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)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

проф., д.х.н. Сухоруков А.Ю.

Москва, 2025

Оглавление

	Список сокращений	5
1.	Введение	8
2.	Литературный обзор	12
	2.1 Введение	12
	2.2 Методы синтеза изоксазолинов	12
	2.2.1 Реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов	12
	2.2.2 Циклизации с участием непредельных оксимов	17
	2.3 Синтетическая последовательность (3+2)-циклоприсоединения/восстановительно	о-го
	расщепления	19
	2.4 Синтез природных соединений	22
	2.4.1 Макролиды	22
	2.4.2 Алкалоиды	38
	2.4.3 Терпеноиды	45
	2.4.4 Стероиды	52
	2.4.5 Псевдосахара	56
	2.4.7 Поликетиды	59
	2.4.8 Сульфолипиды	62
	2.4.9 Олигопептиды	67
	2.4.10 Другие природные соединения	68
3.	Обсуждение результатов	75
	3.1 Основные направления исследований в рамках диссертационной работы	75
	3.2 Синтез исходных соединений	77
	3.3 Взаимодействие нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов	80
	3.3.1 Синтез изоксазолинов исходя из нитрозоалкенов	80
	3.3.2 Синтетическое применение полученных продуктов	85
	3.4 Взаимодействие нитроалкенов и сульфониевых илидов	86

	3.4.1 Синтез полизамещенных изоксазолин N-оксидов	86	
	3.4.2 Квантово-химическое моделирование реакции [4+1]-аннелирования нитроалкен	юв с	
	сульфониевыми илидами	91	
	3.5 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепл	ения	
	изоксазолин N-оксидов в синтезе альдолей	97	
	3.5.1 Синтез полизамещенных β-гидроксикетонов	97	
	3.5.2 Синтетические трансформации полученных альдолей	103	
	3.6 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/ацилирования в синтезе полизамеще	нных	
	изоксазолинов и гидроксикетонов	105	
	3.6.1 Синтез полизамещенных дигидроксикетонов	105	
	3.6.2 Синтетические трансформации полученных дигидроксикетонов	110	
3.7 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и кросс-сочетания			
	синтезе полизамещенных изоксазолинов	112	
	3.7.1 Синтез полизамещенных изоксазолинов	112	
	3.7.2 Синтетические трансформации полученных тризамещенных изоксазолинов	118	
	3.8 Итоги и перспективы	120	
4.	Экспериментальная часть	122	
	4.1 Общая информация	122	
	4.2 Синтез исходных соединений	122	
	4.2.1 Синтез сульфониевых солей 3	122	
	4.2.2 Синтез непредельных нитрозоацеталей 8	127	
	4.2.3 Синтез нитроалкенов 10 и 11	129	
	4.2.4 Синтез нитроспиртов 13	134	
	4.3 Взаимодействие нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов	139	
	4.3.1 Синтез изоксазолинов 14	139	
	4.3.2 Синтетическое применение изоксазолинов 14	147	
	4.4 Взаимодействие нитроалкенов и сульфониевых илидов	151	
	4.4.1 Синтез арил-замещенных изоксазолин N-оксидов 23 и 24	151	

	4.4.2 Синтез алкил-замещенных изоксазолин N-оксидов 27	153		
	4.4.3 Синтез бис(арил)-замещенных изоксазолин N-оксидов 28	159		
	4.5 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного	расщепления		
	изоксазолин N-оксидов	163		
	4.5.1 Синтез гидроксикетонов 39	163		
	4.5.2 Синтетические трансформации гидроксикетонов 39	175		
	4.6 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/ацилирования в синтезе полизамещенных			
	изоксазолинов и гидроксикетонов	178		
	4.6.1 Синтез гидроксикетонов 54, 56 и 58	178		
	4.6.2 Синтетические трансформации гидроксикетонов	188		
	4.7 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и кросс-сочетания в			
	синтезе полизамещенных изоксазолинов	192		
	4.7.1 Синтез (бромметил)изоксазолинов 67.	192		
	4.7.2 Синтез тризамещенных изоксазолинов 68	197		
	4.7.3 Синтетические трансформации тризамещенных изоксазолинов 68	208		
5.	Выводы	211		
6.	Список публикаций	212		
7.	Список литературы	213		

Список сокращений

ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

ДХЭ – дихлорэтан

оксон – окислитель, представляющий собой тройную соль 2КНSO₅·КНSO₄·К₂SO₄

реагент Берджесса – метил-N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат

реагент Нистеда – Zn(CH₂ZnBr)₂·TГФ

сульфуран Мартина – бис[α,α-бис(трифторметил)бензилокси]дифенилсера

ТГФ – тетрагидрофуран

(R)-tol-BINAP – [1,1'-динафталин]-2,2'-диил)бис(дитолилфосфин)

асас – ацетилацетонат

Ad-mix-α — смесь реагентов для асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу, состоящая из K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQ)₂-PHAL

Ad-mix-β – смесь реагентов для асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу, состоящая из K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQD)₂-PHAL

AIBN – азобисизобутиронитрил

- AZADOL 2-гидрокси-2-азаадамантан
- ВАІВ бисацетоксииодбензол

ВІNAР – ([1,1'-динафталин]-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин)

Вос – трет-бутоксикарбонил

Cbz – бензилоксикарбонил

Ср – циклопентадианил

CSA – камфорасульфоксилота

dba – дибензилиденацетон

DCC – дициклогексилкарбодиимид

DDH – 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

DEAD – диэтилазодикарбоксилат

DIAD – диизопропилазодикарбоксилат

DIBAL – диизобутилалюминий гидрид

DIC – диизопропилкарбодиимид

- DIPEA диизопропилэтиламин
- DIPT диизопропилтартрат
- DMAP 4-(диметиламино)пиридин
- DMP периодинан Десса-Мартина
- DOWEX 50W-X8 высокодисперсная ионно-обменная смола
- EDCI 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
- H-(L)-Ser-OMe HCl гидрохлорид метилового эфира L-серина
- HFIP гексафторизолпропанол
- HG-II катализатор Ховейды-Граббса 2-ого поколения
- HOAt 1-гидрокси-7-азабензотриазол
- HOBt 1-гидроксибензотриазол
- IBX 2-иодоксибензойная кислота
- IBX MPO комплекс 2-иодоксибензойной кислоты и 4-метоксипиридиний-N-оксида
- КНMDS гексаметилдисилазид калия
- LDA диизопропиламид лития
- LiHMDS гексаметилдисилазид лития
- L-селектрид трис(втор-бутил)боргидрид лития
- тСРВА мета-хлорпербензойная кислота
- МЕК метилэтилкетон
- МЕМ метоксиметил
- Montmorillionite К10 твердый кислотный катализатор
- Ms метансульфонил
- NaHMDS гексаметилдисалазид натрия
- NCS N-хлорсукцинимид
- NBS N-бромсукцинимид
- NIS N-иодсукцинимид
- NME N-метилэфедрин
- NMO N-метилморфолин-N-оксид
- N-PSP N-(фенилселено)фталимид
- Ns 2-нитробензолсульфонил
- РМВ 4-метоксибензил
- PPTS тозилат пиридиния

РуАОР – (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат

Ra-Ni — никель Ранея

- SPPS твердофазный синтез пептидов
- TASF –трис(диметиламино)сульфоний дифтортриметилсиликат
- ТВА тетрабутиламмоний фторид
- ТВАТ тетрабутиламмоний дифтортрифенилсиликат
- TBDPS трет-бутил(дифенил)силил
- TBS трет-бутил(диметил)силил
- ТВТU 2-(1Н-бензтриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетраффторборат
- ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
- TES триэтилсилил
- TFA трифторуксусная кислота
- Tf трифторметансульфонил
- TIPS триизопропилсилил
- TosMIC толуолсульфонилметилизоцианат
- ТРАР тетрапропиламмоний перрутенат
- Ts пара-толуолсульфонил
- V-70 азобис(2,4-диметил-4-метоксивалеронитрил)
- XantPhos (9,9-диметил-9*H*-ксантан-4,5-диил)бис(дифенилфосфин)

1. Введение

Изоксазолины представляют собой класс гетероциклических систем, содержащих в своем составе лабильную связь N-O. Данный структурный фрагмент довольно часто встречается в природных соединениях (Схема 1, часть А). Так, метанольный экстракт из губки *Suberea mollis*, найденной на побережье Красного моря, содержит спиро-сочлененный изоксазолин (+)-Субереамоллин А, проявляющий активность в ингибировании роста и миграции клеток рака молочной железы (линия MDA-MB-231) на наномолярном уровне [1]. Из того же природного источника было выделено изоксазолиновое производное (+)-Аэротионин, которое также обладает выраженным цитотоксическим действием. Многие природные соединения, содержащие рассматриваемый гетероциклический фрагмент, обладают различными видами биологической активности [2], [3]. Кроме этого, 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 (Схема 1, часть А).

Наличие в структуре изоксазолинов лабильной связи N-O позволяет реализовывать различные восстановительные протоколы (Схема 1, часть Б). Так, изоксазолины используются как предшественники аминоспиртов и пирролидинонов. Кроме этого, в конце прошлого века была предложена синтетическая методология, которая использует восстановительное расщепление изоксазолинов до гидроксикетонов как альтернативу классической альдольной peakции. 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 было осуществлено более ста полных синтезов природных соединений.

Все эти факты вместе показывают, что химия изоксазолинов и их производных является прогрессирующей областью, а развитие синтетической методологии, направленной на получение новых изоксазолин-содержащих гибридных молекул, является актуальной задачей для органической и медицинской химии.

На данный момент основным методом сборки изоксазолинового ядра является реакция (3+2)циклоприсоединения нитрил-оксидов к замещенным алкенам (Схема 1, часть В, правый путь). Диполи, используемые в данном превращении, могут быть легко получены из соответствующих галоген-оксимов путем отщепления молекулы HHal или по реакции дегидратации первичных алифатических нитросоединений действием арилизоцианатов (реакция Мукаямы).



отсутствие проблемы региоселективности легкодоступные исходные соединения

Схема 1. Изоксазолины в природе и полном синтезе.

А4 синтон

 R^2

 R^1

A₁ cunmon

В последние годы данная область получила заметное развитие ввиду возникновения новых методов генерирования нитрил-оксидов. Особенно следует отметить фотохимические и электрохимические методы. Кроме этого, активно используются внутримолекулярные процессы, в ходе которых субстраты, уже имеющие оксимный фрагмент, претерпевают циклизацию с алкенильным фрагментом в β-положении (Схема 1, часть В, левый путь).

Реакции диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами легко протекают с монозамещенными алкенами и приводят к целевым дизамещенным изоксазолинам. Однако,

при попытке увеличить степень замещенности изоксазолинов и введении в реакцию несимметричных 1,2-дизамещенных диполярофилов возникает проблема низкой региоселективности процесса.

Эта проблема может быть решена при переходе от реакций (3+2)-циклоприсоединения к процессам [4+1]-аннелирования (Схема 1, часть В, нижний путь). В данной диссертационной работе мы предлагаем использовать нитрозоалкены в качестве А₄-компоненты, а в роли моноуглеродной частицы (А₁-синтон) – легкодоступные сульфониевые илиды. Кроме этого, в данный процесс могут быть также вовлечены нитроалкены – структурно-близкие к нитрозоалкенам А₄-синтоны. В случае нитроалкенов продуктами реакции будут изоксазолин Nоксиды, 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 ее разработка позволит качественно расширить круг доступных изоксазолиновых продуктов. Все это показывает большую степень **научной новизны** представляемой работы, а также подтверждает ее **практическую значимость**.

Таким образом, **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* нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов.

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

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

4. Разработка трех-стадийного процесса получения полизамещенных 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.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на различных всероссийских и международных конференциях, в том числе: VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024 г.), «Химия нитросоединений и аминокислот» (Санкт-Петербург, 2024 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022 г.), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021 г.).

Структура и объем работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, литературный обзор на тему «Использование синтетической последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления получающихся изоксазолинов в синтезе природных соединений», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список публикаций и список литературы. Библиографический список включает 215 источников. Работа изложена на 224 страницах, включая 87 схем и 3 таблицы.

2. Литературный обзор¹

2.1 Введение

Предлагаемая в данной диссертационной работе методология для сборки изоксазолинового цикла заключается в использовании процессов [4+1]-аннелирования N,O-содержащих гетеродиенов (нитрозо и нитроалкенов). Реакции [4+1]-аннелирования за последние два десятилетия получили заметное развитие и остаются активной областью исследований. [4+1]-Аннелирование неоднократно становилось предметом рассмотрения в обзорных публикациях, [4–9]. Так, в выпущенном нами в 2022 году обзоре [10] подробно обсуждается современное состояние в этой области за последние 5 лет. Ввиду этого, литературный обзор данной диссертационной работы будет сконцентрирован на уже известных методах синтеза изоксазолинов, а также их использовании в полном синтезе природных соединений. В первой части будут кратко проанализированы основные методы сборки изоксазолинового скелета. Будут рассмотрены процессы, включающие (3+2)-циклоприсоединение нитрилоксидов, электрофильно инициируемые циклизации β,γ-непредельных оксимов [11], а также циклизации, катализируемые комплексами переходных металлов. Вторая часть литературного обзора будет посвящена использованию изоксазолинов в полном синтезе природных соединений, в первую очередь так называемому «изоксазолиновому пути к альдолям», который заключается в последовательности (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов восстановительном И расщеплении получающихся изоксазолинов.

2.2 Методы синтеза изоксазолинов

На данный момент представлено большое количество обзорных публикаций [12], посвященных различным методам сборки изоксазолинового цикла, включая новейшие подходы, использующие фоторедокс-катализ и электрохимию. Вследствие этого первая часть обзора будет носить ознакомительный характер и будет сосредоточена на разнообразии методов.

2.2.1 Реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов

Самым распространенным методом синтеза изоксазолинов являются реакции (3+2)циклоприсоединения нитрилоксидов и алкенов (Схема 1). Использующиеся при этом диполи могут быть легко сгенерированы исходя из галогеноксимов, либо из первичных нитросоединений (метод Мукаямы).

¹ В литературном обзоре введена отдельная нумерация соединений и схем.



Схема 1. Методы генерирования нитрилоксидов.

Предшественники диполей, а именно галогеноксимы, в свою очередь являются легкодоступными соединениями. Они могут быть получены путем окисления альдоксимов действием NCS [13], трет-бутилгипохлоритом [14], либо водным раствором гипохлорита натрия [15] (Схема 2). Также высокой эффективностью обладают системы, состоящие из галогенидов металлов и оксона.





Схема 2. Генерирование нитрилоксидов исходя из альдоксимов.

В случае использования галогеноксимов генерирование нитрилоксидов осуществляется действием основания. В качестве основания чаще всего применяются амины, напр., триэтиламин или DIPEA [16] (Схема 3, ур-е 1). Однако, также могут быть использованы и неорганические реагенты по типу гидрокарбонатов и карбонатов щелочных металлов [17] (Схема 3, ур-я 2 и 3). Следует отметить, что реакцию циклоприсоединения можно проводить как с готовым галогеноксимом, так и генерировать его *in situ* по ходу реакции. В таком случае, альдоксим, окислитель и диполярофил смешиваются вместе [18] (Схема 3, ур-е 4). Так как галогеноксимы являются весьма лабильными соединениями, данная стратегия, позволяющая избежать их выделения, может оказаться более эффективной.



Схема 3. Реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов. Ar = 4-MeO-C₆H₄.

Другим способом генерирования нитрилоксидов является дегидратация первичных нитросоединений, так называемый метод Мукаямы (Схема 4). Самой удобной реализацией данной дегидратации является обработка арилизоцианатами [19] (Схема 4, ур-е 1). Реакция чаще всего проводится в среде бензола или толуола, при этом сгенерированный нитрилоксид сразу перехватывается диполярофилом. Кроме арилизоцианатов, можно использовать другие дегидратирующие реагенты: Вос₂О [20], ацилхлориды [21] и многие другие (Схема 4, ур-я 2 и 3).



Схема 4. Генерирование нитрилоксидов по методу Мукаямы.

В случае монозамещенных диполярофилов межмолекулярная реакция протекает в региоселективном формате и с достаточно высоким выходом. Однако, при переходе к несимметричным 1,2-дизамещенным диполярофилам, возникает достаточно серьезная проблема образования смеси региоизомеров [22].

Определенным выходом из данной ситуации является использование кислот Льюиса, которые могут образовывать хелаты между нитрилоксидом и диполярофилом, контролируя таким образом региоселективность циклоприсоединения [23], [24]. В таком случае, молекула диполярофила должна иметь в своей структуре группы, которые будут координировать атом металла. Данный подход был изучен на примере аллиловых и гомоаллиловых спиртов в роли диполярофилов [25], [26] (Схема 5). Кислотой Льюиса в данном случае служил генерируемый в реакционной среде из изопропанола и EtMgBr изопропоксид магния. При этом Mg(II)-промотируемое (3+2)-циклоприсоединение в данном случае обладало не только высокой



Схема 5. Диастереоселективная реакция (3+2)-циклоприсоединения с аллиловыми и гомоаллиловыми спиртами.

степенью региоселективности, но и высокой степенью диастереоселективности. Наблюдаемый результат может быть объяснен при подробном рассмотрении переходного состояния реакции. В данном случае оно имеет бициклическую структуру. При этом, наиболее выгодной является псевдо-кресловидная конформация, в которой минимизированы А^{1,3} напряжения и отталкивающие диаксиальные взаимодействия. Таким образом, главным продуктом является изоксазолин, содержащий два атома кислорода в *син*-конфигурации. Подобная стратегия может быть применена и к гомоаллиловым спиртам. При использовании такой же системы EtMgBr/*i*PrOH основным продуктами являются изоксазолины с *транс*-расположением заместителей. Кроме этого, на основе каталитической системы для хирального эпоксидирования по Шарплессу был разработан метод, который позволяет провести реакцию (3+2)-циклоприсоединения аллиловых спиртов в асимметрическом виде.

С другой стороны, внутримолекулярные реакции циклоприсоединения нитрилоксидов в большинстве случаев лишены проблем региоселективности. Однако, в зависимости от размера



Часть А. Экзо-подход



Часть Б. Эндо-подход



Схема 6. Внутримолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов.

получающегося цикла возможна реализация *экзо-* либо *эндо-*подхода. В случае образования 5,5 5,6 и 5,7-бициклов основным продуктом будет сочлененный изоксазолин – продукт *экзо-*подхода [27], [28] (Схема 6, Часть А). При образовании бо́льших циклов, наоборот реализуется *эндо*подход и результатом реакции является мостиковый изоксазолин [29] (Схема 6, Часть Б). Кроме этого, внутримолекулярные процессы чаще всего протекают с высоким уровнем диастереоселективности.

2.2.2 Циклизации с участием непредельных оксимов

Другим распространённым методом синтеза изоксазолинов являются реакции циклизации непредельных оксимов. Данные превращения могут инициироваться действием различных электрофилов (Схема 7). В таком случае, раскрытие ониевого катиона атомом кислорода оксимной группы приводит к образованию целевого гетероцикла. В роли электрофила могут выступать различные частицы, включая молекулярный бром (ур-е 1) [30], NBS и NIS (ур-е 2) [31], а также электрофильные соединения халькогенов (ур-я 3 и 4) [32], [33].



Схема 7. Электрофильно-активируемая циклизация алкенилоксимов.

Кроме этого, также распространены реакции сочетания, катализируемые медью(I). Так, данный подход позволяет собрать изоксазолиновый цикл и одновременно ввести функциональную группу в 5-ом положении цикла. При помощи данного подхода могут быть введены

сульфонильная [34], сложноэфирная, трифторметильная группы [35] и многие другие [36] (Схема 8).



Схема 8. Медь-катализируемые реакции циклизации алкенилоксимов.

Кроме этого, заметно расширить круг получаемых изоксазолинов может использование Pdкатализируемых реакций кросс-сочетания (Схема 9). В данном случае, после стадии карбопалладирования кратной связи происходит атака атома кислорода по атому палладия.



Схема 9. Pd-катализируемые реакции циклизации алкенилоксимов.

Последующее восстановительное элиминирование приводит к возврату катализатора и образованию целевого изоксазолина, несущего функциональную группу в 5-ом положении

цикла. Так, с использованием арилгалогенидов в роли электрофильных компонентов можно легко получать продукт с бензильным заместителем [37], [38].

Проведение реакции в атмосфере угарного газа позволяет реализовать процесс карбонилирования, который приводит к изоксазолину, несущему сложноэфирную группу [39] (Схема 10).



Схема 10. Pd- катализируемые реакции циклизации алкенилоксимов в присутствии СО.

Кроме этого, в последнее время начали активно развиваться методы, использующие электрохимию, а также фото-редокс катализ [40], [41], [42]. Однако, до сих пор реакции (3+2)циклоприсоединения нитрилоксидов являтся наиболее общими и распространенными методами сборки изоксазолинового ядра.

2.3 Синтетическая последовательность (3+2)-циклоприсоединения/восстановительно-

го расщепления

Как говорилось ранее, изоксазолины хорошо зарекомендовали себя в полном синтезе в качестве предшественников полезных синтетических интермедиатов. Так, во второй половине прошлого века стал популярным метод, который использует последовательность (3+2)циклоприсоединения нитрилоксидов и восстановительного расщепления изоксазолинового цикла (Схема 11). Данный подход, в ходе которого образуются полизамещенные гидроксикетоны, стал эффективной заменой классической альдольной реакции и часто используется в полном синтезе природных соединений.



Схема 11. Методы восстановительного расщепления изоксазолинового цикла.

