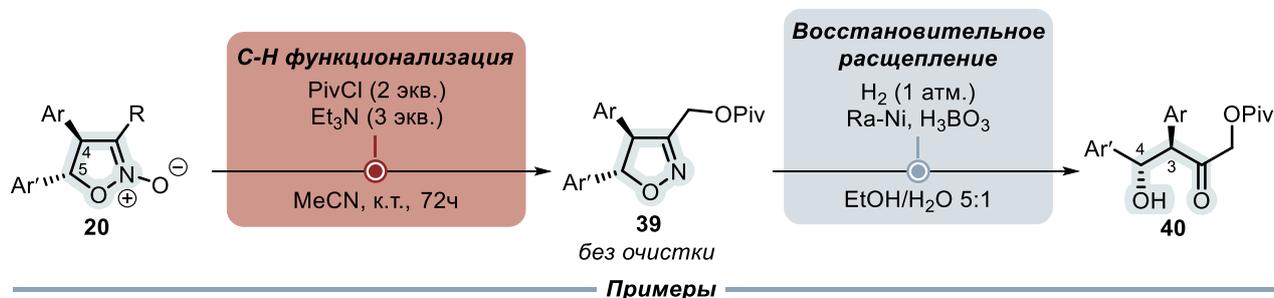


Схема 18. Синтез 3,4-диарил-содержащих дигидроксикетонов **40**.

Как говорилось ранее, гидроксикетоны являются популярными строительными блоками в синтезе природных и биологически активных соединений. Кроме этого, они часто

используются как предшественники 1,3-диолюв. Для демонстрации синтетического потенциала полученных продуктов, нами были осуществлены различные их трансформации (Схема 20). Так, под действием системы $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}$ или катехолборана альдоль **36a** был превращен в эфир триола **41**. Данные реакции протекали с высоким выходом и приводили к единственному 2,4-*анти* диастереомеру. Для подтверждения относительной конфигурации стереоцентров в полученном продукте, он был конвертирован в циклический ацеталь **42** действием 2-метоксипропена в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты. При анализе 2D NOESY ЯМР спектра были обнаружены характеристичные взаимодействия, которые подтверждают, что продукт **42** имеет 2,3-*транс* и 3,4-*цис* конфигурацию. Таким образом, исходная конфигурация заместителей в молекуле изоксазолин *N*-оксида была перенесена на дальнейшие продукты без изменения.

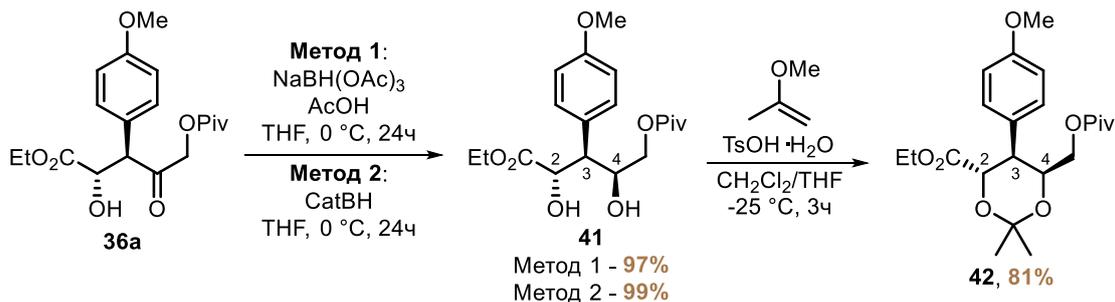


Схема 20. Диастереоселективное восстановление дигидроксикетона **36a**.

Диастереселективному восстановлению также был подвергнут альдоль **40e**, содержащий два арильных заместителя (Схема 21), в результате чего был получен соответствующий триол **43** с выходом 87%. Продукт **43** был превращен в тетрагидрофуран **45** с использованием двухстадийной последовательности гидролиза сложного эфира и внутримолекулярного нуклеофильного замещения первичного тозилата.