Описываемая стратегия, которая носит формальное название «изоксазолиновый путь к альдолям», состоит из двух синтетических стадий: генерирование изоксазолина и его восстановительное расщепление. Первая стадия процесса описана в первой части литературного обзора. Второй частью синтетической последовательности является восстановительное расщепление изоксазолинового ядра с образование фрагмента В-гидроксикетона. Данная реакция впервые была осуществлена группой Curran [43]. Его подход заключался в использовании каталитического гидрирования в присутствии никеля Ранея и борной кислоты. Примерно в то же время группой Torsell [44] был разработан альтернативный протокол, в котором роль восстановителя выполнял хлорид титана (III). Дальнейшее исследование в данной области привело к появлению множества новых систем, таких как Mo(CO)₆ [45] и Mo(CO)₃(MeCN)₃ [46], Sml₂ [47], EtMgBr + Ti(OiPr)₄ [48] и других. Все эти системы обладают определенными преимуществами и недостатками, а также различной степенью толерантности к присутствующим функциональным группам. Так, методы, использующие каталитическое гидрирование, являются наиболее общими и эффективными. Однако, их применение ограничено присутствием таких групп, как кратные связи, бензильные и аллильные фрагменты связанные с гетероатомами и атомы галогенов. Данное ограничение можно обойти, применяя системы на основе карбонилов молибдена, реакции с которыми не требуют водорода. В то же время, данный обходной путь в ряде случаев приводит к нежелательным побочным процессам: эпимеризации, дегидратации и ретро-альдольной реакции. Несмотря на это, такой широкий спектр восстановительных систем позволяет подобрать оптимальные условия под конкретную синтетическую задачу.

Получающиеся фрагменты β-гидроксикетонов могут сами по себе присутствовать в структуре природного соединения и быть целью синтеза. Однако, в большинстве случаев, генерируемые гидроксикарбонильные соединения претерпевают дальнейшие превращения. Дегидратация под действием различных систем (MsCl + основание, реагент Берджесса и так далее) будет приводить к непредельным кетонам. Окисление спиртовой группы или, наоборот, восстановление карбонильного атома углерода будет приводить к 1,3-дикетонам или 1,3-диолам соответственно. Кроме этого, наличие альдольного фрагмента в молекуле открывает легкий путь к сборке различных гетероциклических систем (пирролов, фуранов и тд). Суммируя все изложенные факты, можно утверждать, что синтетическая последовательность реакции (3+2)-(NOC)/восстановительного циклоприсоединения расщепления получающегося изоксазолинового цикла является удобным инструментом для увеличения молекулярной сложности при синтезе природных соединений.



Схема 12. Природные соединения, синтезированные с использованием «*изоксазолинового пути к альдолям*».

Таким образом, вторая часть литературного обзора будет посвящена успехам применения «изоксазолинового пути к альдолям» в синтезе природных соединений за последние 25 лет. Будет проанализировано более 50 синтезов, представляющих такие классы природных соединений, как макролиды, алкалоиды, терпеноиды и стероиды, псевдосахара, сульфолипиды и многие другие (Схема 12).

2.4 Синтез природных соединений

2.4.1 Макролиды

Макролиды являются природными соединениями, содержащими фрагмент макроциклического лактона. Во многих случаях, углеродный скелет данных соединений содержит гидроксикетонные, еноновые и диольные группы, что делает их удобными модельными соединениями для применения «изоксазолинового пути».

Данный подход был продемонстрирован группой Carreira в полном синтезе Эпотилона А представителя класса макролидов с 16-членной поликетидной цепью (Схема 13). Это соединение было впервые выделено из культур Sorangium cellulosum с берегов реки Замбези [49], [50]. Эпотилон А проявляет схожую с таксолом цитостатическую активность, заключающуюся в подавлении деполимеризации микротрубочек тубулина – важного процесса на этапе митоза Рассматриваемая синтетическая клеток. последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления в данном случае была использована для создания верхней половины целевого Эпотилона А [51], [14]. На первоначальном этапе был осуществлен синтез одного из компонентов нитрилоксидного циклоприсоединения, а именно аллилового спирта 4. Для данной цели, хиральный альдегид 1 был превращен в соответствующий пропаргилбензоат 2 путем энантиоселективного присоединения ацетилениданиона по карбонильной группе при содействии производного эфедрина 3. Дальнейшее снятие ацетоновой защитной группы с терминального атома тройной связи, а также частичное восстановление ацетиленового фрагмента приводили к целевому спирту 4. Следующий этап заключался в сборке оксимного компонента 6. Металлирование фосфоната 5 бутиллитием и дальнейшая обработка метилиодидом и ДМФА приводили к промежуточному альдегиду, который далее был превращен в целевой оксим 6. Ключевым этапом стала сшивка двух строительных блоков, которая была осуществлена путем (3+2)-циклоприсоединения. Следует отметить, что данная реакция была осуществлена в диастереоселективном формате. Данной селективности удалось добиться присутствием в реакционной среде кислоты Льюиса (EtMgBr +

*i*PrOH). В таком случае, координация атомов кислорода нитрил-оксида и аллилового спирта по атому магния приводила к хелатному бициклическому переходному состоянию (смотри Схему 5).



Схема 13. Полный синтез Эпотилона А. ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; TBS – третбутил(диметил)силил; TIPS – триизопропилсилил.

На следующей стадии полученный фосфонат-содержащий изоксазолиновый интермедиат **7** вступал в реакцию Хорнера-Уодсворта-Эммонса с тиазол-замещенным альдегидом **8**, давая на выходе исключительно Е-изомер алкена **9**. Хемоселективное восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента до гидроксикетона **10** в данном случае осуществлялось действием иодида самария (II), при этом двойная связь оставалась нетронутой. Дальнейшие превращения приводили к целевому Эпотилону А.

Другими представителями семейства макролидов являются Эритромицины А и В и их агликоны Эритронолиды А и В, которые были впервые выделены из актиномицетов Sacharopolyspora erythraea в 1952 году [52] и содержат 14-членый макроциклический лактон с десятью стереоцентрами. С момента открытия данного соединения оно приковывало пристальное внимание химиков-органиков ввиду высокой сложности своей структуры. Разработкой стратегии синтеза данных макролидов также занималась группа Carreira. В 2009 году ими был предложен полный синтез, основой которого являлась синтетическая последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления (Схема 14) [53], [54], [55]. Следует отметить, что данный подход был использован в синтезе дважды и позволил создать четыре новых стереоцентра. На первоначальном этапе были синтезированы первые строительные блоки 13 и 14 исходя из хирального эфира Roche 11 и пропинилмагний бромида 12. Первая реакция (3+2)-циклоприсоединения приводила к изоксазолиновому интермедиату 15. Как и в прошлом синтезе, данное превращение протекало в диастереоселективном формате благодаря присутствию системы EtMgBr/iPrOH (смотри Схему 5). На следующем этапе свободная гидроксильная группа была окислена до кетонного фрагмента. Последующее нуклеофильное присоединение реактива Гриньяра, полученного из бромида 17, приводило к единственному диастереомеру третичного спирта 18. Дальнейший путь синтеза заключался в восстановительном расщеплении изоксазолинового фрагмента, который был существен каталитическим гидрированием в присутствии никеля Ранея. Следует отметить, что изоксазолин оставался незатронутым в течение нуклеофильного присоединения магнийорганического соединения и выполнял роль защитной группы будущего альдольного фрагмента. На следующем этапе, гидроксикетон был восстановлен до 1,3-син диола, а терминальная гидроксильная группа была превращена в оксимный фрагмент. Обработка интермедиата 20 трет-бутилгипохлоритом в присутствии хирального аллилового спирта 14 приводила ко второй реакции (3+2)циклоприсоединения, давая на выходе единственный диастереомер изоксазолина 21. Наращивание бокового диольного фрагмента осуществлялось путем энантиоселективного дигидроксилирования по Шарплессу тризамещенного алкена, полученного олефинированием по Виттигу. На финальном этапе терминальная гидроксильная группа была окислена до карбоновой кислоты, которая далее была связана в макроциклический сложный эфир 22 по реакции макролактонизации по Ямагучи. Восстановительное расщепление оставшегося изоксазольного фрагмента вместе со снятием бензилиденовой защитной группы завершало синтез целевого Эритронолида А.



Схема 14. Полный синтез Эритронолида А. DIBAL — диизобутилалюминийгидрид; ТРАР — тетрапропиламмоний перрутенат; NMO — N-метилморфолин-N-оксид; PMB — 4-метоксибензил; TBS — трет-бутил(диметил)силил; Ra-Ni — никель Ранея.

Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления также была важной стадией в синтезе макросфелидов – представителей семейства 16-членных макролидов, выделенных из штаммов *Periconia byssoides* [56], [57]. В 2005 году группой Suh был

предложен полный синтез одного из представителей данного класса – Макросфелид В (Схема 15). Интересно отметить, что в данном случае (3+2)-циклоприсоединение реализовывалось лишь на последнем этапе и приводило к макроциклизации [58], [59], [60]. На первоначальном же этапе, исходя из РМВ-защищенного альдегида **23** было осуществлено итеративное наращивание боковой цепи путем последовательных этерификаций и снятий защитных РМВ-групп. Полученный таким образом оксим **27** под действием гипохлорита натрия вступал в реакцию (3+2)-циклоприсоединения. Последующее восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента, а также дегидратация и удаление MEM-защитной группы завершали синтез целевого Макросфелида В.



Схема 15. Полный синтез Макросфелида В. TBS – трет-бутил(диметил)силил; DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; TBAF – тетрабутиламмоний фторид; реагент Берджесса – метил-N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат; EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

В 2009 году той же группой авторов был предложен первый полный синтез двух других представителей рассматриваемого семейства, а именно Макросфелид J и Макросфелид K (Схема 16) [61], [62]. В данном случае была реализована другая синтетическая стратегия, в которой (3+2)циклоприсоединение происходило на начальном этапе синтеза и создавало стереоцентр при С- 12 атоме. Путь к целевому соединению начинался с превращения доступного альдегида **23** в оксим **26**, который в присутствии гипохлорита натрия вступал в реакцию (3+2)циклоприсоединения с хиральным производным камфорсультама Опользера **27**.



Схема 16. Полный синтез Макросфелидов J и K. EDCI — 1-этил-3-(3диметиламинопропил)карбодиимид; DMAP — 4-(диметиламино)пиридин; DDQ — 2,3-дихлор-5,6дициано-1,4-бензохинон.

Данный подход позволял получить целевой изоксазолин **28** в стереоселективном формате (dr > 10:1). Дальнейшее расщепление амидной связи аллиловым спиртом и снятие PMB-защитной группы приводило к спирту **29**. На следующим этапе было реализовано итеративное наращивание боковой цепи при помощи EDCI-промотируемой этерификации, которое давало на

выходе интермедиат **30**. Гидролиз аллилового сложного эфира, а также снятие PMB-защитной группы открывали путь к макролактонизации по Ямагучи, которая приводила к лактону **31**. Восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента было достигнуто действием реагентом Кулинковича (EtMgBr + Ti(O/Pr)4) и давало на выходе гидроксикетон **32**. Следует отметить, что изоксазолиновый цикл оставался нетронутым на протяжение всего синтеза и также может считаться защитной группой альдольного фрагмента. На финальном этапе спиртовая группа подвергалась алкилированию действием алкилтрифлатов. Удаление защитной MEM-группы завершало полный синтез данных макролидов.

Схожий углеродный скелет имеют (+)-Моноциллин II и (+)-Почонин D – представители класса 14членных макролидов. Данные соединения, впервые выделенные из грибков Monocillinum nordini [63], вызывают огромный интерес у химиков и биологов ввиду широкого спектра биологической активности. Было показано, что данные макролиды могут активно ингибировать протеины теплового удара (Hsp90) [64] и, таким образом, использоваться как противоопухолевые агенты [65]. Разработкой стратегии синтеза данных соединений также занималась группа Lee. В 2017 году они предложили полный синтез (+)-Моноциллин II и (+)-Почонин D, [66] который использовал последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления как инструмент для макроциклизации (Схема 17). На первоначальном этапе путем олефинирования по Джулия-Кочински хиральный альдегид 33 был превращен в диен 34. Для компонента нитрилоксидного циклоприсоединения синтеза второго доступное нитросоединение 35 подвергалось карбонилированию по Вильсмееру-Хааку и дальнейшему окислению до карбоновой кислоты 36. Сшивка двух строительных блоков 34 и 36 осуществлялась путем этерификации и давала на выходе эфир 37. Следующим этапом полного синтеза стала внутримолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения, которая запускалась действием 4хлорфенилизоцианата. При этом реализовывался эндо-подход, и целевой мостиковый изоксазолиновый интермедиат 38 был получен в виде смеси диастереомеров (dr = 1:1). На финальном этапе изоксазолиновый фрагмент подвергался восстановительному расщеплению с последующей дегидратацией до макроциклического енона **39**. Снятие защитных бензильных групп действием BCl₃ завершало синтез (+)-Моноциллина II. В свою очередь, (+)-Почонин D был получен путем селективного монохлорирования.



Схема 17. Полный синтез (+)-Моноциллина II и (+)-Почонина D. КНМDS – гексаметилдисилазид калия.

Амфотерицин В – известный член семейства микозаминов, в которое также входят Нистатин, Кандидин и Римоцидин, является средством для лечения системных грибковых инфекций. Он зарекомендовал себя как эффективное лекарство для лечения многих заболеваний, например, лейшманиоза [67]. Как известно, структурные аналоги природных соединений часто обладают высокой активностью и могут быть менее токсичными для организма человека. Поэтому изучение аналогов амфотерицина В вызывает большой интерес у химиков и биологов. В 2009 году группой Carreira был предложен синтез метилового эфира 35-дезокси-амфотерицина В, [68] [69] в котором последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления использовалась на этапе сборки полигидроксилированного фрагмента (Схема 18). На первоначальном этапе производное ацетоуксусного эфира **40** было вовлечено в реакцию с фурфуролом при катализе комплексом меди (II) и хирального фосфиного лиганда, что позволило получить спирт **41** с 94% ее. Дальнейшая последовательность гидролиза ацетонидной группы и



Схема 18. Полный синтез метилового эфира 35-дезокси-Амфотерицина В. (*R*)-tol-BINAP – [1,1'динафталин]-2,2'-диил)бис(дитолилфосфин); ТВАТ – тетрабутиламмоний дифтортрифенилсиликат; ТЕМРО – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил; NME – N-метилэфедрин.

1,3-син восстановления гидроксикетона давала на выходе интермедиат 42. Селективное превращение сложноэфирной и фурильной групп в спирты приводило к тетраолу 43, который далее был конвертирован в терминальный алкин 44 при помощи реагента Охиры-Бестмана. На следующем этапе был синтезирован второй строительный блок – соединение 45. При помощи ранее использованной стратегии из производного 40 был синтезирован интермедиат 45, который далее вступал в реакцию с алкином 44. Присутствие в реакции хирального комплекса цинка с (-)-NME позволяло провести реакцию в диастереоселективном формате (dr = 16:1). Дальнейшая последовательность защиты вторичной спиртовой группы, гидрирования тройной связи и превращение первичного спирта в оксим давало на выходе соединение 46. На финальной стадии была осуществлена межмолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения с алкеном 47. Получающийся таким образом изоксазолин 48 был далее подвергнут восстановительному расщеплению в присутствии карбонила молибдена, что завершало синтез строительного блока 49, представляющего из себя нижнюю полусферу метилового эфира 35-дезокси-Амфотерицина В.

Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления также использовалась в синтезе бокового домена Бафиломицина А₁ (Схема 19). Данное соединение было выделено в 1983 году из культур Streptomyces griseus и представляет из себя 16-членный макролид. Бафиломицин A₁ проявляет разнообразную биологическую активность, включающую антибактериальное и противогрибковое действие [70], [71], [72]. Однако, наибольший интерес у биологов он вызывает из-за способности влиять на рН-зависимые процессы. За счет этого данное соединение рассматривается как эффективное средство в борьбе с остеопорозом. В 2012 году группой Carreira был предложен полный синтез данного соединения [73], [74]. Первый этап исследования заключался в сборке одного из компонентов нитрилоксидного циклоприсоединения, а именно аллилового спирта 51. Для этого, защищенный гидроксиацетальдегид 50 вступал в реакцию с пропином. Присутствие в данной реакции хирального комплекса цинка с (+)-NME позволяет провести ее в асимметрическом варианте (94% ее). Дальнейшее частичное гидрирование тройной связи на катализаторе Линдлара давало на выходе целевой спирт 51. На следующем этапе был синтезирован прекурсор нитрил-оксидного компонента – оксим 54. Для этой цели хиральный оксазолидинон Эванса 52 вступал в альдольную реакцию с ацетальдегидом, при этом продукт 53 был получен в виде единственного диастереомера. Дальнейшее восстановление амидного фрагмента боргидридом лития и окисление получившейся спиртовой группы приводило к целевому оксиму 54. Сшивка двух строительных блоков производилась путем обработки 54 трет-бутилгипохлоритом. При

содействии системы EtMgBr/*i*PrOH целевой изоксазолиновый интермедиат **55** был получен в виде единственного диастереомера (смотри Схему 5). На следующем этапе боковой диольный фрагмент был превращен в циклический карбонат, а изоксазолиновый цикл подвергался восстановительному расщеплению путем каталитического гидрирования на никеле Ранея. Полученный таким образом альдоль **56** далее был восстановлен до 1,3-*mpaнc* диола **58** по методу Эванса. Финальное окислительное расщепление бокового диола приводило к альдегиду **59** – строительному блоку для C-14/C-19 фрагмента Бафиломицина А₁.



Схема 19. Полный синтез Бафиломицина A₁. NME – N-метилэфедрин; TBDPS – третбутил(дифенил)силил; TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил; Ra-Ni – никель Ранея.

Схожее нитрил-оксидное циклоприсоединение также играло важную роль при построении DEFдомена метилового эфира Спирастреллолида А – метанольного экстракта из морских беспозвоночных *Spirastrella coccinea*. Было найдено, что данное соединение может ингибировать действие пептидных фосфатаз на уровне IC₅₀ \approx 1 nM [75], [76]. В 2013 году группой Furstner был предложен полный синтез данного макролида [77], [78], [79] (Схема 20). На первоначальном этапе проекта исходя из известного эпоксида **60** был синтезирован первый компонент нитрилоксидного циклоприсоединения – аллиловый спирт **61**. Последующая реакция (3+2)-циклоприсоединения с генерируемым по ходу реакции хлороксимом **62** приводила к сшивке двух строительных блоков и давала на выходе изоксазолин **63**. Следует отметить, что присутствие хелатирующей кислоты Льюиса (система EtMgBr + *i*PrOH) позволяла осуществить процесс циклоприсоединения в диастереоселективном формате (смотри Схему 5). Последующее дезокси-иодирование терминального спиртового фрагмента и взаимодействие с енолятом циангидрина **64** приводило к интермедиату **65**.



Схема 20. Полный синтез метилового эфира Спирастреллолида А. TIPS – триизопропилсилил; TBAF – тетрабутиламмоний фторид; TES – триэтилсилил; LDA – диизопропиламид лития; TASF – трис(диметиламино)сульфоний дифтортриметилсиликат; PPTS – тозилат пиридиния.

На финальном этапе изоксазолиновый цикл подвергался восстановительному расщеплению действием карбонила молибдена. Удаление силильных защитных групп и подкисление инициировали спирокетализацию и давали на выходе интермедиат **66** – строительный блок для DEF-домена целевого макролида. Следует отметить, что изоксазолиновый фрагмент оставался незатронутым на стадиях дезокси-иодирования и алкилирования енолята, и являлся аналогом защитной группой для будущего альдоля.

Другим представителем семейства макролидов является (–)-Лазонолид А – 20-членный лактон, выделенный из Карибской морской губки *Forcepia sp*. в 1994 году [80]. Как и многие морские метаболиты, данное соединение представляет повышенный интересом со стороны химиков и биологов ввиду своей разнообразной биологической активности. С момента открытия данного соединения было осуществлено несколько синтезов тетрагидропиранильных фрагментов, а также один полный синтез рацемического продукта. Первый же энантиоселективный полный синтез был предложен группой Ghosh (Схема 21) [81], [82]. Их синтетический план включал использование последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления для сборки тетрагидропиранильного

фрагмента А целевого соединения. Путь к ключевому оксимному интермедиату начинался с хирального эпоксида **67**, который был превращен в полиол **69** действием аллилового спирта **68**. На следующем этапе боковой диольный фрагмент подвергался окислительному расщеплению до альдегида и последующей конденсации Анри с нитрометаном. Дегидратация нитроспирта **70** и восстановление промежуточного нитроалкена цинком в уксусной кислоте давало на выходе желаемый оксим **71**. Внутримолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения инициировалась действием раствора гипохлорита натрия и приводила к единственному диастереомеру бициклического изоксазолина **72**. На следующем этапе изоксазолиновый фрагмент был превращен в гидроксикетон **73** путем восстановительного расщепления водородом на никеле Ранея. После стереоселективного восстановления альдоля до **1**,3-диола и постановки защитной ацетонидной группы, боковой гидроксиметильный фрагмент подвергался окислению и олефинированию по Виттигу. Финальный кросс-метатезис с непредельным сульфоном **74** давал на выходе интермедиат **75** – строительный блок для цикла А целевого (–)-Лазонолида А.



Схема 21. Полный синтез (–)-Лазонолида А. L-селектрид – трис(втор-бутил)боргидрид лития; CSA – 10-камфорсульфоксилота; TBS – трет-бутил(диметил)силил; TBAF – тетрабутиламмоний фторид; DMP – периодинан Десса-Мартина; Ra-Ni – никель Ранея.

Галихондрины являются классом полиэфирных макролидов выделенных из морской губки Halichondria okadai в 1986 году группами Hirata и Uemura [83]. Представители данного семейства обладают мощным противоопухолевым действием, чем вызывают большой интерес у химиков и биологов. В ходе изучения биологической активности данных соединений был разработан синтетический аналог Эрибулин (торговое название Halaven) – успешный клинический препарат против метастатического рака молочной железы и липосаркомы. Данное соединение имеет в своей структуре тот же макролидный фрагмент. В свою очередь полиэфирная часть «урезана» до единственного тетрагидрофурильного цикла. В 2022 году группой Nicolaou была предложена новая стратегия для получения данного соединения (Схема 22) [84]. Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления была ключевым превращением на стадии сборки тетрагидрофурильного блока. Данная стратегия позволила не только осуществить синтез пятичленного гетероцикла, но и создать два новых стереоцентра. Первый этап синтеза был нацелен на получение ключевого оксимного интермедиата. Для этого, с использованием метода Николаса хиральный гидроксиэфир 76 был превращен в интермедиат 77. Последующее частичное гидрирование тройной связи на катализаторе Линдлара, а также восстановление карбоксильной группы давали на выходе альдегид 78. Ключевая стадия синтеза, а именно внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение, инициировалась постадийной обработкой 78 гидроксиламином и гипохлоритом натрия, при этом целевой бициклический изоксазолин 79 был получен в виде единственного диастереомера. На следующем этапе изоксазолиновый фрагмент подвергался восстановительному расщеплению с использованием карбонила молибдена. Получающийся при этом альдоль 80 был стереоселективно восстановлен до диола по методу Эванса. После замещения первичной спиртовой группы п-толилсульфидом, метилирования свободной спиртовой группы и окисления сульфида до сульфона был получен интермедиат 81. На данном этапе защитная силильная группа была заменена на пивалат, а хиральное дигидроксилирование по Шарплессу терминальной двойной связи завершало синтез соединения 82 – строительного блока для тетрагидрофурильного цикла А.


Схема 22. Полный синтез Эрибулина. DIBAL — диизобутилалюминийгидрид; оксон — KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄; Ad-mix- α — K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQ)₂-PHAL; DMP — периодинан Десса-Мартина.

2.4.2 Алкалоиды

Другим распространенным классом природных соединений, с которыми тесно связаны химическая и биологическая науки являются алкалоиды. Данные соединения зачастую имеют стереохимически сложный полициклический углеродный скелет, который хорошо подходит для использования синтетической последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления.

Так, данный метод был использован в сборке пиррольного ядра морских алкалоидов (–)-Ханишина [85] и (–)-Лонгамида В [86], путь к которым был предложен в 2012 году [87] (Схема 23). Целью первого этапа синтеза стало получение алкенового компонента нитрилоксидного циклоприсоединения **85**. Для этого производное доступной хиральной аминокислоты **83** было превращено в соответствующий азид **84**. Аллилирование аминогруппы совместно с восстановлением азидо-группы по Штаудингеру приводили к целевому алкену **85**. Ключевым этапом синтеза была реакция (3+2)-циклоприсоединения интермедиата и хлороксима **86**. Получающийся изоксазолин **87** подвергался восстановительному расщеплению при помощи каталитического гидрирования на Pd/C. При этом, промежуточный гидроксикетонный интермедиат **88** претерпевал конденсацию со вторичным амином, давая на выходе пиррольный цикл **89**. Стоит отметить данную интересную стратегию, которая использует генерирование альдольного фрагмента для дальнейшей конденсации с боковой аминогруппой.



Схема 23. Полный синтез алкалоидов (–)-Ханишина и (–)-Лонгамида В. Cbz – бензилоксикарбонил; LiHMDS – гексаметилдисилазид лития; Вос – трет-бутоксикарбонил; NBS – N-бромсукцинимид; TFA – трифторуксусная кислота.

Финальное бромирование данного гетероцикла, а также образование лактама завершало синтез (–)-Ханишина. (–)-Лонгамид В был получен путем гидролиза сложного эфира.

Другое интересное применение последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления изоксазолина было предложено группой Hu [88] в синтезе (–)-Кокаина, а также (–)-Ферругинина [89] – неприродного модулятора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Схема 24). В данном случае в реакции циклоприсоединения использовался неклассический бром-содержащий нитрил-оксид. Получающийся при этом бромзамещенный изоксазолиновый интермедиат был использован как предшественник сложноэфирного и нитрильного фрагмента. Первый этап синтеза заключался в сборке алкенового компонента нитрилоксидного циклоприсоединения. Для этой цели производное хирального основания Бэтти 90 подвергалось двойной функционализации последовательным действием винил- и аллилмагнийбромидом. Получающийся при этом дизамещенный пирролидин 91 вступал во внутримолекулярную реакцию метатезиса, приводя к целевому алкеновому интермедиату 92. Взаимодействие с бромнитрилоксидом было ключевой стадией синтеза. Данное превращение протекало в стерео- и региоселективном формате, [90] давая на выходе общий трициклический интермедиат 93.



Схема 24. Полный синтез ацетилхолиновых модуляторов (–)-Кокаина и (–)-Ферругинина. Вос – трет-бутоксикарбонил; HG-II – катализатор Ховейда-Граббса 2-ого поколения; PPTS – тозилат пиридиния; TFA – трифторуксусная кислота; Ra-Ni – никель Ранея.

На пути синтеза (-)-Ферругинина, данный интермедиат подвергался восстановительному расщеплению путем каталитического гидрирования на никеле Ранея. При этом получающийся промежуточный бром-содержащий имин отщеплял молекулу бромоводорода, давая на выходе нитрильную группу в соединении 94. В общем, последовательность (3+2)-циклоприсоединения с бромнитрилоксидом/восстановительного расщепления можно воспринимать как формальное гидрокси-цианирование алкена 92. Дальнейшие превращения, а именно нуклеофильное присоединение по нитрильной группе, а также дегидратация приводили к целевому (–)-Ферругинину. Синтетический путь к (–)-Кокаину использовал немного отличающуюся стратегию. В данном случае атом брома был заменен на метоксидную группу действием метилата натрия на 93. Дальнейшее восстановительное расщепление давало на выходе сложный эфир 95. По аналогии с синтезом (–)-Ферругинина, последовательность циклоприсоединения с бромнитрилоксидом и восстановительного расщепления здесь играла роль гидроксикарбоксилирования алкена 92. Бензоилирование свободной гидроксильной группы завершало синтез (–)-Кокаина.

Схожее хиральное производное 178 также использовалось для получения (+)-эпи-Люпинина – хинолизидинового алкалоида, выделенного из саженцев L. Luteus [91], [92]. В синтезе, группой Hu [93], предложенным последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления использовалась для сборки цикла В целевого алкалоида (Схема 25). Кроме этого, рассматриваемый метод позволил создать стереоцентр при боковой гидроксиметильной группе. Первый этап проекта был нацелен на получение оксимного интермедиата 98. Для этой цели хиральное производное 96 подвергалось функционализации действием винилмагнийбромида и последующему восстановлению алюмогидридом лития. Наращивание боковой оксиминоалкильной цепи осуществлялось путем алкилирования атома азота 3-хлорпропанолом, в котором далее гидроксильная группа была замещена на функционализированный гидроксиламин по реакции Мицунобу. Финальная обработка интермедиата 97 фторидом цезия давала на выходе целевой непредельный оксим 98. На данном этапе была осуществлена ключевая стадия синтеза, а именно внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение. Данная реакция протекала стереоселективно, приводя к единственному диастереомеру трициклического изоксазолина **99**. Последующее восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента путем каталитического гидрирования, а также декарбонилирование завершали синтез (+)-эпи-Люпинина.



Схема 25. Полный синтез (+)-*эпи*-Люпинина. DEAD — диэтилазодикарбоксилат; Ra-Ni — никель Ранея.

Последовательность реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксида и гидрирования получающегося изоксазолина также использовалась для построения сложного трициклического каркаса Хуперзина R – представителя семейства алкалоидов, выделенных из Lycopodium serratum [94] (Схема 26). Данное соединение характеризуется наличием макроциклического амида, в построении которого было задействовано восстановительное расщепление промежуточно образующегося изоксазолина. На пути к ключевому оксимному интермедиату, симметричный алкин 100 подвергался гидроиодированию действием реагента Шварца и последующей обработкой молекулярным иодом [95]. После замены защитных силильных групп на соответствующие мезилаты, интермедиат 101 вступал в реакцию циклизации с нозиламидом, давая на выходе циклический амид 102. Наращивание боковой цепи было осуществлено путем взаимодействия литийорганического соединения, полученного из 102, с хиральным лактоном 103. Окисление свободной гидроксильной группы и обработка промежуточного альдегида гидроксиламином приводили к целевому оксиму 104. Ключевая стадия синтеза, а именно (3+2)циклоприсоединение, запускалась действием гипохлорита натрия. При этом, желаемый полициклический изоксазолин 105 был выделен в виде единственного диастереомера. Снятие защитной Вос-группы с атома азота приводило к циклическому полуаминалю 106, который далее подвергался восстановительному расщеплению действием реагента Кулинковича (EtMgBr +

Ti(OiPr)₄). Образующийся при этом промежуточный гидрокси-имин **107** претерпевал ретроальдольную реакцию, давая на выходе бициклический лактам **108**. Гомологизация карбонильной группы, окисление до карбоновой кислоты **109** и образование лактона завершали синтез целевого алкалоида.



Схема 26. Полный синтез каркасного алкалоида Хуперзина R. Ср – циклопентадианил; Ns – 2нитробензолсульфонил; ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; Вос – трет-бутоксикарбонил; DMP – периодинан Десса-Мартина; КНМDS – гексаметилдисилазид калия.

В 2002 году группой Fukuyama был предложен синтез (+)-Винбластина – алкалоида, выделенного из полукустарника *Catharanthus roseus* и обладающего выраженной противоопухолевой активностью [96], [97]. Данное соединение состоит из двух индольных блоков. Один из них – (–)-Виндолин, выделяют из природных объектов и используют в данном виде во всех известных синтезах. Таким образом, полный синтез (+)-Винбластина сводится к получению второго индольного блока. Предложенный группой Fukuyama подход [98] основывается на использовании внутримолекулярного (3+2)-циклоприсоединения нитрил-оксида для построения боковой алкильной цепи (Схема 27). На пути к ключевому интермедиату **113** при помощи хирального оксазолидинона Эванса **111** был синтезирован нитрил **112**. Дальнейшее восстановление нитрильного фрагмента DIBAL и обработка гидроксиламином давали целевой оксим **113**. На следующем этапе была осуществлена ключевая стадия синтеза, а именно внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение.



Схема 27. Полный синтез индольного алкалоида (+)-Винбластина. TBDPS — третбутил(дифенил)силил; DIBAL — диизобутилалюминийгидрид; mCPBA — мета-хлорпербензойная кислота; TES — триэтилсилил.

Данное превращение инициировалось действием гипохлорита натрия и приводило к единственному диастереомеру бициклического изоксазолина **114**. Дальнейшее восстановительное расщепление было осуществлено обработкой цинком в уксусной кислоте и давало на выходе гидроксикетон **115**, который далее подвергался окислению по Байеру-Виллигеру. Получающийся при этом лактон **116** имеет в своем составе весь углеродный скелет боковой алифатической цепи целевого индольного строительного блока. «Сшивка» со вторым компонентом, а именно (–)-Виндолином и финальная функцонализация завершала синтез целевого алкалоида.

Синтетическая последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления также была ключевой стадией сборки бициклического ядра семейства декагидрохинолиновых алкалоидов Лепадинов, выделенных из колониальных асцидий Clavelina lepadiformis [99], [100]. В 2021 году группой Топд был предложен коллективный синтез 6 представителей данной группы алкалоидов [101] (Схема 28). На первоначальном этапе доступный фурфуриламид 117 был превращен в енон 118 посредством последовательности азаперегруппировки Ахматовича и присоединения аллилсилана. Дальнейшее восстановление сопряженной карбонильной группы по Люче и Rh-катализируемое гидрокарбонилирование давало на выходе альдегид 119. Ключевой стадией синтеза стала внутримолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения, которая инициировалась обработкой гидроксиламином и системой оксон/NaCl. При этом целевой трициклический изоксазолин **120** был выделен в виде единственного диастереомера. Восстановительное расщепление было осуществлено действием железа в присутствии хлорида аммония и приводило к гидроксикетону 121. Дальнейшая последовательность дегидратации и гидрирования получающегося енонового фрагмента давали на выходе бициклический кетон 122. На данном этапе карбонильная группа подвергалась гомологизации путем олефинирования по Виттигу с гидролизом промежуточного енолового эфира. Получающиеся при этом диастереомерные альдегиды 123 и 124 были разделены и использовались на финальном этапе как предшественники целевых алкалоидов.



Схема 28. Полный синтез семейства алкалоидов Лепадинов. Оксон –2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄; асас – ацетилацетонат; ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ТВS – трет-бутил(диметил)силил; NaHMDS – гексаметилдисализид натрия.

2.4.3 Терпеноиды

Терпеноиды (изопреноиды) представляют из себя класс природных соединений, которые получаются при олигомеризации общего исходного строительного блока – изопрена. Данные природные соединения зачастую имеют сложный полициклический скелет различной степени оксигенирования. Встречаются фрагменты енонов и гидроксикетонов, а также диольные группы.

Благодаря этому терпеноиды становятся превосходными объектами для применения последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления.

В 2001 году группой Funk был предложен полный синтез [102] Иллудина С – представителя класса сесквитерпенов, выделенного из некоторых видов грибов и обладающего противомикробной активностью в отношении Staphylococcus aureus (MRSA) [103], [104] (Схема 29). Их подход включал использование последовательности (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксида/восстановительного расщепления для построения циклогексенонового цикла. На первоначальном этапе был осуществлён синтез первого строительного блока – непредельного кетона 126. Для этой цели циклопропил-замещеное производное ацетилацетона 125 подвергалось частичному восстановлению действием трис(трет-бутокси)алюмогидрида лития. Дальнейшая замена гидроксильной группы на атом иода и элиминирование давали на выходе целевой енон 126. Для синтеза второго компонента еноловый эфир 127 подвергался реакции формилирования в присутствии системы POBr₃/DMF с последующим дезоксибромированием. Дальнейшая обработка гидроксиламином приводила к оксиму **128**. Сшивка двух строительных блоков осуществлялась путем присоединения литийорганического соединения, генерируемого из 128, по карбонильной группе кетона 126 и давала на выходе интермедиат 129.



Схема 29. Рацемический синтез Иллудина С. ДБУ — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; Хлорамин-Т — N-хлор-N-(пара-толуолсульфонил)азанид натрия; Ra-Ni — никель Ранея.

Ключевой стадией полного синтеза стала внутримолекулярная реакция (3+2)циклоприсоединения, в ходе которой происходило образование шестичленного цикла в **130**. В данном случае генерирование нитрил-оксида осуществлялось действием хлорамина-Т. Реакция протекала с количественным выходом и приводила к тетрациклическому продукту **130**. Дальнейшее восстановительное расщепление изоксазолинового цикла осуществлялось путем каталитического гидрирования на никеле Ранея в присутствии борной кислоты. На финальной стадии получающийся гидроксикетон **131** подвергался дегидратации, давая на выходе целевой рацемический Иллудин С.

Синтетическая последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/Восстановительного расщепления также была использована в сборке [105] бокового енонового фрагмента 3гидрокси-β-ионона – представителя семейства биснорсесквитерпенов, выделенного из водных экстрактов овсянницы рыжеватой (*Vulpia myuros*) (Схема 30) [106]. На первоначальном этапе исходя из металлилмагний бромида и альдегида **132** был получен спирт **133**. Дальнейшая защита свободной спиртовой группы вместе с ениновым метатезисом приводили к диену **134**. На финальной стадии осуществлялось наращивание боковой цепи, содержащей еноновый фрагмент. Промежуточный диен **134** вступал в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с нитрилоксидом, генерируемым из хлороксима ацетальдегида, давая на выходе бициклический изоксазолин **135**. Последующее восстановительное расщепление гетероцикла осуществлялось путем каталитического гидрирования на никеле Ранея в присутствии триметилбората. Дегидратация гидроксикетонного фрагмента в **136** вместе со снятием TBS-защитной группы завершали синтез целевого терпеноида.



Схема 30. Полный синтез 3-гидрокси-β-ионона. ДБУ — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; TBS — трет-бутил(диметил)силил; Ra-Ni — никель Ранея.

Следует отметить, что используемая последовательность здесь выполняла функцию формального карбонилирования двойной связи диена **134**.

Эвдесманы являются классом сесквитерпеноидов, выделенных из растений семейства *Asteraceae* и проявляющих широкий спектр биологической активности, включающей противогрибковое, антибактериальное и противораковое действие [107]. Структура данных соединений содержит декалиновое ядро, которое может иметь *mpaнc* или *циc* сочленение. Одним из представителей более редких *циc*-декалиновых систем является 5-*эпи*-эвдесм-4(15)ен-1β,6β-диол **142**, выделенный в 2003 году из листьев *Litsea verticillate* [108]. Было установлено, что данный терпеноид проявляется активность в ингибировании репликации ВИЧ на уровне IC₅₀ = 73.1 mM. В 2012 году группой Kundig был предложен первый энантиоселективный полный синтез данного соединения [109], в котором последовательность (3+2)-циклоприсоединения



Схема 31. Полный синтез 5-*эпи*-эвдесм-4(15)-ен-1β,6β-диола. РМВ — 4-метоксибензил; DCC — дициклогексилкарбодиимид; MEK — метилэтилкетон; Ad-mix-β — K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQD)₂-PHAL; NCS — N-хлорсукцинимид; реагент Нистеда — Zn(CH₂ZnBr)₂·TГΦ; DDQ — 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; Ra-Ni — никель Ранея.

нитрилоксида/восстановительного расщепления использовалась для построения цисдекалинового ядра (Схема 31). На пути к главному оксимному интермедиату, доступный хиральный (-)-*цис*-пиперитол вступал в реакцию этерификации с защищенной гидроксиуксусной кислотой 137 С последующей [3,3]-сигматропной перегруппировкой. Дальнейшее восстановление карбоксильной группы и медь-катализируемое кросс-сочетание с аллилмагнийбромидом приводило к диену 138. Селективное расщепление терминальной двойной связи действием AD-mix-β и периодата натрия давало на выходе альдегид **139**. Ключевой стадией синтеза стала сборка цис-декалинового каркаса. Обработка интермедиата 139 гидроксиламином и NCS запускала внутримолекулярную реакцию (3+2)-циклоприсоединения, которая приводила к трициклу 141. Следует отдельно поговорить о стереохимическом результате реакции. На первом этапе происходило образование интермедиата 140, в котором далее С-4 центр претерпевал эпимеризацию, которая приводила к цис-сочлененной декалиновой системе. Дальнейшее восстановительное расщепление изоксазолинового цикла было осуществлено посредством гидрирования на никеле Ранея. На финальной стадии свободная спиртовая группа была защищена при помощи РМВ-защиты, а карбонильная группа подвергалась олефинированию с использованием реагента Нистеда. Глобальное снятие защит завершало синтез целевого сесквитерпеноида.

Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления также использовалась в формальном синтезе (+)-Пирипиропена А – меротерпеноида [110], выделенного из культур Aspergillus fumigatus FO-1289 группой Omura в 1993 году [111]. Данный терпеноид обладает широким спектром биологической активности, включая ингибирование АСАТ (ацил-коэнзим А/холестерол ацилтрансфераза) на уровне IC₅₀ = 58 нМ, что делает его перспективным агентом в борьбе с атеросклерозом. В 2019 году группой Хіе был предложен лаконичный формальный синтез данного меротерпеноида, который основывался на использовании внутримолекулярной реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксида для построения транс-декалиновой системы АВ-колец (Схема 32) [112]. На первоначальном этапе синтеза природный (*R*)-карвон подвергался двойному алкилированию, приводя к интермедиату 144. Гидролиз ацетальной защиты в присутствии гидроксиламина давал на выходе главный оксимный интермедиат 145. На ключевом этапе синтеза данный интермедиат вступал во внутримолекулярную реакцию (3+2)-циклоприсоединения, приводя к единственному стереоизомеру трициклического изоксазолина 146. Дальнейшее восстановление енонового фрагмента при помощи L-селектрида приводило к еноловому эфиру 147. На финальном этапе изоксазолиновый фрагмент подвергался восстановительному расщеплению каталитическим

гидрированием на никеле Ранея. Диастереоселективное восстановление гидроксикетона **148** приводило к интермедиату **149** – известному полупродукту в полном синтезе (+)-Пирипиропена A [113].



Схема 32. Формальный синтез Пирипиропена А. LDA — диизопропиламид лития; L-селектрид — трис(втор-бутил)боргидрид лития; KHMDS — гексаметилдисилазид калия; Tf — трифторметансульфонил; Ra-Ni — никель Ранея.

семейством тритерпеноидов, Шинортритерпеноиды являются содержащих сложный полициклический углеродный скелет с высокой степенью оксигенирования [114], [115]. Данные соединения впервые были выделены из плодов Schisandraceae и проявляют широкий спектр различной биологической активности. В 2021 году группой Tsukano была разработана стратегия синтеза АВС-домена одного из представителей данного семейства – Арисанлактона С (Схема 33) [116]. Используемая при этом стратегия нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления была ключом к сборке семичленного цикла С. Первоначальный этап исследования был направлен на синтез ключевого оксимного интермедиата 152. Для данной цели из доступной *D*-рибозы был получен тозилат 150, который далее был превращен в интермедиат 151 путем медь-катализируемого кросс-сочетания с аллилмагнийбромидом. Ключевой стадией синтеза стала сборка семичленного цикла, которая была осуществлена путем нитрилоксидного циклоприсоединения. Обработка интермедиата 152 гипохлоритом реакцию (3+2)-циклоприсоединения, натрия запускала приводя К

трициклическому интермедиату **153**. На данном этапе изоксазолиновый фрагмент подвергался восстановительному расщеплению, давая на выходе силоксикетон **154**.



Схема 33. Синтез ABC-фрагмента Арисанлактона С. TBS – трет-бутил(диметил)силил; TBAF – тетрабутиламмоний фторид; NaHMDS – гексаметилдисализид натрия; AZADOL – 2-гидрокси-2азаадамантан; BAIB – бисацетоксииодбензол; DIPEA – диизопропилэтиламин; LiHMDS – гексаметилдисилазид лития; реагент Берджесса – метил-N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат.

Последующее олефинирование по Виттигу, а также окисление спиртовой группы приводили к сложному эфиру **155**. Следующим этапом стало сборка двух тетрагидрофурильных циклов A и B. Обработка интермедиата **155** метиллитием, а также дигидроксилирование двойной связи с последующим окислением первичного спирта приводили к лактону **156**. На финальном этапе свободная гидроксильная группа подвергалась ацетилированию и последующей конденсации Дикмана, давая на выходе циклический полуацеталь **157**. Последующая дегидратация при помощи реагента Берджесса, а также гидрирование получившейся кратной связи и окисление спиртовой группы завершали синтез строительного блока **158**, использование которого предполагается в полном синтезе Арисанлактона C.