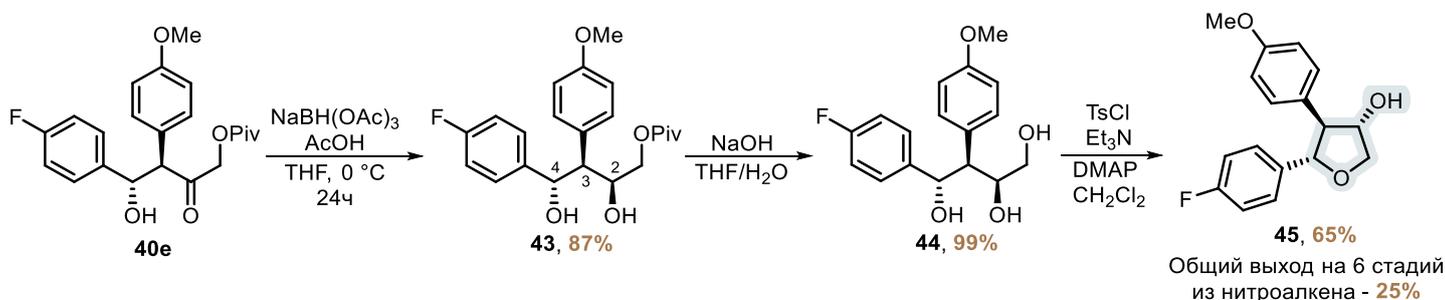


Схема 21. Синтетические трансформации дигидроксикетонов **40**.

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что предложенная стратегия синтеза альдолей, основанная на тандеме реакции [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и каталитического гидрирования полученных изоксазолинов представляется удобной и эффективной альтернативой классической альдольной реакции. Использование данного подхода позволяет диастереоселективно получать полигидроксилированные карбонильные соединения со сложным характером замещения, которые, в большинстве случаев, труднодоступны с использованием классических методов.

5. Разработка метода синтеза тризамещенных изоксазолинов путем [4+1]-аннелирования нитроалкенов.

Другим способом C-H функционализации изоксазолинов *N*-оксидов **12**, полученных путем [4+1]-аннелирования нитроалкенов **10** и стабилизированных сульфониевых илидов **11**, является реакция нуклеофильного галогенирования их α -положения. Для этого было осуществлено силилирование с образованием промежуточных силилокси-енаминов **46** (Схема 22). Дальнейшая обработка бромидом цинка запускает реакцию S_N' замещения (**47**), в ходе которой разрывается слабая экзоциклическая связь N-O, что приводит к целевым бромметилзамещенным продуктам **48**. Как было сказано ранее, первая стадия данного тандема, а именно [4+1]-аннелирование нитроалкена и сульфониевого илида, содержащего сложноэфирную группу, протекала количественно без побочных продуктов. Вследствие этого, промежуточный *N*-оксид **12** не требовал дополнительной очистки и мог быть сразу использован в следующей реакции. Таким образом, за две синтетические стадии, с использованием только одной стадии очистки путем колоночной хроматографии, нитроалкены были конвертированы в целевые продукты **48**. В соответствии с данной стратегией, нами была синтезирована серия изоксазолинов **48**. Полученные продукты были выделены с хорошими выходами в виде единственного 4,5-*транс* диастереомера и имели различные арильные заместители при C-4 атоме углерода гетероцикла. Синтез продуктов **48a** и **48c** был осуществлен на мультиграммовые количества без заметного падения выхода. С целью увеличения разнообразия получаемых изоксазолиновых продуктов в реакцию C-H функционализации также были вовлечены *N*-оксиды **21** и **17d**.