2.4.4 Стероиды

Стероиды также являются представителями семейства терпеноидов, выполняющими очень важные функции в организме человека, включая дифференциацию полового развития (андрогены и эстрогены), регуляцию сердечно-сосудистой системы и артериального давления и многие другие. Отличительная черта практически всех стероидов – наличие стеранового тетрациклического ядра. Однако, в редких случаях встречаются производные, имеющие измененный углеродный скелет. Таковыми являются представители семейства Строфастеролов – вторичных метаболитов, выделенных из грибов Stropharia rugosoannulata группой Kawagishi [117]. Данные соединения имеют трициклический АВС-домен, представленный ундекагидрофенантреновой системой, а также пятичленный цикл D. В 2020 году группой Kuwahara был предложен полный синтез данных соединений (Схема 34) [118]. В их подходе синтетическая последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления была использована для построения цикла D. Рассматриваемый метод позволил не только осуществить стереоселективную сборку пятичленного цикла, но также создать стереоцентр при удаленной гидроксильной группе при С-25. На первом этапе известная секоэргостановая кетокислота 159 была превращена в соответствующий альдегид 160 путем тиоэтерификации и восстановления. Дальнейшая обработка гидроксиламином и раствором гипохлорита натрия запускала внутримолекулярную реакцию (3+2)-циклоприсоединения, которая приводила к интермедиатам 161 и 161. В ходе данного превращения образовывался 5,5-сочлененный бициклический изоксазолиновый фрагмент со средней стереоселективностью. Последующее восстановительное расщепление гетероцикла давало на выходе гидроксикетон 162. На данном этапе получившаяся карбонильная группа была подвергнута восстановлению и радикальному дезоксигенированию по Бартону-МакКомби. Следующим шагом стала модификация



Схема 34. Синтез алкалоидов семейства Строфастеролов. EDCI — 1-этил-3-(3диметиламинопропил)карбодиимид; N-PSP — N-(фенилселено)фталимида; DDH — 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин; V-70 — азобис(2,4-диметил-4-метоксивалеронитрил); Ra-Ni — никель Ранея.

трициклического стероидного ядра. Еноновый фрагмент был окислен до диенонового путем последовательности бромирования/селенирования и элиминирования по Коупу. Дальнейшая модификация полученной кратной связи путем электрофильного присоединения N- (фенилселено)фталимида (N-PSP) и окисления связи С-Se приводила к эпоксиду **163**. Исчерпывающее удаление защитных групп завершало синтез Строфастерола F. Селективное окисление спиртовой группы при C-23 атоме и снятие защитных групп приводило к Строфастеролу C, который был далее конвертирован в Строфастерол E путем восстановления карбонильной группы.

Фураностероиды являются еще одним семейством стероидов, имеющим необычное строение каркаса [119]. Помимо классического тетрациклического АВСD-ядра они также имеют фурановое ядро Е, конденсированное с циклами А и В. В 2019 году группа Gao предложила синтез Виридина и Виридиола[120] – представителей данного семейства стероидов. В их подходе стратегия (3+2)циклоприсоединения нитрилоксидов/восстановительного расщепления была использована для построения цикла А (Схема 5) [121]. На первом этапе по известной методике исходя из *L*-рибозы был получен алкен **164**, который далее вступал в реакцию межмолекулярного кросс-метатезиса с этилакрилатом, приводя к интермедиату 165. Дальнейшая обработка гидроксиламином и хлорамином-Т запускала внутримолекулярную реакцию (3+2)-циклоприсоединения, давая на выходе трициклический продукт 166. Следует отметить, что данное превращение протекало стереоселективно и приводило к единственному диастереомеру изоксазолина 166. Защита спиртовой группы и последующее восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента приводили к соединению 167. На данном этапе получившаяся гидроксильная группа была защищена TBS-эфиром, а карбонильный фрагмент подвергался олефинированию по Виттигу. Превращение сложноэфирной группы в амид Вайнреба и обработка данного интермедиата литийорганическим соединением, полученным из 168, позволило получить продукт 169. Следующим этапом синтеза стала радикальная циклизация инициируемая фенилсиланом в присутствии саленового комплекса кобальта. Дальнейшее селективное снятие TES-защитной группы в присутствии TBS-эфира и окисление по Дессу-Мартину привело к кетону 170. На данном этапе при катализе L-пролином введённая на прошлой стадии карбонильная группа была превращена в енон. Эпоксидирование данного фрагмента действием литиевой соли третбутилгидропероксида и дальнейшее окисление приводили к дигидрофурановому интермедиату 171. Дегидратация данного фрагмента, а также гидролиз ацетонидной защиты с селективным метилированием одной из двух спиртовых групп завершали синтез Виридина. Виридиол был получен путем гидридного восстановления карбонильной группы в Виридине.



Схема 35. Полный синтез Виридина и Виридиола. HG-II — катализатор Ховейда-Граббса 2-ого поколения; хлорамин-Т — N-хлор-N-(пара-толуолсульфонил)азанид натрия; DOWEX 50W-X8 — высокодисперсная ионно-обменная смола; DMP — периодинан Десса-Мартина; Ra-Ni — никель Ранея.

2.4.5 Псевдосахара

Как говорилось ранее, последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления может быть эффективным инструментом в синтезе соединений, содержащих фрагменты многоатомных спиртов. Яркими примерами таких соединений являются псевдосахара – структурные аналоги углеводов.

представителей класса псевдосахаров являются Габозины – семейство Одними из полигидроксилированных циклогексанонов и циклогексенонов, впервые выделенных из штаммов Streptomyces в 1974 году [122]. Данные соединения вызывают интерес благодаря своей антимикробной и противораковой активности [123], [124]. На данный момент семейство насчитывает 17 соединений. В 2009 году группой Shing был предложен синтез Габозинов F и O, а 4-эпи-Габозин также эпимера О, в котором последовательность (3+2)циклоприсоединения/восстановительного расщепления стала ключем к сборке шестичленного цикла (Схема 36) [125]. На первоначальном этапе *D*-манноза была превращена в полиол 172 ацетонидной нуклеофильного путем постановки защиты И присоединения аллилмагнийбромида. Последующее окислительное расщепление диола действием периодной кислоты и образование оксимного фрагмента приводили к интермедиату 173. Ключевой стадией внутримолекулярная (3+2)-циклоприсоединения, синтеза стала реакция которая инициировалась обработкой хлорамином-Т И давала на выходе бициклический изоксазолиновый интермедиат 174. Данный процесс протекал со средней степенью стереоселективности и приводил к диастереомерной смеси продуктов 174 с соотношением примерно 5:1. Для синтеза эпимера 4-эпи-Габозина О была осуществлена смена конфигурации стереоцентра при свободном спиртовом атоме при помощи реакции Мицунобу. Дальнейшее восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента в 175, а также дегидратация с последующим гидрированием приводили к желаемому 4-эпи-Габозину О. Для синтеза Габозина 0 интермедиат 174 был подвергнут использованной ранее последовательности восстановительного расщепления/дегидратации и гидрирования. В свою очередь синтез Габозина F брал свое начало с *L*-арабинозы. На первом этапе спиртовая группа при аномерном центре была превращена в бензиловый эфир, а фрагмент 1,2-транс диола был защищен при помощи BDA-группы. Последующее снятие бензильной защитной группы и нуклеофильное присоединение по карбонильной группе приводило к полиолу 176. Для создания оксимного центра фрагмент 1,2-диола подвергался окислительному расщеплению при помощи периодата натрия с последующей обработкой гидроксиламином.



Схема 36. Полный синтез некоторых представителей семейства Габозинов. Хлорамин-Т – N-хлор-N-(пара-толуолсульфонил)азанид натрия; DIAD – диизопропилазодикарбоксилат; сульфуран Мартина – бис[α,α-бис(трифторметил)бензилокси]дифенилсера; Ra-Ni – никель Ранея.

Как и ранее, полученный оксим **177** был конвертирован в соответствующий нитрилоксид действием хлорамина-Т, что запускало реакцию внутримолекулярного (3+2)циклоприсоединения и давало на выходе изоксазолин **178**. В данном случае процесс циклоприсоединения обладал более высокой степенью стереоселективности и целевой интермедиат **178** был получен в виде единственного диастереомера. На финальной этапе соединение **178** вступало в реакцию восстановительного расщепления путем гидрирования на никеле Ранея, а последовательность дегидратации/гидрирования енона завершала синтез Габозина F.

Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления также была использована в синтезе Бенгазолов А, С и Е (Схема 37). Данные природные соединения, выделенные из губок рода Jaspis [126], проявляют схожую с Амфотерицином В противогрибковую активность против штаммов *Candida* [127], [128]. Бенгазол А – один из представителей данного семейства, является эффективным средством против нематод Nippostrongylus braziliensis (IC₅₀ = 50 μ g/mL). В 2006 году группой Ley был предложен энантиоселективный синтез трех данных соединений [129], [130]. На пути к главному оксимному интермедиату, BDA-защищенный глицериновый альдегид 179 был превращен в оксазол 180 действием TosMIC. Дальнейший гидролиз ацетального фрагмента и селективная защита вторичной спиртовой группы давали на выходе интермедиат 181. Для создания второго оксазольного цикла первичная спиртовая группа была окислена до карбоновой кислоты, после чего следовала конденсация с метиловым эфиром серина. Дальнейшее восстановление сложноэфирной группы альдегида И циклизация в присутствии до системы PPh₃/дибромтетрахлорэтан приводили к целевому бисоксазольному интермедиату 182. Депротекция первичной гидроксильной группы, окисление до альдегида и обработка гидроксиламином давали на выходе целевой оксим 183. Ключевой стадией стала межмолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения, которая инициировалась действием NCS в присутствии карбоната цезия. Получающийся при этом изоксазолиновый интермедиат 185 был выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 7:2 в пользу необходимого изомера. Полученный изоксазолиновый фрагмент далее был подвергнут восстановительному расщеплению действием водорода на никеле Ранея. На финальном этапе было осуществлено 1,3-син селективное восстановление гидроксикетона **186**, ацилирование спиртовой группы при С-10 и снятие бисацетальной защиты, что завершало синтез производных Бенгазола.



Схема 37. Полный синтез природных соединений семейства Бенгазолов. TosMIC – толуолсульфонилметилизоцианат; TES – триэтилсилил; TBTU – 2-(1H-бензтриазол-1-ил)-1,1,3,3- тетраметиламиний тетрафторборат; PPTS – тозилат пиридиния; DMP – периодинан Десса-Мартина; NCS – N-хлорсукцинимид; Ra-Ni – никель Ранея.

2.4.7 Поликетиды

Поликетиды являются еще одним видом природных соединений, в углеродном скелете которых присутствует множеством карбонильных и спиртовых групп. Данное строение делает их отличными объектами для применения синтетической последовательности (3+2)циклоприсоединения/восстановительного расщепления.

Одними из представителей семейства поликетидов являются Мириапороны. Данный класс соединений вызывает особый интерес у химиков и биологов ввиду структурного сходства с Теданолидом – поликетидным макролидом, выделенным из карибских губок *Tedania ignis* [131], и проявляющим высокую противораковую активность на уровне пикомолярных концентраций. Ввиду данного структурного сходства сам класс соединений Мириапоронов также проявляет высокую активность по отношению к линии клеток мышиного лимфоцитарного лейкоза L-1210

(IC₅₀=100 ng/ml) [132]. В 2004 году группой Taylor был предложен синтез Мириапоронов 3 и 4, в котором последовательность циклоприсоединения/восстановительного расщепления использовалась для построения бокового альдольного фрагмента (Схема 38) [133], [134]. На первоначальном этапе проекта известный аллильный спирт **187** был окислен до альдегида и введен в альдольную реакцию с хиральным оксазолидиноном Эванса **188**.



Схема 38. Полный синтез поликетидов семейства Мириапоронов. IBX — 2-Иодоксибензойная кислота; NMO — N-метилморфолин-N-оксид; TBS — трет-бутил(диметил)силил.

После восстановления уретанового фрагмента и расстановки TBS-защитных групп была вторая альдольная реакция. При использовании второго проведена энантиомера оксазолидинона 189 была достигнута обратная стереоселективность при создании стереоцентра при спиртовом атоме С-7 в интермедиате 190. Следует отметить эффективность используемой стратегии, которая позволила создать углеродный скелет с четырьмя смежными стереоцентрами. было Наращивание терминального гидроксикетонного фрагмента (3+2)осуществлено С использованием последовательности циклоприсоединения/восстановительного расщепления. Межмолекулярная реакция с нитрилоксидом, генерируемым из 1-нитропропана, селективно протекала с менее замещенной двойной связью в 191 и приводила к смеси диастереомеров 192. Последующее восстановительное расщепление изоксазолинового цикла давало на выходе целевой гидроксикетон 193. Ввиду наличия чувствительных к каталитическому гидрированию кратных связей данная трансформация была осуществлена действием карбонила молибдена. На финальном этапе происходило селективное эпоксидирование аллилового спирта с последующим глобальным снятием защитных групп, которое давало на выходе целевой Мириапорон 4, который находился в равновесии с циклическим полуацеталем Мириапороном 3.

Последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/расщепления изоксазолина также играла ключевую роль в синтезе Аспермитина А – поликетида, выделенного из морских грибков вида Aspergillus [135]. Данное соединение проявило себя как потенциальное лекарство в лечении болезни Альцгеймера. В 2012 году группой Shishido был предложен эффективный полный синтез данного соединения, В котором последовательность циклоприсоединения/восстановительного расщепления сыграла ключевую роль в сборке цикла В бициклического скелета (Схема 39) [136]. На первом этапе доступный энантиомерно чистый (-)-цитронеллаль был превращен в интермедиат **194** по известной методике [137]. Дальнейшее восстановление сложноэфирной группы и замещение гидроксила на цианид-анион приводило к нитрилу 195. Для создания оксимного центра в 196 получившуюся нитрильную группу подвергали гидридному восстановлению и обработке гидроксиламином. Ключевая стадия (3+2)циклоприсоединения инициировалась действием раствора гипохлорита натрия и протекала с высокой степенью диастереоселективности, приводя к единственному изомеру трицикла 197. Последующее восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента приводило к гидроксикетону 198, который далее был конвертирован в дикарбонильное соединение 199. На

завершающем этапе нуклеофильное присоединение MeLi вместе с окислением получившегося вторичного спирта и альдольной реакцией приводили к целевому Аспермитину А.



Схема 39. Полный синтез Аспермитина А. DIBAL – диизобутилалюминийгидрид; IBX·MPO – комплекс 2-иодоксибензойной кислоты и 4-метоксипиридиний-N-оксида; TPAP – тетрапропиламмоний перрутенат; NMO – N-метилморфолин-N-оксид; LDA – диизопропиламид лития; Ra-Ni – никель Ранея.

2.4.8 Сульфолипиды



Морские метаболиты довольно давно притягивают большое внимание химиков и биологов ввиду своей разнообразной биологической активности, а также нетривиальной структуры. Интересным видом данных метаболитов являются

полихлорированные сульфолипиды, содержащие 6 и более атомов хлора [138], [139]. Среди них можно выделить Малхаменсилипин А, Митилипин А, В и др. Следует отметить, что наиболее эффективным способом синтеза данных полигалоген-содержащих соединений является реакция дезоксигалогенирования соответствующих поликетидных интермедиатов. Следовательно, рассматриваемая последовательность нитридоксидного

рассматриваемая последовательность нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления является эффективным инструментом на пути к данным сульфолипидам.

C١ oso₃ ĒΓ ĒΙ CI Малхаменсилипин А

Еще одним похожим морским метаболитом со схожей структурой, выделенным из пресноводной водоросли *Ochromonas Danica*, является (+)-Даникалипин А. Данное соединение содержит шесть атомов хлора, три из которых находятся в цепи из четырех смежных стереоцентров. В 2011 году группой Yoshimitsu был предложен синтез данного метаболита (Схема 40) [140]. Их подход был основан на сшивке двух строительных блоков путем межмолекулярной реакции (3+2)циклоприсоединения и последующем восстановительном расщеплении получающегося изоксазолинового интермедиата. Первоначальный этап синтез был нацелен на получение первого компонента – аллилового эфира **203**.



Схема 40. Полный синтез хлоросульфолипида (+)-Даникалипина А. NCS – N-хлорсукцинимид; DMP – периодинан Десса-Мартина; DIBAL – диизобутилалюминийгидрид; TBS – третбутил(диметил)силил.

Для этого известный хиральный эпоксид 201 (80% ее) был превращен в дихлорид 202 путем ацилирования и раскрытия эпоксидного цикла. Дальнейшее нуклеофильное присоединение винилмагнийбромида и силилирование приводили к целевому эфиру 203. На данном этапе при использовании липазы оптическая чистота полученного продукта была повышена до уровня 99% ее. На следующем этапе был синтезирован второй компонент для диполярного циклоприсоединения — нитросоединение 206. Для данной цели еноловый эфир 204 был подвергнут двойному хлорированию и восстановлению карбонильной группы. Дальнейший озонолиз двойной связи с последующим восстановлением боргидридом натрия приводил к спирту 205. Замещение спиртовой группы на нитрит-анион давало на выходе целевое нитросоединение 206. Сшивка двух строительных блоков инициировалась действием фенилизоцианата и приводила к изоксазолину **207** с умеренной диастереоселективностью (dr = 7.3:1). Восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента осуществлялось при помощи карбонила молибдена ввиду наличия связей С-СІ, чувствительных к каталитическому гидрированию. На финальном этапе синтеза гидроксикетон **208** был селективно восстановлен в 1,3-транс диол 209, в котором далее производилось замещение спиртовых групп на атомы хлора. Дальнейшее удаление TBS-защитных групп и сульфатирование спиртов завершало синтез (+)-Даникалипина А.

В 2016 году группой Carreira был предложен синтез рацемического фторированного аналога (+)-Даникалипина A (Схема 41) [141]. Подобно стратегии группы Yoshimitsu, синтез был основан на «сшивке» двух строительных блоков путем межмолекулярного диполярного циклоприсоединения. На первоначальном этапе был получен первый из них – аллиловый эфир 212. Для этого спирт 210 подвергался окислению действием оксида марганца(IV), приводя к нестабильному сопряженному альдегиду, который был сразу перехвачен винилмагнийбромидом. Действие *т*СРВА на получившийся бисаллильный спирт приводило к региоселективному образованию эпокси-спирта 211 с хорошей диастереоселективностью. Следующим этапом стала постановка защитной бензильной группы на вторичную гидроксильную группу, а также раскрытие эпоксидного цикла. Обработка комплексом триэтиламина и фтороводородной кислоты приводила к атаке фторид-ионом по С-16 атому. Последующая реакция с перфторбутилсульфонилфторидом и Et₃N·(HF)₃ в присутствии с ДБУ давала на выходе целевой аллиловый эфир 212. На следующем этапе был синтезирован второй компонент нитрилоксидного циклоприсоединения – оксим 216. Непредельный альдегид 213 был подвергнут последовательности реакций фторирования и восстановления, приводя к дифторзамещенному спирту 214. Дальнейшая постановка защитной группы, а также

гидроборирование/окисление терминальной кратной связи давали на выходе спирт 213, который был далее конвертирован в целевой оксим 216. На следующем этапе действием раствора гипохлорита натрия была инициирована реакция (3+2)-циклоприсоединения между оксимом 216 и алкеном 212. Данное превращение протекало с высокой степенью диастереоселективности. Далее изоксазолиновый фрагмент 217 подвергался в восстановительному расщеплению действием карбонила молибдена с последующим восстановлением до 1,3-транс диола 218. На финальном этапе свободные гидроксильные группы были заменены на атомы фтора. Снятие бензильных защитных групп и сульфатирование освободившихся вторичных спиртов завершало синтез (±)-Фтороданикалипина А.



Схема 41. Рацемический синтез (±)-Фтороданикалипина А. mCPBA — мета-хлорпербензойная кислота; ДБУ — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; DMP — периодинан Десса-Мартина.

Теми же авторами был предложен энантиоселективный синтез бромзамещенного аналога (+)-Даникалипина A (Схема 42) [141]. В отличие от конвергентных синтезов (+)-Даникалипина A и его фторного аналога, получение данного полибромированного сульфолипида представляло собой линейную последовательность. На первоначальном этапе проекта непредельный спирт **219** был превращен в соответствующий пивалат. Последующее гидроборирование и обработка щелочной перекисью водорода приводили к первичному спирту, который был окислен в альдегид **220** по реакции Сверна. Дальнейшее двойное бромирование α-карбонильного атома углерода, а также восстановление альдегидной группы давали на выходе защищенный диол **221**. Снятие защитной Piv-группы вместе с окислением и обработкой гидроксиламином приводило к оксиму **222**. Следующим этапом синтеза была реакция нитрилоксидного (3+2)-циклоприсоединения. Данное превращение было осуществлено действием раствора гипохлорита натрия в присутствии хирального алкена **223**. Превращение протекало с хорошим выходом и средней стереоселективностью (dr = 79:21). Следует отметить, что вся дальнейшая стереоиндукция в синтезе осуществлялась исходя из стереоцентра при C-13 атоме. Далее защитная ацетонидная группа удалена действием фосфор-молибденовой кислоты, а освободившийся диольный фрагмент подвергался окислительному расщеплению действием периодата натрия, приводя к альдегиду **224**. Последующее наращивание боковой алкильной цепи осуществлялось посредством присоединения терминального октина, промотируемого реагентом Шварца.



Схема 42. Полный синтез (+)-Бромоданикалипина А. ТВS — трет-бутил(диметил)силил; Ср — циклопентадианил; DIBAL — диизобутилалюминийгидрид.

На финальном этапе синтеза изоксазолиновый цикл в соединении **225** подвергался восстановительному расщеплению действием гексакарбонила молибдена. Получающийся таким образом гидроксикетонный фрагмент был восстановлен до 1,3-*транс* диола **226** при помощи реакции Эванса-Тищенко. Дезоксибромирование диольного фрагмента, а также бромирование кратной связи с последующим сульфатированием свободных гидроксильных групп завершало синтез (+)-Бромоданикалипина А.

2.4.9 Олигопептиды

Синтетическая последовательность диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов/восстановительного расщепления также являлась ключевой стадией в синтезе непептидной части циклического олигопептида Мутанобактина D – метаболита Streptococcus mutans, живущих в ротовой полости человеческого организма [142]. В 2021 году группой Carreira был разработан полный синтез данного соединения (Схема 43) [143]. На первоначальном этапе был синтезирован непептидный фрагмент полиамидного макроцикла. Межмолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения между хлороксимом 227 и аллиловым спиртом 228 приводила к целевому тризамещенному изоксазолину 229. Следует отметить, что присутствие в реакционной смеси хирального комплекса цинка и (R,R)-DIPT позволяло провести процесс региои энантиоселективно (96% ее). Данное превращение является первым примером реализации энантиоселективной реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов в полном синтезе природных соединений, хоть и в стехиометрическом формате. Дальнейшая обработка получившегося интермедиата 229 ДБУ приводила к эпимеризации С-4 атома гетероцикла и образованию бициклического лактона 230. На финальной стадии получившийся лактон подвергался нуклеофильному раскрытию действием азида натрия, при этом наблюдалась повторная эпимеризация С-4 атома, которая приводила к кислоте 231. Пентапептидный фрагмент 232 был получен путем твердофазного синтеза (SPPS). Следующим этапом было образование амида с участием свободной аминогруппы лейцинового остатка соединения 232 и кислоты 231 действием системы DIC/HOBt. Дальнейшее восстановление азидо-группы по Штаудингеру, удаление с полимера и образование амидной связи приводила к бициклическому интермедиату 235. Восстановительное расщепление изоксазолинового цикла действием гексакарбонила молибдена одновременно с эпимеризацией стереоцентра при С-26 атоме завершало синтез Мутанобактина D.



Схема 43. Полный синтез Мутанобактина D. DIPT — диизопропилтартрат; ДБУ — 1,8диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; SPPS — твердофазный синтез пептидов; DIC диизопропилкарбодиимид; HOBt — 1-гидроксибензотриазол; HFIP — гексафторизолпропанол; HOAt — 1-гидрокси-7-азабензотриазол; РуАОР — (7-азабензтриазол-1илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат.

2.4.10 Другие природные соединения

Гингеролы являются одними из основных экстрактов из корневищ имбиря. Данные соединения ответственны за антибактериальные свойства [144], а также проявляют активность в профилактике раковых заболеваний [145]. В 2012 году группой Bettadaiah был предложен полный синтез некоторых представителей данного класса соединений, в котором синтетическая последовательность (3+2)-циклоприсоединения/восстановительного расщепления была ключом

к созданию альдольного фрагмента (Схема 44) [146]. Исходным соединением в синтезе был доступный эвгенол - основной фенольный компонент эфирного масла гвоздики. Последовательность защиты фенольной гидроксильной группы и гидроиодирования против правила Марковникова приводила к иодиду **236**, который далее был превращен в нитросоединение **237**. Обработка уксусным ангидридом в присутствии соответствующего алкена запускала реакцию (3+2)-циклоприсоединения и давала ряд изоксазолинов **238**, которые были превращены в целевые Гингеролы путем восстановительного расщепления и удаления защитной Bn-защитной группы.



Схема 44. Полный синтез представителей семейства Гингеролов. Ra-Ni – никель Ранея.

Похожую структуру также имеет (55)-Дигидрояшабушикетол – насыщенный аналог Яшабушикетола, природного соединения, выделенного из японских цветков Alnus firmax [147]. Данный экстракт является представителем семейства природных соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности, включающей ингибирование 5α-редуктаз, а также противорвотное действие. В 2011 году группой Jurczak был предложен энантиоселективный синтез данного соединения (Схема 45) [148]. На первоначальном этапе оксим гидрокоричного альдегида **239** в присутствии NCS вступал в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с хиральным камфорсультамом **240**, которая протекала с высокой степенью диастереоселективности. Восстановление амидной связи при помощи DIBAL и дальнейшее олефинирование по Виттигу приводило к смеси *E/Z* изомеров алкенов **241**. Финальное восстановительное расщепление изоксазолинового фрагмента с одновременным гидрированием двойной связи давали на выходе целевой (*55*)-Дигидрояшабушикетол.



Схема 45. Полный синтез (*5S*)-Дигидрояшабушикетола. DIBAL – диизобутилалюминийгидрид; Ra-Ni – никель Ранея.

(-)-Берклиамид А является новым метаболитом, выделенным в 2008 году из штаммов Penicillium rubrum [149]. В 2010 году группой Brimble был предложен полный синтез данного соединения, в ходе которого сборка бокового гидроксикетонного фрагмента была осуществлена с использованием последовательности нитрилоксидного циклоприсоединения/восстановительного расщепления (схема 46) [150]. На пути к алкеновому компоненту нитрилоксидного циклоприсоединения, L-лейцин был превращен в защищенный аминоспирт 242. Дальнейшее окисление по Сверну и олефинирование по Хорнеру-Уодстворту-Эммонсу давало непредельный сложный эфир 244. Гидрирование двойной связи приводило к образованию лактама, который далее превращался в имид **245** действием Вос₂О. Двухстадийная последовательность кротоновой конденсации ацетальдегидом С и депротонирования/кинетического протонирования давала на выходе лактам 246 с трансрасположением заместителей. На финальном этапе была осуществлена межмолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения с хлор-производным оксима фенилацетальдегида, которая приводила к смеси диастереомеров 247 в соотношении 3:1. Последующее восстановительное расщепление изоксазолинового цикла действием гексакарбонила молибдена, а также снятие защитной Вос-группы приводили к целевым (–)-Берклиамида А и его эпимеру.

Совместное культивирование различных микроорганизмов является современным методом биологического синтеза различных метаболитов, которые являются продуктами «спящих» генов. Так, в 2015 году группой Kakeya из совместных культур *Streptomyces nigrescens* HEK616 и *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 была выделена серия 5-алкил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов [151]. Интересно отметить, что по отдельности эти бактерии не продуцируют данные соединения. При дальнейшем изучении мицелия двух данных культур в 2016 году был открыт новый класс липидных метаболитов – Стрептаминалей. Для установления пространственного строения данных соединений группой Kakeya был осуществлен встречный синтез (Схема 47) [152].



Схема 46. Полный синтез (–)-Берклиамида A и его эпимера. Вос – трет-бутоксикарбонил; LiHMDS – гексаметилдисилазид лития; ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; KHMDS – гексаметилдисилазид калия.

На первом этапе доступный (*S*)-(+)-2-гидроксиметилпиперидин **248** был превращен в альдегид **249**, который далее вступал в конденсацию Анри с нитрометаном. Последующее восстановление нитроалкенового фрагмента приводило к интермедиату **250**. Ключевой стадией синтеза являлась реакция (3+2)-циклоприсоединения, которая была осуществлена обработкой нитросоединения **249** фенилизоцианатом в присутствии 1-ундецена. Полученная таким образом диастереомерная смесь изоксазолинов **250** (dr = 1:1) подвергалась восстановительному расщеплению действием железа и хлорида аммония, давая на выходе смесь гидроксикетонов **252**. 1,3-*Син*-селективное восстановление приводило к смеси диолов **253** и **254**, которые были разделены колоночной хроматографией. На финальной стадии исходя из интермедиата **254** последовательностью снятия защитной группы и спирокетализации был получен (+)-Стрептаминаль-9п. Используя такую же стратегию диол **253** был превращен в другой энантиомер (-)-Стрептаминаль-9п.



Схема 47. Дивергентный синтез отдельных энантиомеров Стрептаминаля-9n. Вос – третбутоксикарбонил; ВАІВ – бисацетоксииодбензол; ТЕМРО – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1ил)оксил; ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; NCS – N-хлорсукцинимид.

Восстановительное расщепление изоксазолинового цикла, полученного по реакции (3+2)циклоприсоединения, также успешно использовалось в синтезе (+)-ЕВС-23 – представителя семейства природных соединений, выделенных из фруктов *Cinnamomum laubatii* в Австралии [153]. Данное соединение имеет весьма интересное строение, сочетая спирокетальный фрагмент с тетрагидрофурил-сочлененным шестичленным лактоном. ЕВС-23 проявляет высокую активность по отношению к ингибированию роста клеток меланомы (MM96L), рака груди (MCF7) и простаты (DV145) [154]. В 2021 году группой Ghosh был предложен конвергентный синтез данного соединения, в ходе которого сшивка двух строительных блоков осуществлялась посредством межмолекулярного (3+2)-циклоприсоединения (Схема 48) [155]. На пути к первому строительному блоку, а именно алкену 259, кетоэфир 256, полученный по литературной методике из доступного альдегида 255, был восстановлен в энантиомерночистый (95% ее) спирт 257 путем гидрирования по Нойори в присутствии хирального рутениевого катализатора. Дальнейшее образование амида Вайнреба, а также реакция с аллилмагнийбромидом приводили к интермедиату 258. Диастереоселективное восстановление до 1,3-син диола и постановка ацетонидной защитной группы давали на выходе целевой алкен 259. Для синтеза второго компонента нитрилоксидного циклоприсоединения замещенный акрилат 260 подвергался хиральному дигидроксилированию по Шарплессу, давая диол 261 (95% ее).
Постановка ацетонидной защиты, а также превращение сложноэфирной группы в альдегид открывало путь к *Z*-селективной реакции Виттига, которая давала на входе акрилат **62**. Дальнейшая последовательность, включающая удаление защитной группы, окисление и обработку гидроксиламином, приводила к оксиму **263**.



Схема 48. Полный синтез (+)-EBC-23. BINAP – [1,1'-динафталин]-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин); PPTS – тозилат пиридиния; Ad-mix-α – K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQ)₂-PHAL; BAIB – бисацетоксииодбензол; TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил; Montmorillionite K10 – твердый кислотный катализатор.

Следующим этапом синтеза стала межмолекулярная реакция (3+2)-циклоприсоединения между 263 и алкеном 259, которая инициировалась действием системы оксон/КСІ. Диастереомерная смесь изоксазолинов 264 была подвергнута восстановительному расщеплению действием железа и хлорида аммония, что привело к изомерным гидроксикетонам 265 и 266, которые были разделены путем колоночной хроматографии. Снятие ацетонидных защитных групп при помощи Montmorillionite K10 завершало синтез (+)-EBC-23.

Из рассмотренных полных синтезов можно сделать вывод, что последовательность (3+2)циклоприсоединения нитрилоксидов и дальнейшего восстановительного расщепления получающихся изоксазолинов является эффективным инструментом при построении стереохимически сложных каркасов природных соединений. Данная стратегия позволяет не только ввести в целевую молекулу гидроксикетонный фрагмент, но и собрать необходимые полициклические скелеты за счет проведения процесса во внутримолекулярном формате. Однако, как видно из синтезов, высокая эффективность используемой стратегии достигается только в случае монозамещенных диполярофилов. В то же время, попытки циклоприсоединения с несимметричными 1,2-дизамещенными алкенами сталкиваются с проблемами низкой и непредсказуемой региоселективности. С другой стороны, методы, позволяющие синтезировать полизамещенные изоксазолины, могли бы открыть легкий путь к гидроксикетонным интермедиатам с новыми типами замещения, что значительно расширило бы возможность применения изоксазолинового пути в полном синтезе. В связи с этим, развитие новой методологии, направленной на получение таких полизамещенных изоксазолинов, выглядит актуальной задачей для химиков-синтетиков. Одним из направлений, которые могут помочь в ее решении, является переход от реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов к [4+1]аннелированию N,O-содержащих гетеродиенов, таких как нитрозо и нитроалкены. Именно развитию этой методологии и посвящена данная диссертационная работа.

3. Обсуждение результатов²

3.1 Основные направления исследований в рамках диссертационной 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 A₁-компоненты в [4+1]-аннелированиях обычно используются различные карбеноиды, 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 A₄-синтонов планируется использовать нитрозоалкены **C** и их нитро аналоги **D**. Следует отметить, что нитрозоалкены сами по себе являются лабильными соединениями и работа с ними в индивидуальном виде затруднительна. Выходом из данной ситуации является замена самих нитрозоалкенов **D**, данные соединения являются более устойчивыми и могут быть легко получены исходя из альдегидов и первичных нитросоединений по реакции конденсации Анри.

В результате процесса [4+1]-аннелирования нитрозоалкенов и сульфониевых илидов образуются целевые изоксазолины **E** (Схема 1, часть А). Как было сказано выше, 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 нитрозо **С** к нитроалкенам **D**, результатом реакции аннелирования с сульфониевыми илидами являются изоксазолин N-оксиды **G** (Схема 1, часть Б). Хотя эта реакция ранее была описана, в данной работе она распространена на алифатические нитроалкены, а также нестабилизированные сульфониевые илиды. Кроме этого, 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

² В обсуждении результатов введена отдельная нумерация соединений и схем.

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



Схема 1. Основное содержание работы.

предлагаем новую стратегию, которая заключается в использовании восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидного цикла путем каталитического гидрирования до βгидроксикетонов **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.

Другим направлением использования получаемых путем [4+1]-аннелирования изоксазолин Nоксидов **G** является 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 и J. В свою очередь, получаемые таким образом соединения являются удобными субстратами для дальнейшей функционализации, например, с использованием реакции кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре (продукты K) или каталитического гидрирования (продукты L).

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.

3.2 Синтез исходных соединений

На предварительном этапе диссертационной работы был осуществлен синтез исходных соединений. Стабилизированные сульфониевые илиды, которые выступали в роли А₁-синтонов в исследуемых процессах [4+1]-аннелирования, были получены из замещенных αбромацетофенонов двухстадийного нуклеофильного путем процесса замещения диметилсульфидом и последующего депротонирования с использованием литературных методик (Схема 2). Следует отметить, что кето-стабилизированные илиды 4 являются довольно устойчивыми кристаллическими соединениями и могут продолжительное время храниться при пониженной температуре без заметного разложения. Илид 2, содержащий сложноэфирную группу, является более основным и менее устойчивым к гидролизу реагентом. Данное соединение хранилось в виде 1М раствора в хлористом метилене при температуре -20 °С не более недели. Нестабилизированные сульфониевые илиды 6, полученные из замещенных бензилбромидов и содержащие арильный заместитель, в чистом виде не могли быть выделены и генерировались непосредственно в реакционной среде исходя из соответствующих солей 5.

В свою очередь, предшественники нитрозоалкенов – нитрозоацетали **8** были получены исходя из алифатических нитросоединений **7** путем двойного силилирования с использованием литературных методик (Схема 3) [156]. Данные субстраты являются довольно лабильными соединениями, но могли продолжительное время храниться в виде 1М раствора в хлористом метилене при температуре -20 °C.

Часть А.







Схема 3. Синтез непредельных нитрозоацеталей. [а] – TMSCI вместо TMSBr.

Другие А₄-синтоны, а именно ароматические нитроалкены **10** и **11**, были получены из соответствующих ароматических и гетероароматических альдегидов **9** и первичных нитросоединений **7** путем конденсации Анри (Схема 4).



Схема 4. Синтез нитроалкенов.

В роли предшественников алифатических нитроалкенов были использованы нитроспирты **13**. Данные субстраты были получены путем конденсации алифатических альдегидов **12** и нитросоединений **7** в присутствии каталитических количеств третбутилата калия (Схема 5).



Схема 5. Синтез нитроспиртов.

3.3 Взаимодействие нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов

3.3.1 Синтез изоксазолинов исходя из нитрозоалкенов

Первая часть диссертационной работы заключалась в разработке эффективного метода синтеза изоксазолинов **E** путем [4+1]-аннелирования нитрозоалкенов **C** и кето-стабилизированных сульфониевых илидов **A** [157], [158] (Схема 6). Как было сказано выше, нитрозоалкены представляют собой нестабильные соединения, поэтому работа с ними в чистом виде невозможна. В связи с этим используют их синтетические предшественники. В роли данных субстратов могут быть использованы оксимы α-бромкетонов **M**, а также их О-силильные производные **N** [159]. В таком случае генерирование нитрозоалкена будет осуществляться действием основания. Однако, существует проблема региоселективного бромирования кетонов **O**, несущих две различные алкильные группы (R = Alk). В связи с этим, описанный подход является эффективным только в случае замещенных α-бромацетофенонов (R = Ar). Более универсальными предшественниками являются непредельные нитрозоацетали **C**[°]. Данные соединения могут быть

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



Схема 6. Синтетические предшественники нитрозоалкенов.

На этапе оптимизационных исследований нитрозоацеталь **8a** и илид **4a** были выбраны в качестве модельных субстратов. Реакция осуществлялась при комнатной температуре в течение 48 часов. Варьирование растворителей (Таблица 1, пункты 1 – 5) показало, что лучшие результаты были достигнуты при использовании ацетонитрила (пункт 5, выход – 85%). Уменьшение времени реакции до 2 часов привело к резкому падению выхода целевого изоксазолина **14a** вплоть до 31% (Таблица 1, пункты 6 – 8). Данную проблему удалось решить увеличением температуры реакции. Взаимодействие при 50 °C в течение 2 часов приводило к целевому изоксазолину с выходом 98% (Таблица 1, пункт 9). Дальнейшее уменьшение избытка сульфониевого илида показало, что оптимальными условиями реакции является нагрев при 50 °C в течение 2 часов в присутствии 1.2 эквивалентов илида **4a** (Таблица 1, пункт 11).

С использованием оптимизированных условий реакции была исследована субстратная специфичность метода (Схема 7). В реакцию [4+1]-аннелирования вступали непредельные нитрозоацетали, несущие различные функциональные группы при С-1 атоме (продукты 14а – 14f). Кроме этого, исходя из нитрозоацеталя 8g, имеющего метильный заместитель при С-2 атоме, был получен 4,5-дизамещенный изоксазолин 14g, который был выделен в виде смеси диастереомеров с соотношением 5.5:1 в пользу 4,5-*транс* изомера.



Оптимизация [4+1]-аннелирования

			•		
— Пункт —	Количество илида	— Растворитель —	Температура -	– Время —	Выход 14а ^[а]
1	1.5 экв.	CH ₂ Cl ₂	К.Т.	48 ч	60
2	2.0 экв.	THF	к.т.	48 ч	47
3	2.0 экв.	DMF	к.т.	48 ч	60
4	2.0 экв.	PhMe	к.т.	48 ч	59
5	1.5 экв.	MeCN	к.т.	48 ч	85
6	2.0 экв.	MeCN	к.т.	24 ч	84
7	2.0 экв.	MeCN	к.т.	6 ч	53
8	2.0 экв.	MeCN	к.т.	2 ч	31
9	2.0 экв.	MeCN	50 °C	2 ч	98
10	1.3 экв.	MeCN	50 °C	2 ч	98
11	1.2 экв.	MeCN	50 °C	2ч	90
12	1.0 экв.	MeCN	50 °C	2 ч	68

Таблица 1. Оптимизация условий реакции [4+1]-аннелирования между нитрозоацеталями и кето-стабилизированными илидами. [а] — выход продукта определен по ¹Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен).

При использовании дизамещенного субстрата **8h** нам удалось синтезировать тризамещенный продукт **14h**. Данный изоксазолин также был выделен в виде смеси диастереомеров также с преобладанием 4,5-*mpaнс* изомера (соотношение 5:1).

Далее, при использовании модельного нитрозоацеталя **8a** в реакцию аннелирования были вовлечены различные сульфониевые илиды (продукты **14i – 14s**). 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 заместителе акцепторные группы. Реакции с илидами **4i** и **4j**, содержащими нитро- и трифторметильные группы в ароматическом цикле, приводили к желаемым изоксазолинам **14p** и **14q** с низкими выходами (12% и 8% соответственно). Данный факт может быть объяснен низкой нуклеофильностью данных сульфониевых илидов, которая приводит к низкой скорости реакции присоединения по кратной связи нитрозоалкена, открывая при этом путь к протеканию побочных реакций (например, полимеризация нитрозоалкена). В реакцию с нитрозоацеталем **8a** также были успешно введены илиды, содержащие гетероциклические фрагменты тиофена и фурана (продукты **14r** и **14s** соответственно).



Схема 7. Синтез изоксазолинов **14** из нитрозоацеталей. [а] – также было выделено 6% побочного **16***j*; [б] – также было выделено 6% побочного **16***r*.

Таким образом, используя доступные исходные соединения был синтезирован широкий круг изоксазолинов, имеющих различный характер замещения.

Следует отдельно поговорить о механизме [4+1]-аннелирования (Схема 8). По нашему мнению, на первом этапе происходит генерирование нитрозоалкенового интермедиата **C** путем нуклеофильной атаки по атому кремния основания Льюиса[160], роль которого может играть основный растворитель ацетонитрил, либо выделяющийся анион TMSO⁻. Получающийся при этом анион полуацеталя **15** претерпевает элиминирование TMSO-группы, давая на выходе нитрозоалкен **C**. Дальнейшей стадией является нуклеофильное присоединение сульфониевого илида **4** по Михаэлю, которое приводит к оксимат-аниону **14**[•]. На финальной стадии процесса происходит внутримолекулярное замещение диметилсульфида с образованием целевого изоксазолина **14**. Побочным процессом является депротонирование метильной группы диметилсульфидного фрагмента в интермедиате **14**[•]. Получающаяся при этом илидная частица **16**[•] может претерпевать [2,3]-перегруппировку [161], давая на выходе еноловый эфир **16**. Данный побочный продукт был выделен нами в реакции модельного нитрозоацеталя **8a** (R¹ = H, R² = Me) с илидами **4c** (Ar = 4-MeO-C₆H₄) и **4k** (Ar = тиофенил) (продукты **16** и **16r** соответственно, выход – 6% в обоих случаях).



Схема 8. Механизм [4+1]-аннелирования между нитрозоацеталями и кето-стабилизированными сульфониевыми илидами.

Структуры всех полученных продуктов **14** были подтверждены данными ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ¹Н ЯМР присутствуют характеристичные сигналы для 3,5-дизамещенного изоксазолинового цикла: ABX система, представленная тремя дублетами дублетов в области 5.6, 3.6 и 3.2 м. д. Кроме этого, во всех ¹³С спектрах присутствуют характеристичные сигналы атома углерода фрагмента C=N-O (примерно 158 м.д.), а также карбонильного атома углерода боковой цепи в 5-ом положении цикла (примерно 194 м.д.).