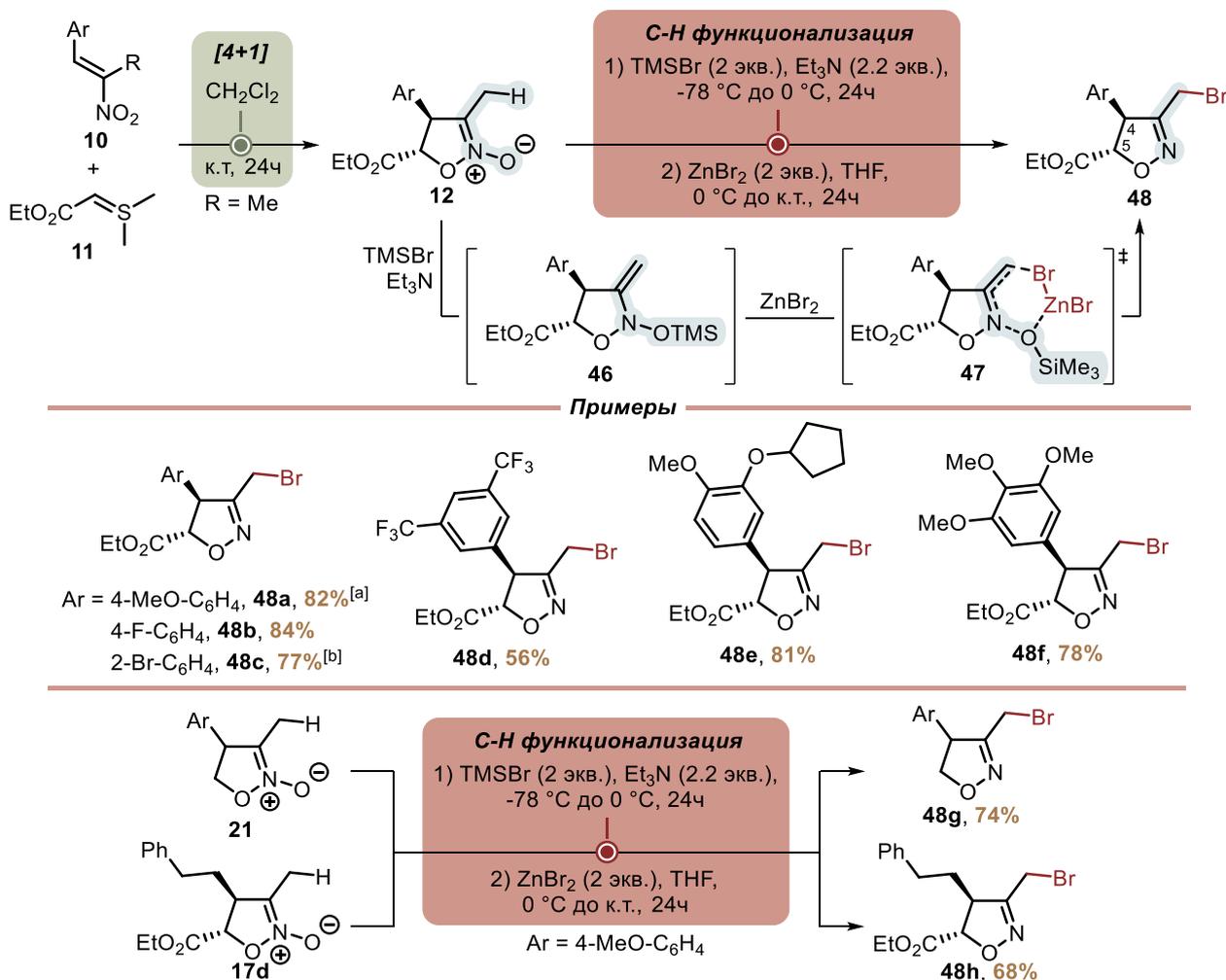


Схема 22. Синтез бромметилизоксазолинов **48**. [a] – получено 6.2 г; [b] – получено 6.0 г.

Полученные бромметил-замещенные изоксазолины **48** являются удобными субстратами для дальнейшей функционализации. Для создания новых связей С-С наиболее распространены реакции кросс-сочетания. Для этой цели нами была выбрана палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре с арил-бороновыми кислотами. Следует отметить, что бромиды такого типа являются нетривиальными субстратами для реакций кросс-сочетаний и подобные превращения скудно представлены в литературе.

В ходе оптимизационных исследований нами было найдено, что наиболее эффективной каталитической системой является смесь Pd(OAc)₂ (5 мол. %) и фосфинового лиганда JohnPhos (10 мол. %). Реакция кросс-сочетания протекала при нагревании в среде ТГФ в присутствии 5 эквивалентов карбоната калия и 5 эквивалентов воды. С использованием оптимизированных условий нами была синтезирована серия тризамещенных изоксазолинов **50**. В реакцию с модельным бромидом **48a** были вовлечены различные арилзамещенные бороновые кислоты **49** (Схема 23). При этом, целевые изоксазолины, содержащие бензильный заместитель при С-3 положении гетероцикла были выделены с высокими и средними выходами. Наиболее эффективно реакция кросс-сочетания протекала с бороновыми кислотами, имеющими донорные заместители в ароматическом цикле (продукты **50a** – **50c**, **50e**, **50h**). В то время как акцепторные заместители приводили к более низким выходам (продукт **50e**). Процесс кросс-сочетания также хорошо протекал с бороновыми кислотами, несущими гетероциклический фрагмент индола (продукт **50g**) и тиафена (продукт **50h**). Следует отметить, что в ходе реакции кросс-сочетания не было зафиксировано эпимеризации стереоцентров, и все продукты были выделены в виде единственного 4,5-*транс* диастереомера.