3.3.2 Синтетическое применение полученных продуктов

С целью продемонстрировать синтетическую ценность полученных продуктов, нами была реализована новая восстановительная рециклизация изоксазолинов 14 в условиях каталитического гидрирования (Схема 9). Реакция была осуществлена при давлении водорода 10 атм, в присутствии катализатора никеля Ранея и Вос₂О. В ходе данного превращения исчерпывающее гидрирование изоксазолинового цикла приводило к аминоспирту 17, который далее вступал в реакцию внутримолекулярного восстановительного аминирования, давая на выходе тризамещенные гидроксипирролидины 19. Следует особо отметить высокую степень стереоселективности процесса. В ходе описываемого тандема образуются два новых стереоцентра. При этом, из четырех возможных диастереомеров получаются только два. При анализе механизма становится понятно, что образование первого стереоцентра происходит при гидрировании двойной связи C=N. При этом, данный процесс протекает со средней степенью селективности (dr = 3:1). На второй стадии восстановительного аминирования гидрированию подвергается циклический интермедиат 18, координация которого на катализаторе в большей степени определяется расположением заместителей в цикле.



Схема 9. Восстановительная рециклизация полученных изоксазолинов 14.

В данном случае стадия протекает стереоспецифично. Таким образом, при гидрировании 3,5дизамещенных изоксазолинов нами были получены гидроксипирролидины **19a**, **19c** и **19d** с соотношением диастереомеров от 3:1 до 1.8:1. При гидрировании монозамещенного изоксазолина **14b** соответствующий продукт **19b** был выделен в виде единственного изомера. Такой же результат был достигнут при реакции субстрата *транс*-**14g**, имеющего 4,5-транс замещенный изоксазолиновый цикл.

Фрагмент гидроксипирролидинов довольно часто встречается в структуре природных и биологически активных соединений. Такой фрагмент, например, содержит антагонист нейрокининовых NK₁ рецепторов **22**[162]. Синтез данного соединения был осуществлен нами исходя из Вос-производного **19b** путем алкилирования мезилатом **20** и снятием защитной группы с атома азота в интермедиате **21**. Следует отметить достоинства предложенной нами стратегии. Целевое соединение **22** 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 нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов, является эффективным подходом к синтезу изоксазолинов. Данный процесс позволяет превратить нитрозоалкены 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 А4-синтонов – непредельных нитрозоацеталей. Данные субстраты получаются 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 Мукаямы), за тем исключением, что в данном случае в реакцию вступают их гомологи.

3.4 Взаимодействие нитроалкенов и сульфониевых илидов

3.4.1 Синтез полизамещенных изоксазолин N-оксидов

Описанная в предыдущем разделе методология, использующая реакции [4+1]-аннелирования нитрозоалкенов **С**, зарекомендовала себя как эффективный подход для сборки

изоксазолинового цикла. Однако, синтез предшественников нитрозоалкенов **C**[°], имеющих два заместителя, довольно часто сталкивается с трудностями, связанными с высокой лабильностью упомянутых соединений (Схема 10, часть А). Таким образом, предложенный нами в первой части работы метод трудно применить для создания 3,4,5-тризамещенного изоксазолинового цикла **E**. Данное ограничение можно обойти при переходе от нитрозоалкенов **C** к их нитро аналогам **D** (Схема 10, часть Б). Полизамещенные нитроалкены **D** представляют собой более стабильные соединения. Реакции [4+1]-аннелирования с участием данных А₄- синтонов были известны ранее [163], [164], [165], [166], однако не были систематически изучены. В свою очередь, данный подход может открыть удобный и легкий путь к тризамещенному изоксазолиновому скелету в продуктах **G**, который далее может быть использован в различных трансформациях, ведущих к полезным синтетическим интермедиатам.





Схема 10. Переход от нитрозоалкенов к нитроалкенам в реакциях [4+1]-аннелирования.

Таким образом, главной задачей второго этапа диссертационной работы стала разработка методов [4+1]-аннелирования с участием нитроалкенов. Было показано, что взаимодействие арилзамещенных нитроалкенов **10** и **11** с сульфониевым илидом **2**, содержащим

сложноэфирную группу, протекает гладко при комнатной температуре (Схема 11). Таким образом, была синтезирована серия изоксазолин N-оксидов **23** и **24**, несущих различные заместители при C-3 и C-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 использования в дальнейших трансформациях.



Схема 11³. Реакции [4+1]-аннелирования арил-замещенных нитроалкенов.

Для того, чтобы расширить круг возможных продуктов, логичным смотрится переход от арил- к алкилзамещенным нитроалкенам. Однако, данные акцепторы Михаэля, в отличие от своих арилсодержащих аналогов, обладают пониженной стабильностью, легко полимеризуются, что в заметной степени осложняет с ними работу. Для обхода данного неудобства нами был разработан метод, который не требовал выделения данных интермедиатов в чистом виде. Предложенный подход основывался на использовании нитроспиртов **13** как предшественников высокореакционных алкильных нитроалкенов **26** (Схема 12). В данном случае, нитроспирты **13** превращались в соответствующие мезилаты **25** и подвергались элиминированию MsOH

³ Буквенная нумерация изоксазолин N-оксидов **23** и **24** осуществлена в соответствии с буквенной нумерацией исходных нитроалкенов **10** и **11** (Схема 4).

действием TMG *in situ*. При этом, происходил перехват акцепторов Михаэля **26** сульфониевым илидом, генерируемым непосредственно в реакционной среде из соли **1**. Таким образом, исходя из нитроспиртов **13** была синтезирована серия 4-алкилзамещенных изоксазолин N-оксидов **27**. Все продукты были получены с хорошими и высокими выходами в виде единственного 4,5-*mpaнс* диастереомера. Данные соединения имели широкий круг заместителей при C-3 и C4-положениях цикла, так, N-оксиды **27d** и **27e** несли защищенную аминную и сложноэфирную функциональные группы. Следует подчеркнуть высокую эффективность предложенного процесса, которая заключается в осуществлении трех последовательных стадий, а именно мезилирования, генерирования нитроалкена и [4+1]-аннелирования, *one pot* без выделения промежуточных продуктов. Несмотря на большое количество стадий, суммарные выходы N-оксидов **27** исходя из спиртов **13** варьировались в диапазоне 60 – 90%.



Схема 12. Синтез алкил-замещенных изоксазолин N-оксидов исходя из нитроспиртов.

Еще одним способом увеличения разнообразия получаемых продуктов является варьирование заместителя в 5-ом положении гетероцикла. Для этой цели стабилизированный сульфониевый илид **2** был заменен на арил-содержащие аналоги **6** (Схема 13). Данные нестабилизированные сульфониевые илиды нельзя выделить в чистом виде ввиду их высокой основности и, соответственно, низкой стабильности. В таком случае, генерирование илидной частицы происходило *in situ* исходя из солей **5**. С использованием 50%-ного водного раствора NaOH в качестве основания в бифазной среде CH₂Cl₂/H₂O нами была получена серия изоксазолин N-оксидов **28**, содержащих два ароматических заместителя в 4-ом и 5-ом положениях гетероцикла. Соединения **28** были выделены в виде смеси диастереомеров, легко разделяющихся путем колоночной хроматографии, с преобладанием 4,5-*mpaнс* изомера.



Схема 13⁴. Синтез бис(арил)-замещенных изоксазолин N-оксидов.

С целью получить 5-незамещенный изоксазолин N-оксид **29** в реакцию аннелирования с нитроалкеном **11а** был введен илид Кори (Схема 14). В данном случае целевой продукт **29** был выделен с выходом 76%.

⁴ Буквенная нумерация изоксазолин N-оксидов **28** осуществлена в соответствии с буквенной нумерацией исходных нитроалкенов **10** и **11** (Схема 4).



Схема 14. Синтез 5-незамещенного изоксазолин N-оксида.

3.4.2 Квантово-химическое моделирование реакции [4+1]-аннелирования

нитроалкенов с сульфониевыми илидами

Интересной деталью является стереохимический результат [4+1]-аннелирования. Использование стабилизированных сульфониевых илидов приводит к образованию единственного транс диастереомера в любых случаях. В то время как реакции с нестабилизированными илидами обладают меньшей селективностью и приводят к смеси изомеров. Для понимания получающегося результата необходимо более подробно разобрать механизм образования изоксазолин N-оксидного цикла (Схема 15). Рассмотрим для начала случай стабилизированного илида **31** (R =- CO₂Me). Данный процесс состоит из двух стадий, на первой из которых происходит присоединение по Михаэлю нуклеофильного центра сульфониевого илида. При этом, возможно образование двух диастереомерных интермедиатов анти-33 и син-33, которые далее претерпевают внутримолекулярное нуклеофильное замещение диметилсульфида С образованием изомерных изоксазолин N-оксидов *транс*-**35** и цис-**35** соответственно.



Схема 15. Механизм [4+1]-аннелирования нитроалкенов и сульфониевых илидов.

При этом, можно предположить существование промежуточного илидного интермедиата **37**, через который один из диастереомерных интермедиатов **33** может переходить в другой. Стереохимический результат процесса может определяться относительной скоростью образования интермедиатов *анти*-**33** и *син*-**33**, или же их относительной термодинамической стабильностью, если между ними может установиться термодинамическое равновесие.

Для выявления причин стереоселективности процесса были осуществлены квантовомеханические расчеты в программе Orca 6.0.1 методом DFT на уровне теории wB97M-D4/def2-[SMD(CH₂Cl₂)].⁵ Компьютерное моделирование показало, что TZVPP первая стадия присоединения по Михаэлю в обоих путях протекает примерно с одинаковым энергетическим барьером (22.8 ккал/моль в случае син-33 и 22.9 ккал/моль в случае анти-33, Схема 16). При этом, на пути к цис N-оксиду цис-35 промежуточный нитронатный интермедиат оказывается более выгодным по энергии. Вторая стадия, как и следовало ожидать, имеет больший барьер в случае образования 4,5-цис изомера изоксазолин N-оксида цис-**35** (22.6 ккал/моль против 17.5 ккал/моль в случае образования транс-35). Однако, заключительный этап циклизации имеет меньшую или сравнимую энергию активации по сравнению с первой стадией, поэтому лимитирующим быть не может. Следующим этапом квантово-механических расчетов стало моделирование переноса протона и образование илидного интермедиата 37 (Схема 17). Было показано, что и син-33, и анти-33 может претерпевать данный перенос с примерно одинаковым активационным барьером 14.2 ккал/моль и 13.9 ккал/моль соответственно. При этом следует отметить, что оба данных барьера намного меньше барьеров заключительной стадии внутримолекулярной циклизации. Из этого можно сделать вывод, что интермедиаты син-33 и анти-33 находятся в быстром равновесии друг с другом. В таком случае, селективность реакции будет определяться наименьшим барьером циклизации, который ведет к 4,5-*транс* изомеру изоксазолин N-оксида *транс-35*, что и наблюдается на практике.

Исходя из этой модели также становится понятным стереохимический результат реакции аннелирования с нестабилизированными илидами (Схема 18). Данные соединения обладают заметно более высокой основностью и нуклеофильностью и, следовательно, более реакционноспособны.

⁵ Расчеты выполнены аспирантом лаборатории №9 инженером-исследователем Малыхиным Романом Сергеевичем.



Схема 16. Моделирование [4+1]-аннелирования между нитроалкенами и стабилизированными сульфониевыми илидами.



Схема 17. Моделирование равновесия между нитронатными и илидными интермедиатами.

Квантово-механические расчеты показали, что первая стадия, а именно присоединение по Михаэлю нуклеофильного центра фенилзамещенного сульфониевого илида **32**, протекает с меньшим активационным барьером по сравнению со стабилизированным илидом **31** (разница примерно 5 – 6 ккал/моль), а энергия активации на пути к *син*-**34** на 0.7 ккал/моль выше, чем на пути к *анти*-**34**. При этом данная стадия представляет собой экзотермический процесс, что совпадает с представлениями о реакционной способности различных сульфониевых илидов. Интересно отметить, что заключительный этап, включающий циклизацию интермедиатов *анти*-**34** и *син*-**34** также обладает пониженной энергией активации, по сравнению с таковой в случае илида **31** (разница примерно 13 – 14 ккал/моль). При этом сохраняется тенденция к более быстрой циклизации, приводящей к 4,5-*транс* изомеру изоксазолин N-оксида *транс*-**36** (разница 4 ккал/моль).



нестабилизированными сульфониевыми илидами.

К сожалению, кинетику образования илидного интермедиата **38** смоделировать не получилось ввиду наличия сложного среза поверхности потенциальной энергии описываемого превращения (Схема 19). Однако, исходя из того факта, что изменение энергии Гиббса образования **38** выше, чем энергия активации обеих реакций циклизаций *анти*-**34** и *син*-**34**, можно сделать вывод, что данный илидный интермедиат не успевает образовываться. Учитывая, что вторая стадия, а именно циклизация, протекает с меньшей энергией активации, можно сделать вывод о том, что первая стадия является скорость-лимитирующей. Однако, малая разница в активационном барьере (0.7 ккал/моль) должна приводить к среднему уровню селективности, что мы и наблюдаем на практике (dr в среднем 10:1).



Схема 19. Моделирование равновесия между нитронатными и илидными интермедиатами.

Таким образом, были разработаны эффективные подходы к синтезу большого круга изоксазолин N-оксидов, содержащих арильные и алкильные заместители в различных положениях цикла. Было показано, что использование ароматических нитроалкенов и стабилизированных сульфониевых илидов позволяет генерировать 4-арилзамещенные N-оксиды по ходу реакции без необходимости их очистки и выделения в чистом виде.

3.5 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидов в синтезе альдолей

3.5.1 Синтез полизамещенных β-гидроксикетонов

Следующим этапом диссертационной работы стала разработка методов трансформаций полученных изоксазолин N-оксидов G в полезные синтетические интермедиаты. Ранее химия ограничивалась реакциями циклоприсоединения данных соединений [167–170] и исчерпывающего восстановления гетероцикла [171], [172]. В рамках данной диссертации мы впервые осуществили в них расщепление связи N-O гетероциклического фрагмента с образованием полизамещенных гидроксикетонов Н (Схема 20). 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 синтетическим эквивалентом метиленовой компоненты **Q**. В свою очередь, сульфониевый илид **B**, обладающий нуклеофильными свойствами, является эквивалентом электрофильной карбонильной компоненты, а именно, этилглиоксалата R. Таким образом, была достигнута смена полярности при сборке альдольного фрагмента.



Схема 20. Тандем [4+1]-аннелирования/восстановительного расщепления N-оксидов.

На первоначальной стадии была осуществлена оптимизация условий восстановительного расщепления гетероцикла (Таблица 2). Как стало ясно из анализа имеющейся литературы, наиболее эффективным и общим методом разрыва связи N-O в родственных изоксазолинах является реакция каталитического гидрирования в присутствии никеля Ранея [43]. На первом этапе, генерирование модельного изоксазолин N-оксида 24h осуществлялось путем реакции нитроалкена **10h** и стабилизированного сульфониевого илида **2** при комнатной температуре в течение 24 часов. Далее, использование выбранных условий, заключающихся в каталитическом гидрировании при 1 атмосфере водорода в присутствии никеля Ранея в течение 3 часов, не привели к желаемым результатам (Таблица 2, пункт 1). Основным продуктом реакции был гидроксиоксим 40h, выделенный с выходом 65%, а целевого гидроксикетона 39h были лишь следы (6%). Данное соединение, очевидно, является продуктом первой стадии гидрирования, а именно расщепления эндо-циклический связи N-O. Увеличение времени реакции одновременно с увеличением давления водорода до 20 атмосфер заметно улучшило ситуацию, и целевой альдоль был получен с выходом 70% (Таблица 2, пункт 2). Однако, конверсия гидроксиоксима в гидроксикетон также была неполной (выход **40h** – 18%). Увеличение температуры реакции до 60 °С, наоборот, привело к падению выхода целевого продукта до 53%, хоть и помогло достичь полной конверсии оксима 40h (Таблица 2, пункт 3). Мы предполагаем, что в данных условиях заметно увеличивается скорость гидрирования иминного интермедиата 41 до соответствующего амина, в то время как скорость гидролиза до целевого кетона осталась прежней. В итоге, возврат к более мягким условиям, а именно атмосферное давление и комнатная температура, с одновременным увеличением времени реакции привели к желаемым результатам и продукт 39h был выделен с выходом 88% (Таблица 2, пункт 4). При этом не наблюдалось остаточных количеств оксима 40h. Однако, при продолжительном времени реакции наблюдалась эпимеризация стереоцентра при С-З атоме и кетон 39h образовывался в виде смеси диастереомеров с соотношением 2,3-анти/2,3-син = 10:1. Использование других катализаторов не приводило к целевому альдолю вовсе. Основным продуктом при гидрировании на Рd/С был промежуточный изоксазолин N-оксид 24h (выход – 75%, Таблица 2, пункт 5). Переход к Pt/C решил проблему низкой конверсии N-оксида, однако, продуктом реакции был гидроксиоксим 40h (выход – 83%, Таблица 2, пункт 6). Нанесенный на оксид алюминия родий показал промежуточные результаты (Таблица 2, пункт 7).



Таблица 2. Оптимизация условий реакции восстановительного расщепления изоксазолин Nоксидов. [a] – выход указан в расчете на выделенное вещество; [b] – 2,3-*анти*/2,3-*син* = 10:1.

Таким образом, в качестве оптимальных условий реакции было выбрано гидрирование на никеле Ранея при атмосферном давлении водорода и комнатной температуре в течение 12 часов. Следует отметить, что для оптимизационных исследований специально был взят наиболее стерически затрудненный субстрат, имеющий бензильную группу в 3-ем положении цикла. В случае использования N-оксидов, обладающих меньшей стерической нагрузкой, полная конверсия промежуточного оксима может быть достигнута за меньшее время.

На следующем этапе диссертационного исследования нами была исследована субстратная специфичность метода (Схема 21). Как и ранее, генерирование промежуточных изоксазолин Nоксидов **23** и **24** было осуществлено путем реакции нитроалкенов **10** и **11** и стабилизированного сульфониевого илида **2** в течение 24 часов. Получающиеся при этом интермедиаты **23** и **24** требовали лишь упаривания и перерастворения в водном этаноле для заключительной стадии

каталитического гидрирования. Так, В реакцию [4+1]были вовлечены нитроалкены, аннелирования имеющие различные ароматические заместители при С-2 атоме. Кроме этого, исходя из нитроалкенов 10f и 10g были получены гетероциклические продукты, имеющие фрагменты (гидроксикетоны 39f и 39g соответственно). Использование



Аспертеретал Н экстракт из Aspergillus terreus Y10

бензил-замещенного нитроалкена **10p** давало на выходе альдоль **39h**, который практически невозможно получить путем классической альдольной реакции ввиду наличия двух метиленовых групп одинаково склонных к енолизации. Кроме этого, данный продукт имеет схожее структурное ядро с Аспертеретал Н – экстрактом, выделенным из культур *Aspergillus terreus Y10* [173]. Также разработанный метод позволил получить альдоль **39i**, имеющий дополнительную сложноэфирную функциональную группу.



Схема 21. Синтез β-гидроксикетонов путем [4+1]-аннелирования/восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидов. dr = соотношение 2,3-*анти*/2,3-*син*.

Нитроалкены **10a**, **10d**, **10e**, **10j** и **11a** были превращены в соответствующие гидроксикетоны за 3 часа без эпимеризации стереоцентра при C-3 атоме углерода. Исключение составил фурансодержащий продукт **39g**, который был выделен в виде эквимолярной смеси диастереомеров. В свою очередь, синтез остальных продуктов потребовал продолжительного времени гидрирования (12 часов). Получение данных альдолей также было сопряжено с эпимеризацией, протекающей в разной степени (dr от 20:1 до 10:1). Дополнительно, исходя из нитроалкена **10a** был осуществлен граммовый синтез. При этом, увеличение загрузки субстрата приводило к уменьшению скорости конверсии промежуточного оксима **40a** и увеличению времени реакции до 12 часов (при реакции на 1 ммоль время реакции составило 3 часа). В итоге, целевой гидроксикетон **39a** был выделен в количестве **1**.2 грамма с выходом 86% и соотношением диастереомеров 9:1. Основной изомер удалось очистить путем перекристаллизации и его выход составил 70% при dr > 20:1.

Для расширения круга получаемых гидроксикетонов логичным решением выглядит переход к 4алкилзамещенным изоксазолин N-оксидам **27**, которые были получены исходя из нитроспиртов **13**.



Схема 22. Восстановительное расщепление алкил-замещенных изоксазолин N-оксидов.

Данные субстраты были конвертированы в целевые гидроксикетоны **42** путем каталитического гидрирования (Схема 22). 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. Следует отметить интересный характер замещения полученных гидроксикетонов. Данные соединения являются продуктами формальной альдольной реакции между этилглиоксилатом 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.

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 23). Так, исходя из субстрата **10a** был получен альдоль **39a** – продукт формального присоединения термодинамического енолята этил(4-метоксибензил)кетона **43** к этилглиоксалату. В свою очередь, при использовании нитроалкена **26i**, сгенерированного из соответствующего нитроспирта **13i**, был получен изомерный гидроксикетон **42i**. Данное соединение формально является результатом реакции кинетического енолята этил(4-метоксибензил)кетона **43**. Следует также отметить, что оба продукта были выделены в виде единственного диастереомера.



Схема 23. Синтез региоизомерных β-гидроксикетонов. An = 4-MeO-C₆H₄

Дальнейшим этапом стало варьирование формальной карбонильной компоненты (Схема 24). Для данной цели изоксазолин N-оксид **29**, полученный из илида Кори, был подвергнут восстановительному расщеплению, что привело к альдолю **44** с хорошим выходом 61%. Следует отметить, что аддукты карбонильных соединений с формальдегидом, которым является продукт **44**, трудно получить селективно путем классической альдольной реакции ввиду высокой реакционной способности формальдегида и, как следствие, протеканию побочных процессов поликонденсации и двойного присоединения. При использовании N-оксида **28k**, имеющего в своей структуре два ароматических заместителя, со средним выходом был получен продукт **45** – результат формальной альдольной реакции с 4-фторбензальдегидом. Следует отметить, что в рассматриваемом случае также были выделены кетон **43** и 4-фторбензиловый спирт **46** (выход – 11% и 10% соответственно). Два данных продукта свидетельствуют о протекании побочной ретро альдольной реакции.



Схема 24. Восстановительное расщепление 5-незамещенных и бис(арил)-замещенных изоксазолин N-оксидов.

3.5.2 Синтетические трансформации полученных альдолей

Как говорилось ранее, гидроксикетоны являются ценными интермедиатами в органическом синтезе. С целью продемонстрировать синтетическую ценность полученных альдолей были проведены различные синтетические трансформации (Схема 25). В первую очередь, действием триацетоксиборгидрида натрия гидроксикетон **39a** был восстановлен до диола **47**. Следует отметить, что данная реакция протекала диастереоселективно с образованием единственного 2,4-*mpaнс* изомера. Для подтверждения относительной конфигурации, диол **47** был превращен в циклический ацеталь **48** действием метоксипропена в присутствии каталитических количеств TsOH. В двумерном спектре NOESY этого продукта присутствуют характеристичные взаимодействия между H₁/Ar, H₂/H₃, H₃/H₄, подтверждающие 2,3-транс и 3,4-цис конфигурацию.

Кроме этого, диол **47** также был конвертирован в кислых условиях в пятичленный лактон **49** с хорошим выходом. На основе результатов двумерной спектроскопии NOESY также было подтверждено, что все заместители находятся в цис-положении относительно друг друга. Действие алюмогидридом лития на диол приводило к образованию триола **50** с хорошим выходом.



Схема 25. Синтетическое применение полученных β-гидроксикетонов 39.

Таким образом, можно утверждать, что 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 исходных соединений, а также высокая стереоселективность доступность реакции аннелирования. Кроме этого, каталитическое гидрирование при атмосферном давлении водорода избавляет от необходимости использования автоклавного оборудования для реакций под высоким давлением.

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

3.6.1 Синтез полизамещенных дигидроксикетонов

В предыдущем разделе было показано, что изоксазолин N-оксиды **G** зарекомендовали себя как удобные предшественники β-гидроксикетонов **H** с разнообразным типом замещения (Схема 26). При этом, фрагмент циклического нитроната был использован в качестве скрытой карбонильной группы. Однако, присутствие данного структурного фрагмента открывает намного бо́льшие синтетические возможности.

Так, другим направлением его использования является реализация С-Н функционализации боковой метильной группы с одновременным восстановлением *N*-оксидного фрагмента в условиях реакции Беккельхейде (Схема 26) [174]. Получающиеся в таком случае изоксазолины **J**, несущие функциональную ацилокси-группу, являются удобными предшественниками гидроксикетонов **L**. При этом, в отличие от восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидов **G**, целевые продукты **L** 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.



Схема 26. Тандем [4+1]-аннелирования/С-Н функционализации и восстановительного расщепления изоксазолинов.

В рамках диссертационной работы данный тандем был отработан нами на примере нитроалкена **11а** и сульфониевого илида **2** (Схема 27). С-Н функционализация⁶ была осуществлена путем ацилирования промежуточного N-оксида **23а** избыточным количеством пивалоилхлорида (2 эквивалента) в присутствии триэтиламина (3 эквивалента) как основания [175]. В ходе данной трансформации получающийся катионный интермедиат **51** подвергался депротонированию с образованием ацилоксиенамина **52**, который далее претерпевал [3,3]-сигматропную перегруппировку, давая на выходе целевой изоксазолин **53а**. Реакция проводилась в течение 72 часов, а целевой продукт **53а** 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.



Схема 27. Механизм С-Н функционализации изоксазолин N-оксидов в условиях ацилирования.

Данный факт позволил использовать промежуточные изоксазолины **53** без дополнительной очистки на финальной стадии восстановительного расщепления связи N-O. Основываясь на имеющейся литературе [43] 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 **23**, их C-H функционализации путем

⁶ Ранее в нашей лаборатории данная С-Н функционализация была реализована на шестичленных гомологах изоксазолин N-оксидов – 5,6-дигидро-4H-оксазин N-оксидах. При сравнительных экспериментах было выяснено, что для ацилирования пятичленных субстратов необходимо использование избыточных количеств реагентов и продолжительного времени реакции.

ацилирования и финальном восстановительном расщеплении изоксазолинов **53** посредством каталитического гидрирования.

Синтезированные таким образом продукты (Схема 28), а именно гидроксикетоны 54, имели широкий спектр ароматических заместителей при С-3 атоме углерода, несущих различные группы. Продукт 54а также был синтезирован в количестве 1.84 г, при этом выход реакции был даже больше, чем при загрузке на 1 ммоль исходного нитроалкена (84% против 67%). Также был получен продукт 54f, имеющий гетероциклический индольный фрагмент. Кроме пивалоил хлорида на стадии ацилирования могут быть задействованы и другие ацилирующие агенты. Так, продукт 54ј имел бензоилокси-группу в 5-ом положении цепи. Все полученные соединения были получены 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 стратегии. Данный тандем включал три синтетические стадии. При этом интермедиаты 23 и 53 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)ациолоксиметилкетонами. Прямое же получение данных соединений с использованием классической альдольной реакции затруднено ввиду наличия двух метиленовых групп в молекуле кетона, которые сложно дифференцировать на стадии енолизации.

С целью расширения области применения разрабатываемой методологии логичным решением выглядит переход к 4-алкилзамещенным изоксазолин N-оксидам **27**, которые были получены исходя из нитроспиртов **13**. Данные субстраты были превращены в целевые гидроксикетоны путем последовательности C-H функционализации и восстановительного расщепления (Схема 29). Как и ранее, целевые продукты **56** были выделены с хорошими выходами в виде единственного диастереомера.



Схема 28. Синтез дигидроксикетонов 54.


Схема 29⁷. Синтез алкил-замещенных дигидроксикетонов 56.

Для варьирования формальной карбонильной компоненты было решено использовать изоксазолин N-оксиды **28**, имеющие два арильных заместителя в 4-ом и 5-ом положениях цикла (Схема 30). Данные субстраты легко доступны из соответствующих нитроалкенов **10** и арилсодержащих сульфониевых илидов **6**.



Схема 30⁸. Синтез бис(арил)-замещенных дигидроксикетонов 58.

⁷ Буквенная нумерация гидроксикетонов **56** осуществлена в соответствии с буквенной нумерацией исходных изоксазолин N-оксидов **27** (Схема 12).

⁸ Буквенная нумерация гидроксикетонов **58** осуществлена в соответствии с буквенной нумерацией исходных изоксазолин N-оксидов **28** (Схема 13).

В таком случае, альдольные продукты будут представлять собой результат формальной реакции замещенных бензальдегидов и несимметричных кетонов. Таким образом, исходя из бисарилсодержащих изоксазолин N-оксидов **28**, была синтезирована серия гидроксикетонов **58**, содержащих два ароматических заместителя. Исходные 4,5-*транс* замещенные субстраты сначала вступали в процесс C-H функционализации, в ходе которой образовывались ацилоксиметилизоксазолины **57**. Данные интермедиаты далее без дополнительной очистки были использованы на стадии восстановительного расщепления изоксазолинового цикла, которая приводила к целевым альдолям **58**. Все продукты были выделены с хорошими выходами в виде единственного 3,4-*анти* диастереомера. Как и в предыдущем случае, соединения **58** труднодоступны с использованием классического подхода.

3.6.2 Синтетические трансформации полученных дигидроксикетонов

Как говорилось ранее, гидроксикетоны являются популярными строительными блоками в синтезе природных и биологически активных соединений. Кроме этого, они часто используются как предшественники 1,3-диолов (Схема 31). Для демонстрации синтетического потенциала полученных продуктов, нами были осуществлены различные их трансформации. В первую очередь, с использованием системы NaBH(OAc)₃/AcOH альдоль **54a** (см. Схему 28) был превращен в диол **59**. Данная реакция протекала с высоким выходом и приводила к единственному 2,4-*анти* диастереомеру. Данное превращение также было осуществлено действием двух эквивалентов катехолборана, при этом выход и стереоселективность реакции оставались на очень высоком уровне (образовывался один диастереомер). Для подтверждения относительной конфигурации стереоцентров в получившемся продукте, он был конвертирован в циклический ацеталь **60** действием 2-метоксипропена в присутствии каталитических количеств пара-толуолсульфокислоты. При анализе 2D NOESY ЯМР спектра были обнаружены характеристичные взаимодействия: Ar-H¹, H²-H³. Кроме этого, протоны H¹ и H³ имели кросс-пики на разные метильные группы.





110

Все эти факты вместе подтверждают, что продукт **60** 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.

Диастереселективному восстановлению также был подвергнут альдоль, содержащий два арильных заместителя (Схема 32). Так, соединение **58j** было конвертировано в соответствующий триол **61** с выходом 87%. Полученный продукт **61** был превращен в тетрагидрофуран **63** с использованием двухстадийной последовательности гидролиза сложного эфира и внутримолекулярного нуклеофильного замещения первичного тозилата.



Схема 32. Синтетическое применение бис(арил)-замещенных дигидроксикетонов 58.

Структура продукта **63** также была подтверждена двумерной NOESY спектроскопией. В спектре можно увидеть характеристичные взаимодействия между H^1 , H^3 , H^4_{α} и 4-метоксифенильной группой. Кроме этого, также присутствуют кросс-пики H^4_{β}/OH , H^4_{β}/H^2 и $H^4_{\beta}/4$ -F-C₆H₄. Все эти факты подтверждают 2,3-*анти* и 3,4-*син* конфигурацию. Мотив 3-гидрокси-диарил замещенного тетрагидрофурана встречается в структуре природного соединения Синкассин В [176], а также экстракта из цветов *C. pinnatifida* **64** [177].

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, зарекомендовала себя как удобная и эффективная альтернатива классической альдольной реакции. Использование данного подхода позволяет получать полигидроксилированные карбонильные соединения со сложным характером замещения, которые, в большинстве случаев, труднодоступны с использованием классических методов.

3.7 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и кросссочетания в синтезе полизамещенных изоксазолинов

3.7.1 Синтез полизамещенных изоксазолинов

Другим способом С-Н функционализации изоксазолин N-оксидов, полученных путем [4+1]аннелирования нитроалкенов 11 и стабилизированного сульфониевого илида 2, является реакция силилирования получающихся изоксазолин N-оксидов 23 с образованием промежуточных силилокси-енаминов 65 (Схема 33) [178]. Дальнейшая обработка бромидом цинка запускает реакцию S_N' замещения, в ходе которой разрывается слабая экзоциклическая связь N-O (TS 66), что приводит к бромметил-замещенным продуктам 67. 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 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 бромметил-замещенные изоксазолины 67. С использованием данной стратегии, нами была синтезирована серия тризамещенных продуктов 67. Полученные продукты были выделены с хорошими выходами в виде единственного 4,5-транс диастереомера и имели различные арильные заместители при С-4 атоме углерода гетероцикла. Синтез продуктов 67а и 67k был осуществлен на мультиграммовые количества, при этом заметного падения выхода не замечалось.

С целью увеличения разнообразия получаемых изоксазолиновых продуктов в реакцию С-Н функционализации также был вовлечен N-оксид **29**, полученный с использованием илида Кори, а также алкил-содержащий субстрат **27***j*, синтезированный исходя из соответствующего нитроспирта (Схема 34).

112



Схема 33⁹. Синтез бромметилизоксазолинов 67.



Схема 34. Синтез бромметилизоксазолинов 671 и 67т.

⁹ Буквенная нумерация бромметилизоксазолинов **67** осуществлена в соответствии с буквенной нумерацией исходных нитроалкенов **11** (Схема 4).

Полученные бромметил-замещенные изоксазолины **67** 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 [179], [180], [181]. Следует отметить, что бромиды такого типа являются нетривиальными субстратами для реакций кросссочетаний и подобные превращения скудно представлены в литературе.

На этапе оптимизационных исследований в качестве модельных субстратов были использованы бромид 67а и фенилбороновая кислота (Таблица 3). Первоначальные попытки получить желаемый бензил-замещенный изоксазолин **68а** в присутствии Pd(PPh₃)₄ (5 мол. %) и фторида цезия при нагревании в среде ТГФ показали средний результат, и целевой продукт 68а был выделен с выходом 32% (Таблица 3, пункт 1). Кроме этого, вторым продуктом реакции являлся метил замещённый изоксазолин 69 – результат побочного дебромирования исходного 67а. В некоторых случаях, использование каталитической системы Pd(OAc)₂/лиганд вместо Pd(PPh₃)₄ может заметно улучшить ситуацию. Кроме этого, известны случаи, когда небольшие добавки воды улучшали селективность реакции кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре. Переход к таким условиям реакции, а именно 5 мол. % Pd(OAc)₂/10 мол. % PPh₃, добавка 5 эквивалентов воды и смена основания на поташ сильно не улучшили ситуацию и выход целевого продукта составлял 40% (Таблица 3, пункт 2). При этом в заметной степени протекал побочный процесс дебромирования (выход 69 – 16%). Как известно, природа фосфинового лиганда может в сильной степени влиять на скорость и селективность кросс-сочетания. При варьировании данной компоненты каталитической системы (Таблица 3, пункты 3 – 5) было выяснено, что лучших результатов можно достичь при использовании 10 мол. % JohnPhos (Таблица 3, пункт 5). Выход желаемого изоксазолина в таком случае составлял 73%, а протекание побочного процесса дебромирования было подавлено (выход 69 5%). Варьирование нуклеофильной составляющей реакции кросс-сочетания показало, что использование различных эфиров фенилбороновых кислот, а также бораксина и трифторбората приводили к более худшим результатам (Таблица 3, пункты 6 – 9). Использование фосфата калия и фторида цезия в качестве основания также не привели к какому-либо увеличению эффективности (Таблица 3, пункты 10 и 11). Таким образом, оптимальными условиями реакции оказалось использование каталитической системы 5 мол. % Pd(OAc)₂/10 мол. % JohnPhos с добавкой 5 эквивалентов воды в присутствии 5 эквивалентов карбоната калия. Кросс-сочетание проводилось в среде тетрагидрофурана при нагревании (60 °С) в течение 24 часов.

114





Таблица 3. Оптимизация условий реакции кросс-сочетания бромметилизоксазолинов **67**. [а] – выходы продуктов определены по ¹Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта (диметилтерефталат); [б] – 2 экв. PhBpin вместо PhB(OH)₂; [в] – 2 экв. PhBneo вместо PhB(OH)₂; [г] – 2 экв. PhBF₃K вместо PhB(OH)₂; [д] – 2 экв. (PhBO)₃ вместо PhB(OH)₂.

С использованием оптимизированных условий нами была синтезирована серия тризамещенных изоксазолинов **68** (Схема 35). В реакцию с модельным бромидом **67а** были вовлечены различные арилзамещенные бороновые кислоты. 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 **68a** – **68g**), в то время как акцепторные заместители приводили к более низким выходам (продукты **68h** – **68l**). Процесс кросс-сочетания также хорошо протекал с бороновыми кислотами, несущими гетероциклический фрагмент индола (продукт **68l**) и тиофена (продукт **68e**). 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 35. Синтез тризамещенных изоксазолинов 68. Варьирование бороновых кислот.

На следующем этапе была синтезирована серия тризамещенных изоксазолинов с использованием 4-метоксифенилбороновой кислоты в качестве модельного нуклеофильного компонента (Схема 36). В реакцию были введены различные бромиды **67**, 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 **67k**, имеющий две связи C-Br для реакции кросс-сочетания (бромметильная группа при

C3-атоме и атом брома в ароматическом заместителе) удалось ввести в процесс моно- и дисочетания селективным образом. Так, в стандартных условиях с двумя эквивалентами бороновой кислоты был получен изоксазолин **68q**.



Схема 36. Синтез тризамещенных изоксазолинов **68**. Варьирование бромметилизоксазолинов **67**. An = 4-MeO-C₆H₄; [a] - 3 экв. AnB(OH)₂.

В то же время, реакция с избыточным количеством кислоты (три эквивалента) в течение 48 часов приводила к продукту двойного сочетания **68**г. Таким образом, можно заключить, что атом брома при sp³ атоме углерода является более активным на стадии окислительного присоединения, что открывает путь к ортогональной функционализации подобных субстратов [182]. Как и ранее, в ходе процесса кросс-сочетания не наблюдалось эпимеризации, и исходная относительная конфигурация сохранялась в продуктах реакции. Исключение составил изоксазолин **68**р, 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 [183], который приводит к повышенной кислотности при C-4 атоме углерода.

Следует отдельно поговорить о механизме кросс-сочетания (Схема 37). На первом этапе происходит классическое для данных реакций восстановление ацетата палладия до частиц [Pd⁰] и окислительное внедрение по связи C-Br. Особенностью образующегося интермедиата является

возможность его нахождения в двух изомерных формах **C-Pd** и **N-Pd**. Переметиллирование формы **C-Pd** анионом арилбороната или свободной арилбороновой кислоты приводит к образованию промежуточного продукта, который после восстановительного элиминирования высвобождает целевой изоксазолин **68**. В свою очередь, интермедиат **N-Pd** может вступать в реакцию переметаллирования с анионом бороната, давая на выходе продукт **S** формального внедрения [Pd⁰] в 4-метоксифенилбромиде.



Схема 37. Механизм реакции кросс-сочетания между бромметилизоксазолинами и бороновыми кислотами.

Данный побочный процесс в итоге ведет к образованию биарила **70**, который был выделен нами в эксперименте с бромидом **67a** и 3,4-диметоксифенилбороновой кислотой с выходом 13%. Вторым побочным продуктом является метил-замещенный изоксазолин **69** – результат формального прото-дебромирования исходного изоксазолинового субстрата.

3.7.2 Синтетические трансформации полученных тризамещенных изоксазолинов

С целью продемонстрировать синтетическую ценность полученных продуктов, нами были реализованы различные протоколы восстановительного расщепления изоксазолинового цикла (Схема 38). Каталитическое гидрирование изоксазолина **67а** на никеле Ранея с использованием атмосферного давления водорода приводило к разрыву связи N-O и давало на выходе полизамещенный гидроксикетон **39h**. Следует отметить, что данное соединение является продуктом формальной конденсации несимметричного дибензилкетона и этилглиоксалата. Путем классической альдольной реакции данный гидроксикетон не может быть селективно получен ввиду наличия двух метиленовых групп, в равной степени склонных к енолизации. С использованием же нашего подхода, **39h** был синтезирован не только в региоселективном, но и в диастереоселективном формате с хорошим выходом. Следует отметить, что данный альдоль также был нами получен при каталитическом гидрировании соответствующего изоксазолин Nоксида в разделе 3.5.1 (Схема 21). Гидроксикетоны не только являются ценными строительными блоками, но также часто встречаются в структуре различных природных соединений. Так, схожий альдольный фрагмент присутствует в Аспертеретал H – экстракте из культур *Aspergillus terrus Y10*. При гидрировании в отсутствии воды на катализаторе Адамса был получен пирролидинон **71**. Данный продукт был выделен 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 ТЭБАХ в бифазной среде хлористый метилен/вода приводили к восстановлению сложноэфирной группы, давая на выходе спирт **72** со средним выходом.



Схема 38. Синтетическое применение полученных тризамещенных изоксазолинов **68**. An = 4-MeO-C₆H₄

Таким образом, разработанной подход, основанный на тандеме реакции [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации промежуточных изоксазолин N-оксидов и кросссочетания 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 **68**. Основным преимуществом также является тот факт, что синтезированные изоксазолины практически невозможно селективно синтезировать с использованием классического подхода (3+2)-циклоприсоединения бензилзаммещенных нитрилоксидов ввиду образования смеси региоизомеров. В свою очередь, получение изоксазолинов с новым характером замещения, а также их превращение в ценные синтетические интермедиаты по типу пирролидинонов и гидроксикетонов также подтверждает практическую значимость предложенной стратегии.

3.8 Итоги и перспективы

Суммируя полученные в ходе данной работы результаты, можно заключить следующее. Вопервых, было показано, что переход от реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилоксидов к реакциям [4+1]-аннелирования нитрозо и нитроалкенов качественно расширяет спектр доступных изоксазолиновых продуктов. Фиксированное положение заместителей позволяет избежать проблемы образования смесей региоизомеров при реакциях с несимметричными 1,2дизамещенными диполярофилами. Кроме этого, разработанная методология является очень удобной с практической точки зрения. Первая стадия, а именно [4+1]-аннелирование нитроалкенов протекает с высокими выходами и без образования побочных продуктов, что в большинстве случаев позволяет использовать полученные изоксазолин N-оксиды без дополнительно очистки. Таким образом, методики, включающие несколько последовательных синтетических стадий, требуют в основном одну стадию очистки, что значительно упрощает и ускоряет процесс получения целевых продуктов.

Во-вторых, следует отметить, что, открывая доступ к изоксазолинам и их N-оксидам с новыми необычными и ранее труднодоступными типами замещения, мы также открываем доступ к новым строительным блокам, доступным из изоксазолиновых предшественников путем различных восстановительных трансформаций. Как было показано на примере конверсии тризамещенных изоксазолинов и их N-оксидов в различные β-гидроксикетоны и пирролидины, данные альтернативные методы могут быть в значительной степени более эффективными и удобными чем существующие подходы.

Кроме сказанного выше, стоит также обсудить возможные дальнейшие перспективы. В первую очередь, они заключаются в осуществлении реакции [4+1]-аннелирования в асимметрическом формате с использованием широко распространённых хиральных сульфониевых и аммониевых илидов. Данный подход позволит добавить к уже имеющемуся высокому уровню

120

диастереоселективности возможность получать продукты в оптически чистом виде, что поставит предложенную стратегию на один уровень с ведущими органо-каталитическими и металлокомплексными методами. В дополнение к этому, введение в практику новых нестабилизированных илидов серы может еще больше расширить круг получаемых продуктов и расширить характер замещения.

Таким образом, можно утверждать, что все сформулированные в начале данной работы задачи, заключающиеся в разработке методов синтеза полизамещенных изоксазолинов и их N-оксидов с использованием стратегии [4+1]-аннелирования, а также осуществление их восстановительных превращений с получением ценных синтетических интермедиатов, таких как гидроксикетоны и гидроксипирролидины, полностью выполнены.