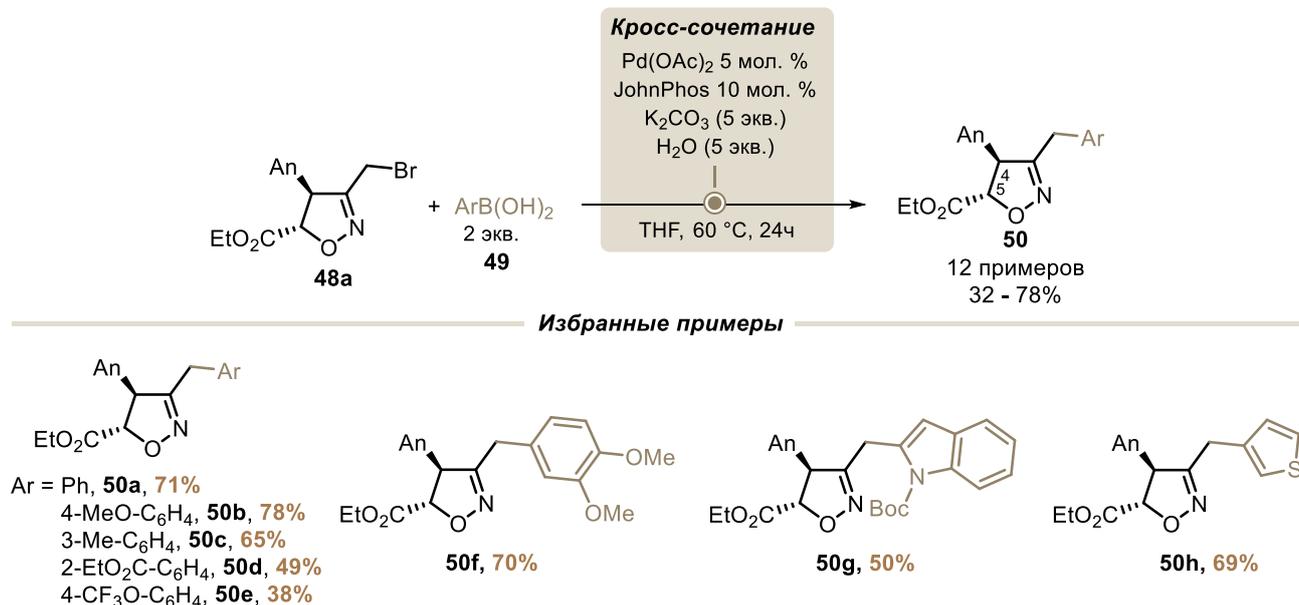


Схема 23. Синтез тризамещенных изоксазолинов. An = 4-MeO-C₆H₄

На следующем этапе была синтезирована серия тризамещенных изоксазолинов с использованием 4-метоксифенилбороновой кислоты **49b** в качестве модельного нуклеофильного компонента (Схема 24). В реакцию были введены различные бромиды **48**, содержащие арильные и алкильные заместители в 4-ом положении гетероцикла. Целевые бензил-замещенные изоксазолины при этом были выделены с хорошими и высокими выходами. Интересно, что субстрат **48c**, имеющий две связи С-Br для реакции кросс-сочетания (бромметильная группа при С3-атоме и атом брома в ароматическом заместителе) удалось ввести в процесс моно- и ди-сочетания селективным образом. Так, в стандартных условиях с

двумя эквивалентами бороновой кислоты был получен изоксазолин **50m**. В то же время, реакция с избыточным количеством кислоты **49b** (три эквивалента) в течение 48 часов приводила к продукту двойного сочетания **50n**. Таким образом, можно заключить, что атом брома при sp^3 атоме углерода является более активным на стадии окислительного присоединения, что открывает путь к ортогональной функционализации подобных субстратов. Как и ранее, в ходе процесса кросс-сочетания не наблюдалось эимеризации, и исходная относительная конфигурация сохранялась в продуктах реакции. Исключение составил изоксазолин **50l**, который был выделен в виде смеси диастереомеров с соотношением 3.3:1. Данный факт может быть объяснен наличием акцепторного 3,5-бис(трифторметил)фенильного заместителя, который приводит к повышенной кислотности при С-4 атоме углерода.

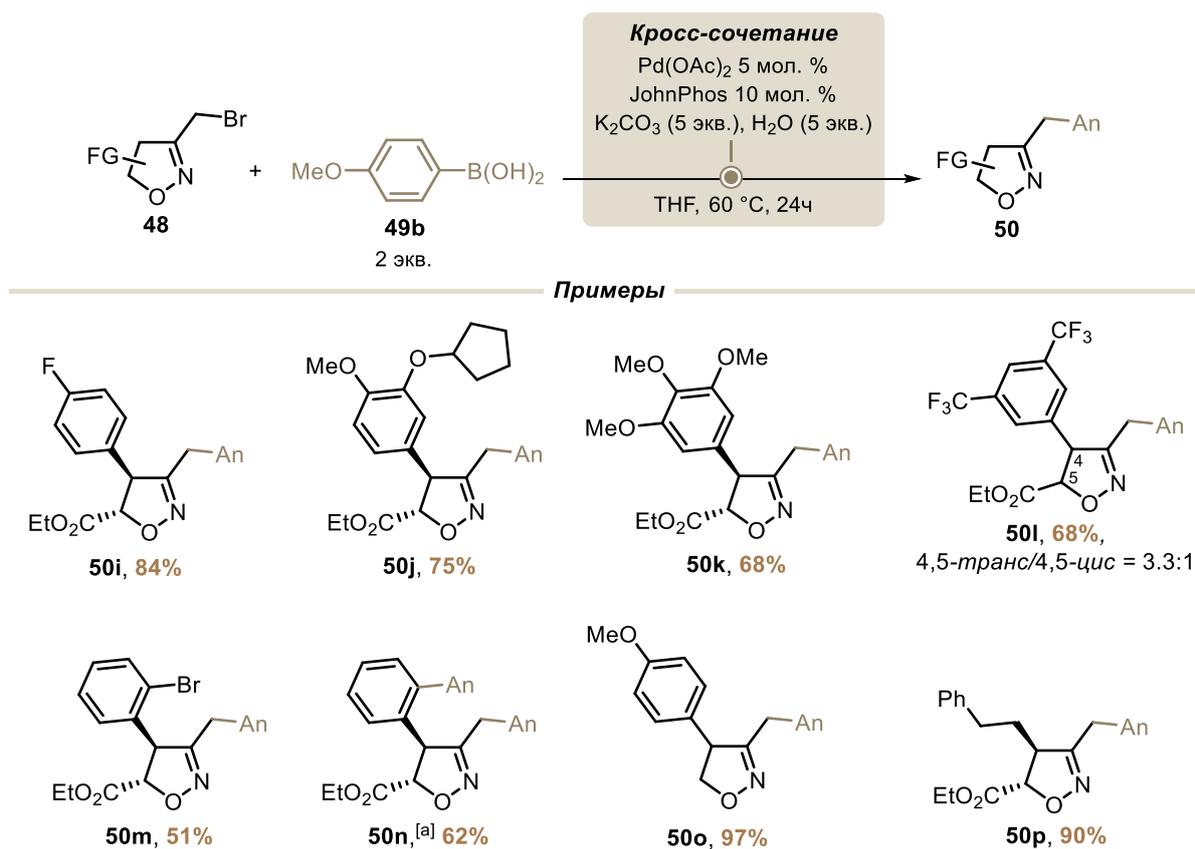


Схема 24. Синтез тризамещенных изоксазолинов **50**. An = 4-MeO-C₆H₄; [a] – 3 экв. AnB(OH)₂.

С целью продемонстрировать синтетический потенциал полученных продуктов, нами были реализованы различные протоколы восстановительного расщепления изоксазолинового цикла (Схема 25, Часть А). Каталитическое гидрирование на никеле Ранея в присутствии борной кислоты в водном этаноле приводило к разрыву связи N-O и давало на выходе полизамещенный гидроксикетон **23i**. Следует отметить, что данный альдоль также был нами получен при каталитическом гидрировании соответствующего изоксазолин N-оксида (см. Схему 9). Гидроксикетоны не только являются ценными строительными блоками, но также часто встречаются в структуре различных природных соединений. Так, схожий альдольный фрагмент присутствует в Аспертерентал Н – экстракте из культур *Aspergillus terreus* Y10.

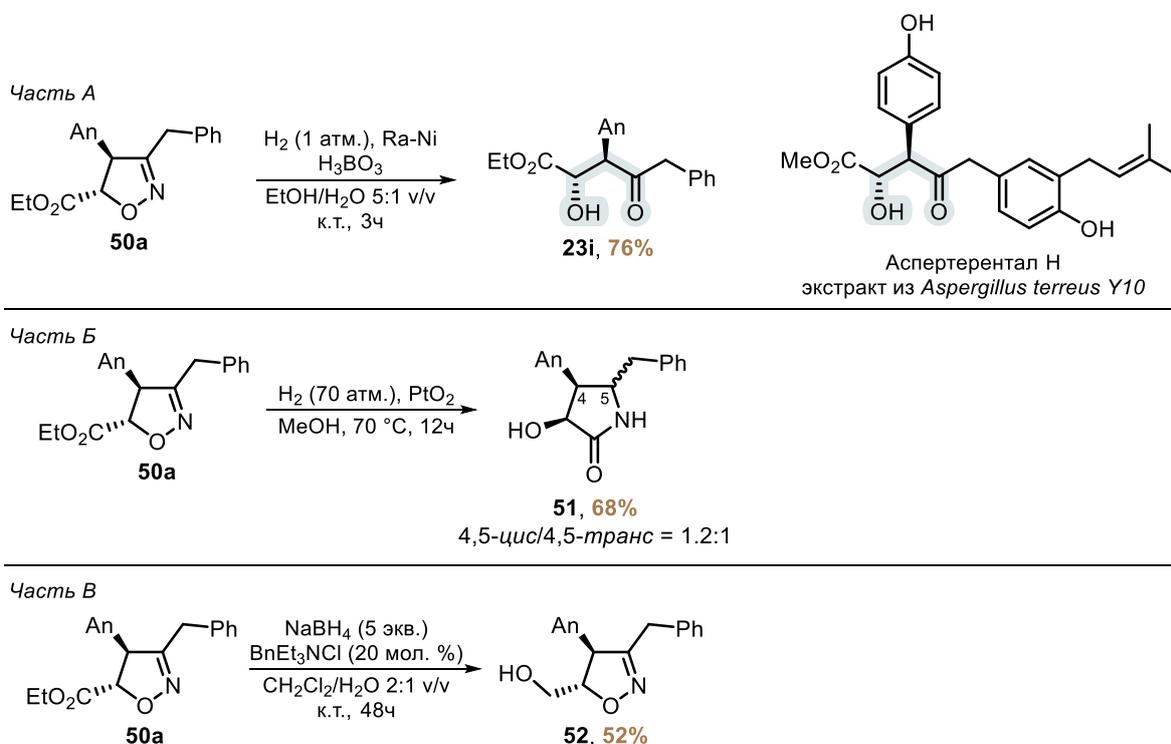


Схема 25. Синтетические трансформации изоксазолинов **50**. An = 4-MeO-C₆H₄

Переход к более жестким условиям, а именно катализатору Адамса и повышенному давлению водорода (70 атм) менял направление реакции и приводил к исчерпывающему гидрированию (Схема 25, Часть Б). В этом случае, продуктом реакции был пирролидинон **51**, выделенный с хорошим выходом 68% в виде смеси диастереомеров (dr = 1.2:1).

С другой стороны, гидридные реагенты могут быть использованы для восстановления функциональных групп, оставляя изоксазолиновый цикл нетронутым. Так, действие боргидрида натрия в присутствии хлорида триэтилбензиламмония в бифазной среде хлористый метилен/вода приводили к восстановлению сложноэфирной группы, давая на выходе спирт **52** со средним выходом (Схема 25, Часть В).

Таким образом, разработанный подход, основанный на тандеме реакции [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации промежуточных изоксазолинов N-оксидов и кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре, является эффективной стратегией на пути к диастереселективному синтезу полизамещенных изоксазолинов. Данный процесс требует всего лишь две стадии очистки колоночной хроматографией, и с высокими и средними выходами приводит к ценным продуктам **50**. Основным преимуществом также является тот факт, что синтезированные изоксазолины практически невозможно селективно синтезировать с использованием классического подхода [3+2]-циклоприсоединения бензилзамещенных нитрилоксидов ввиду образования смеси региоизомеров. В свою очередь, получение изоксазолинов с новым характером замещения, а также их превращение в ценные синтетические интермедиаты (пирролидиноны и гидроксикетоны) также подтверждает практическую значимость предложенной стратегии.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что реакции [4+1]-аннелирования N,O-содержащих гетеродиенов (нитрозо и нитроалкенов) с сульфониевыми илидами открывают легкий путь к диастереселективному синтезу изоксазолинов и родственных им N-оксидов. Данный подход лишен недостатка

классического синтеза изоксазолинов через (3+2)-циклоприсоединение нитрилоксидов и алкенов, заключающегося в низкой региоселективности процесса. Кроме того, реакции [4+1]-аннелирования открывает доступ к изоксазолинам с новыми типами замещения, которые, в свою очередь, являются удобными интермедиатами в синтезе таких ценных продуктов, как 3-гидроксипирролидины и β -гидроксикетоны.

2. Разработан эффективный метод синтеза 3,5-дизамещенных изоксазолинов путем [4+1]-аннелирования генерируемых *in situ* нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов. Показано, что наилучшие результаты могут быть достигнуты при использовании илидов, содержащих донорные заместители в ароматическом кольце. Каталитическая восстановительная рециклизация полученных изоксазолинов позволяет получать ценные гидроксипирролидины, в том числе известный антагонист нейрокининовых рецепторов.

3. Разработан метод синтеза труднодоступных изоксазолин N-оксидов, содержащих алкильный заместитель в 4-ом положении цикла, а также различные ароматические заместители в 4-ом и 5-ом положениях. На основании квантово-химических расчетов предложен механизм [4+1]-аннелирования нитроалкенов, объясняющий наблюдаемую стереоспецифичность процесса.

4. Разработана новая синтетическая методология, направленная на получение полизамещенных β -гидроксикетонов (альдолей) с помощью тандема [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидов. В предложенной последовательности достигается обращение полярности классического альдольного синтеза, поскольку нитроалкен выступает в роли эквивалента катиона енолония, а илид серы в роли С-аниона карбинола.

5. Разработан эффективный двухстадийный процесс [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации промежуточных изоксазолин N-оксидов, приводящий к труднодоступным изоксазолинам, несущим CH_2X фрагмент в 3-ем положении цикла (X – галоген или ацилокси-группа). Синтетическая ценность полученных продуктов была продемонстрирована на примере реализации реакций кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре и восстановительного расщепления изоксазолинового цикла.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих работах:

1. Ushakov P. Yu. Recent advances in the application of the isoxazoline route to aldols in the synthesis of natural products / P. Yu. Ushakov, A. Yu. Sukhorukov // Nat. Prod. Rep. – 2025 – DOI: 10.1039/D4NP00069B.

2. Ushakov P. Yu. Umpolung Approach to Aldol Products via Isoxazoline N-Oxides as Intermediates / P. Yu. Ushakov, A. Yu. Sukhorukov // J. Org. Chem. – 2024 – Т. 89, № 21 – С. 15590 – 1559.

3. Ushakov P. Yu. Regio- and diastereoselective access to densely functionalized ketones via the Boekelheide rearrangement of isoxazoline N-oxides / P. Yu. Ushakov, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov // Org. Biomol. Chem. – 2022 – Т. 20 – С. 5624 – 5637.

4. Ushakov P. Yu. Recent advances in the application of ylide-like species in [4+1]-annulation reactions: an updated review / P. Yu. Ushakov, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov // Org. Chem. Front. – 2022 – Т. 9 – С. 5358 – 5382.

5. Ushakov P. Yu. Sequential Formal [4+1]-Cycloaddition, C–H Functionalization and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling for the Synthesis of Trisubstituted Isoxazolines / P. Yu. Ushakov, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, A. A. Tabolin // Eur. J. Org. Chem. – 2021 – Т. 2021, № 18 – С. 2680 – 2693.

6. Ushakov P. Yu. Synthesis of Isoxazolines from Nitroalkanes via a [4+1]-Annulation Strategy / P. Yu. Ushakov, E. A. Khatuntseva, A. A. Tabolin, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov // *Adv. Synth. Catal.* – 2019 – Т. 2019, № 361 – С. 5322 – 5327.
7. Zhmurov P. A. A Novel Entry to 3,4,5-Trisubstituted 2-Pyrrolidones from Isoxazoline-N-oxides / Zhmurov P. A., P. Yu. Ushakov, R. A. Novikov, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe // *Synlett* – 2018 – Т. 29, № 14 – С. 1871 – 1874.
8. Новый подход к изоксазолинам и их оксидам на основе реакций [4+1]-аннелирования: синтез и применение / Ушаков П.Ю., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *VI Всероссийская конференция по органической химии*, Москва, 2024 г.
9. Реакции [4+1]-аннелирования нитрозо и нитроалкенов как эффективный подход к изоксазолинам и их оксидам: синтез и применение / Ушаков П.Ю., Сухоруков А.Ю. // *Всероссийская конференция с международным участием «Химия нитросоединений и аминокислот»*, Санкт-Петербург, 2024 г.
10. Новая стратегия [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления изоксазолинов в синтезе полигидроксилированных карбонильных соединений / Ушаков П.Ю., Иоффе С. Л., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022»*, Москва, 2022 г.
11. Новый подход к получению азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакций [4+1]-аннелирования / Ушаков П.Ю., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *IX Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, 2021 г.
12. Методы сборки изоксазолинового скелета посредством реакций [4+1]-аннелирования нитро и нитроалкенов / Ушаков П.Ю., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»*, Москва, 2020 г.