4. Экспериментальная часть

4.1 Общая информация

Все реакции были проведены в стеклянной посуде, высушенной в сушильном шкафу при 150 °С. Спектры ЯМР были зарегистрированы при 298 К с использованием сигналов остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность указана как с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), уш (уширенный). Масс-спектр высокого разрешения был зарегистрирован с использованием ионизации путем электро-спрея (ESI) с времяпролетным детектором (TOF).

Колоночная хроматография была осуществлена с использованием силикагеля Kieselgel 40–60 μm 60 A и элюентов петролейный эфир/этилацетат (PE/EA). Аналитическая тонкослойная хроматография была осуществлена на пластинках с силикагелем с УФ-детектором (F-254). Визуализация осуществлялась при помощи УФ-лампы (254 нм) и проявляющих составов (панисовый альдегид/H₂SO₄ либо нингидрин/АсOH). Температуры плавления были определены на столике Коффлера.

Петролейный эфир, этилацетат, ацетон, толуол, трет-бутанол, метанол, этанол были перегнаны без использования осушающих реагентов. Хлористый метилен, ТГФ, ацетонитрил, триэтиламин были перегнаны над гидридом кальция. Тетраметилгуанидин был перегнан над гидридом кальция при пониженном давлении. Большинство реагентов были получены из коммерческих источников. Исходные бромкетоны, алифатические нитросоединения и альдегиды были предоставлены сотрудниками лаборатории №9.

4.2 Синтез исходных соединений

4.2.1 Синтез сульфониевых солей 3

Сульфониевая соль **1** (выход 82%) и соответствующий илид **2** (выход 67%) были получены по литературной методике [184].

Общая методика №1 (OM-1)

К раствору соответствующего бромкетона (1 экв.) в ацетоне (0.5 М раствор) добавили диметилсульфид (1.2 экв.). Получившийся раствор выдержали при постоянном перемешивании в течение 48 часов. Затем осадок сульфониевой соли отделили от маточного раствора посредством фильтрования, промыли ацетоном на фильтре и высушили до постоянной массы.

(2-Фенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (За)



Сульфоний бромид **За** получен по литературной методике [185], выход 86%.

(2-(3-Метоксифенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3b)



Сульфоний бромид **3b** получен по литературной методике [186], выход 62%. --

(2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3с)



Сульфоний бромид **3с** получен по **ОМ-1**, 0.72 г из 0.91 г (3.97 ммоль) 2бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-она, выход 62%. Белый порошок, **Тпл** = 36 - 38°С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.00 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.14 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.61 (с, 2H, Me₂SC*H*₂, обмен с D₂O), 3.88 (с, 3H, OC*H*₃), 3.03 (с, 6H, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 189.50 (*C*=O), 164.53 (4-*C*_{Ar}), 131.19 (2- и 6-*C*_{Ar}), 126.74 (1-*C*_{Ar}), 114.43 (3- и 5-*C*_{Ar}), 55.88 (OCH₃), 52.59 (Me₂SCH₂), 24.51 (SMe₂) м.д.

(2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3d)



Сульфоний бромид **3d** получен по **OM-1**, 0.84 г из 0.92 г (3.32 ммоль) 2-бром-1-(4-бромфенил)этан-1-она, выход 74%. Белый порошок, **Тпл** = 133 – 135 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.96 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.85 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.66 (с, 2H, Me₂SC*H*₂, обмен с D₂O), 3.05 (с, 6H, SMe₂) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 190.7 (*C*=O), 132.93 (4-*C*_{Ar}), 132.2 (2- и 6-*C*_{Ar}), 130.5 (3- и 5-*C*_{Ar}), 129.2 (1-*C*_{Ar}), 52.5 (Me₂SCH₂), 24.5 (SMe₂) м.д.

(2-(2-Фторфенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3е)



Сульфоний бромид **3e** получен по **OM-1**, 0.77 г из 0.98 г (4.52 ммоль) 2-бром-1-(2-фторфенил)этан-1-она, выход 61%. Белый порошок, **Тпл** = 143 – 145 °С (ацетон).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.01 – 7.96 (м, 1Н, 6-*H*_{Ar}), 7.88 – 7.74 (м, 1Н, 4-*H*_{Ar}), 7.51 – 7.42 (м, 2Н, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.51 (с, 2Н, Me₂SC*H*₂, обмен с D₂O), 3.05 (с, 6Н, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 188.9 (*C*=O), 162.2 (д, *J* = 256.6 Гц, 2-*C*_{Ar}), 137.9 (д, *J* = 9.4 Гц, 4-*C*_{Ar}), 131.0 (6-*C*_{Ar}), 125.7 (д, *J* = 3.2 Гц, 5-*C*_{Ar}), 122.6 (д, *J* = 11.0 Гц, 1-*C*_{Ar}), 117.6 (д, *J* = 22.6 Гц, 3-*C*_{Ar}), 56.1 (д, *J* = 9.3 Гц, Me₂SCH₂), 24.9 (SMe₂) м.д. ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -108.85 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [*C*₁₀H₁₃FOS]⁺ 199.0587, найдено 199.0587.

(2-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3f)



Сульфоний бромид **3f** был получен по литературной методике[187]: К раствору 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-бромэтан-1-она (0.289 г, 1.05 ммоль) в 1 мл диоксана добавили диметилсульфид (0.23 мл, 3.1 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 65 °С в течение 1ч, затем охладили

до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали, промыли хлористым метиленом и сушили до постоянной массы, получив 0.255 г (выход – 72 %) сульфониевой соли **3f**. Белый порошок, **Тпл** = 145 – 147 °С (диоксан).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.12 (д, J = 7.7 Гц, 2Н), 7.95 (д, J = 7.7 Гц, 2Н), 7.81 (д, J = 8.0 Гц, 2Н), 7.65 – 7.36 (м, 3Н), 5.70 (с, 2Н, обмен с D₂O), 3.07 (с, 6Н) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆) δ 190.8 (C=O), 146.1 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 129.3, 129.1, 128.7, 127.1 и 127.1 (9 CH_{Ar}), 52.7 (CH₂), 24.5 (SMe₂) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M-Br]⁺ [C₁₆H₁₇OS]⁺ 257.0996, найдено 257.0995.

(2-(2,4-Диметоксифенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3g)



Сульфоний бромид **3g** получен по **OM-1**, 0.188 г из 0.443 г (1.71 ммоль) 2бром-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-она, выход 34%. Белый порошок, **Тпл** = 124 – 126 °С (ацетон). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.85 (д, J = 8.6 Гц, 1Н, НАr), 6.72 (м, 2Н, НАr), 5.37 (с, 2Н, СН2, обмен с D₂O), 3.99 и 3.90 (2 с, 3Н и 3Н, 2 OMe), 3.02 (с, 6Н, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, ДМСО-d₆) δ 188.2 (C=O), 166.3 и 162.2 (2-C_{Ar} и 4-C_{Ar}), 132.3 (6-C_{Ar}), 116.2 (1-C_{Ar}), 107.3 (5-C_{Ar}), 98.3 (3-C_{Ar}), 57.2 (Me₂SCH₂), 56.5 и 56.0 (2 OMe), 24.2 (SMe₂) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M-Br]⁺ [C₁₂H₁₇O₃S]⁺ 241.0893, найдено 241.0896.

(2-(Бензо[d][1,3]диоксал-5-ил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3h)



Сульфоний бромид **3h** получен по **OM-1**, 0.6 мг из 0.476 г (2 ммоля) 1-(бензо[d][1,3]диоксал-5-ил)-2-бромэтан-1-она, выход 99%. Белый порошок, **Tпл** = 130 – 132 °C (ацетон).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.68 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 6-*H*_{Ar}), 7.49 (с, 1H, 2-*H*_{Ar}), 7.15 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5-*H*_{Ar}), 6.20 (с, 2H, OC*H*₂O), 5.57 (с, 2H, Me₂SC*H*₂, обмен с D₂O), 3.02 (с, 6H, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 189.2 (*C*=O), 153.0 и 148.1 (3- и 4-*C*_{Ar}), 128.3 (1-*C*_{Ar}), 125.9 (2-*C*_{Ar}), 108.4 и 107.4 (5- и 6-*C*_{Ar}), 102.5 (OCH₂O), 52.6 (Me₂SC*H*₂), 24.5 (SMe₂) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₁₄O₃S]⁺ 225.0580, найдено 225.0570.

Диметил(2-(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)сульфоний бромид (3i)

Сульфоний бромид **3i** получен по **OM-1**, 1.1 г из 0.98 г (4 ммоль) 2-бром-1-(3нитрофенил)этан-1-она, выход 90%. Белый порошок, **Tпл** = 133 – 136 °С (ацетон). Br⁻ NO₂ ¹H **ЯМР** (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.72 (с, 1H, 2-H_{Ar}), 8.59 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 8.45 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.95 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 5.76 (с, 2H, Me₂SCH₂, обмен с

D₂O), 3.08 (c, 6H, SMe₂) м.д. ¹³**С ЯМР** (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 190.1 (*C*=O), 148.0 (3-*C*_{Ar}), 135.2 (1-*C*_{Ar}), 134.57 (2-*C*_{Ar}), 131.0 и 128.8 (4- и 6-*C*_{Ar}), 122.9 (5-*C*_{Ar}), 52.5 (Me₂SCH₂), 24.7 (SMe₂) м.д.

(2-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3j)



Сульфоний бромид **3j** получен по **ОМ-1**, 1.15 г из 1.34 г (4.0 ммоль) 1-(2,4бис(трифторметил)фенил)-2-бромэтан-1-она, выход 74%. Белый порошок. **Тпл** = 158 – 161 °С (ацетон).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.61 (с, 2H, 2-H_{Ar} и 6-H_{Ar}), 8.54 (s, 1H, 4-H_{Ar}), 5.77 (с, 2H, обмен с D₂O, CH₂), 3.08 (с, 6H, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 189.6 (C=O),

136.2 (1-С_{Аг}), 131.0 (кв, J = 33.6 Гц, 2 СF₃), 129.1 (2-С_{Аг} and 6-С_{Аг}), 127.6 (4-С_{Аг}), 122.8 (кв, J = 273.1 Гц, 3-C_{Ar} and 5-C_{Ar}), 52.4 (CH₂), 24.8 (SMe₂) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ - 62.40 (м) м.д. Масс**спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M-Br]⁺ [C₁₂H₁₁F₆OS]⁺ 317.0429, найдено 317.0426.

Диметил(2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил)сульфоний бромид (3k)

Сульфоний бромид **3k** получен по **OM-1**, 0.77 мг из 0.93 г (4.52 ммоль) 2-бром-1-(тиофен-2-ил)этан-1-она, выход 69%. Белый порошок, **Тпл** = 143 – 146 °С (ацетон). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.24 (д, J = 4.7 Гц, 1Н, 2-*H*_{Ar}), 8.15 (д, J = 3.4 Гц, 1Н, 5-*H*_{Ar}), 7.36 (м, 1Н, 4-*H*_{Ar}), 5.55 (с, 2H, Me₂SC*H*₂, обмен с D₂O), 3.04 (с, 6H, SMe₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 183.7 (C=O), 140.0 (2-C_{Ar}), 137.7 и 136.2 (3- и 5-C_{Ar}), 129.3 (4-C_{Ar}), 51.5 (Me₂SCH₂), 24.6 (SMe₂) м.д.



(2-(Фуран-2-ил)-2-оксоэтил)диметилсульфоний бромид (3I) Сульфоний бромид 3I получен по литературной методике [188], выход 64%.

Бензилдиметилсульфоний бромид (5а)



Сульфониевая соль 5а была синтезирована по литературной методике, выход 84%. [189]

4-Фторбензилдиметилсульфоний бромид (5b)



Š́ Сульфониевая соль **5b** была синтезирована по литературной методике, [189] 3.26 г из 20 ммолей 4-фторбензилбромида, выход 65%.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.59 (дд, J = 8.7, 5.5 Гц, 2Н, 2- и 6-<u>Н</u>_{Ar}), 7.31 (т, J = 8.7 Гц, 2Н, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.90 (с, 2H, C<u>H</u>₂SMe₂), 2.90 (с, 6H, S<u>Me</u>₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 162.6 (д, J = 246.6 Гц, 1С, 4-<u>С</u>_{Аr}), 133.0 (д, J = 8.7 Гц, 2С, 2- и 6-<u>С</u>_{Ar}), 124.7 (д, J = 3.1 Гц, 1С, 1-<u>С</u>_{Ar}), 116.2 (д, J = 21.8 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 44.3 (1C, <u>C</u>H₂SMe₂), 23.6 (2C, CH₂S<u>Me₂</u>) м.д. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111.67 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M-Br]⁺ [C₉H₁₂FS]⁺ 284.1281, найдено 284.1277.

4.2.2 Синтез непредельных нитрозоацеталей 8

N-(Проп-1-ен-2-ил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин (8а)

^{Me} К раствору нитропропана (24.4 мл, 250 ммоль) в 130 мл свежеперегнанного TMSO^N OTMS MeCN в атмосфере аргона при 0°C добавили Et₃N (80 мл, 575 ммоль). Реакционную смесь выдержали 15 минут при данной температуре и затем добавили по каплям TMSCI (70 мл, 550 ммоль). Полученную смесь выдержали при постоянном перемешивании в течение 5 дней при 0°C. Затем полученный раствор разбавили 0.8 л гексана и последовательно промыли 0.8 л 0.25 М водного раствора NaHSO₄, 0.8 л воды и 0.8 л насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток перегнали при пониженном давлении (28 – 30 °C, 1 мм.рт.ст.), получив чистый **8a** в виде бесцветного масла (39.04 г, 67%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.95 (с, 1Н, =CH₂), 4.56 (с, 1Н, =CH₂), 1.90 (с, 3Н, CH₃), 0.21 (с, 18Н, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным.[156]

Общая методика №2 (ОМ-2)

К 2 М раствору нитросоединения (1 экв.) в свежеперегнанном CH₂Cl₂ в атмосфере аргона при -78°C добавили Et₃N (2.2 экв.). Раствор выдержали при данной температуре 15 минут и затем по каплям добавили 5 M раствор TMSBr (2.1 экв.) в свежеперегнанном CH₂Cl₂. Полученную реакционную смесь выдержали 15 минут при -78°C и затем еще дополнительные 72 часа при комнатной температуре. Далее полученную взвесь разбавили гексаном (5 мл гексана на каждый ммоль нитросоединения) и промыли 0.25 M водным раствором NaHSO₄ (5 мл раствора на каждый ммоль нитросоединения). Затем органический слой промыли водой (5 мл на каждый ммоль нитросоединения) и насыщенным раствором NaCl (5 мл на каждый ммоль нитросоединения), сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили на роторном испарителе, получив чистый **8** в виде бесцветного масла.

О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)-N-винилгидроксиламин (8b)

Нитрозоацеталь **8b** был получен по **ОМ-2**, 4.19 г из 20 ммоль нитроэтана, выход тмост^N отмости 96%. Бесцветная жидкость.

127

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.23 (дд, J = 15.1, 8.0 Гц, 1Н, H-C=), 4.96 (д, J = 15.1 Гц, 1Н, =CH), 4.65 (д, J = 8.0 Гц, 1Н, =CH), 0.22 (с, 18Н, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным. [156]

Метил 4-(бис((триметилсилил)окси)амино)пент-4-еноат (8с)

 CO₂Me Нитрозоацеталь 8с был получен по ОМ-2, 4.44 г из 15 ммоль метил-4нитропентаноата, выход 97%. Бесцветная жидкость.
 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5.05 (c, 1H, =CH), 4.60 (c, 1H, =CH), 3.68 (c, 3H, OCH₃), 2.61 (м, 4H, CH₂CH₂),
 0.21 (c, 18H, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным. [156]

N-(3-Фенилпроп-1-ен-2-ил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин (8d)



Нитрозоацеталь **8d** был получен по **ОМ-2**, 717 мг из 2.88 ммоль (2нитропропил)бензола, выход 84%. Бесцветная жидкость.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.27 (м, 5H, H_{Ph}), 5.11 (д, J = 2.7 Гц, 1H, =CH), 4.36 (с, 1H, ^S =CH), 3.66 (с, 2H, PhCH₂), 0.30 – 0.15 (м, 18H, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР

соответствует литературным данным. [190]

N-(1-Фенилвинил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин (8е)



Нитрозоацеталь **8е** был получен по **ОМ-2**, 2.35 г из 9 ммоль 1-нитроэтилбензола, выход 89%. Бесцветная жидкость.

TMSO^{TT}OTMS **¹Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.51 – 7.27 (м, 2H, H_{Ph}), 7.36 – 7.32 (м, 3H, H_{Ph}), 5.42 (с, 1H, =CH), 4.94 (с, 1H, =CH), 0.18 (с, 18H, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным. [191]

N-(1-(3-Метоксифенил)винил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин



(8f)

Нитрозоацеталь **8f** был получен по **OM-2**, 723 мг из 2.5 ммоль 1-метокси-3-(1-нитроэтил)бензола, выход 89%. Бесцветная жидкость. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.25 (т, J = 7.9 Гц, 1Н, 5-H_{Ar}), 7.09 (д, J = 7.9 Гц, 1Н, 4-H_{Ar}), 7.04 (с, 1Н, 2-H_{Ar}), 6.91 – 6.85 (м, 1Н, 6-H_{Ar}), 5.43 (с, 1Н, =CH), 4.95 (с, 1Н, =CH), 3.83 (с, 3Н, OCH₃), 0.18 (с, 18Н, Si(CH₃)₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 159.2 и 159.1 (1-C_{Ar} и NC=), 138.4 (3-C_{Ar}), 128.9 (5-C_{Ar}), 120.7 (4-C_{Ar}), 113.9 и 113.7 (2-C_{Ar} и 6-C_{Ar}), 103.0 (=CH₂), 55.2 (OCH₃), 0.2 (Si(CH₃)₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]+ [C₁₅H₂₈NO₃Si₂]⁺ 326.1602, найдено 326.1597.

(E)-N-(Проп-1-ен-1-ил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин (8g)

Нитрозоацеталь **8g** был получен по **ОМ-2**, 2.33 г из 10 ммоль 1-нитропропана, выход 85%. Бесцветное масло.

TMSO^{TT}OTMS ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.01 (д, J = 13.4 Гц, 1Н, NCH), 5.53 (дкв, J = 13.6, 6.8 Гц, 1H, CHCH₃), 1.65 (д, J = 6.8 Гц, 3H, CH₃), 0.19 (с, 18H, Si(CH₃)₃) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным [156].

(E)-N-(1-Фенилпроп-1-ен-1-ил)-О-(триметилсилил)-N-((триметилсилил)окси)гидроксиламин (8h)

Ме Нитрозоацеталь 8h был получен по OM-2, 581 мг из 2 ммоль (1-итропропил)бензола, выход 94%. Бесцветное масло.
TMSO^N OTMS ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.42 – 7.26 (м, 5H, H_{Ph}), 5.93 (кв, J = 7.1 Гц, 1H, =CH), 1.55 (д, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 0.16 (с, 18H, Si(CH₃)₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 152.0 (NC=), 134.5 (1-C_{Ph}), 130.9 и 127.7 (2, 3-, 5-, 6-C_{Ph}), 127.6 (4-C_{Ph}), 115.6 (=CH), 12.6 (CH₃), 0.1 (Si(CH₃)₃) м.д. Характеристичные 2D NOESY корреляции: CH₃/Ph. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₈NO₂Si₂]⁺ 310.1653, найдено 310.1647.

4.2.3 Синтез нитроалкенов 10 и 11

Общая методика №3 (ОМ-3)

Me

Раствор соответствующего ароматического альдегида (1 экв., 50 ммолей), алифатического нитросоединения (1.5 экв., 75 ммолей) и N,N-диметилэтилендиамина (5 мол. %, 2.5 ммолей, 220 мг) в 10 мл PhMe кипятили с насадкой Дина-Старка до отделения необходимого количества воды. После этого растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт перекристаллизовали из этанола.

(Е)-1-Метокси-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (10а)



Нитроалкен **10а** был синтезирован по литературной методике, выход – 58%. Желтые кристаллы [192].



(E)-1,2-Диметокси-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (10b)

Нитроалкен **10b** был синтезирован по **ОМ-3** из 20 ммоль 3,4диметоксибензальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана, 2.43 г, выход – 51%. Желтые кристаллы. ЯМР спектр соответствует литературным данным [193].



(Е)-1-Хлор-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (10с)

Нитроалкен **10с** был синтезирован по **ОМ-3** из 20 ммоль 4-хлорбензальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана, 1.79 г, выход – 42%. Желтые кристаллы. ЯМР спектр соответствует литературным данным [192].



(E)-1-Фтор-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (10d)

Нитроалкен **10d** был синтезирован по **OM-3** из 20 ммоль 4-фторбензальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана, 1.72 г, выход – 44%. Желтые кристаллы. ЯМР спектр соответствует литературным данным [194].



(Е)-1-Метил-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (10е)

Нитроалкен **10e** был синтезирован по **OM-3** из 20 ммоль 4-метилбензальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана, 1.83 г, выход – 48%. Желтые кристаллы. ЯМР спектр соответствует литературным данным [195].



(E)-1-Метил-3-(2-нитробут-1-ен-1-ил)-1Н-индол (10f)

Нитроалкен **10f** был синтезирован по **OM-3** из 20 ммоль 1-метил-индол-3карбальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана, 3.05 г, выход – 66%. Желтые кристаллы. **Тпл** = 116 – 118 °C (EtOH).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.47 (д, J = 0.7 Гц, 1Н, C<u>H</u>_{Ar}), 7.82 (дт, J = 7.7, 1.1 Гц, 1Н, C<u>H</u>_{Ar}), 7.46 – 7.25 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ar}), 3.93 (с, 3H, C<u>H</u>₃N), 2.98 (кв, J = 7.4 Гц, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.32 (т, J = 7.4 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 147.3 (1C, <u>C</u>NO₂), 137.0 и 128.7 (2C, <u>C</u>_{Ar}), 130.7, 125.7, 123.6, 121.6 и 118.8 (5C, <u>C</u>H_{Ar}), 110.1 (1C, <u>C</u>HAr), 108.2 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 33.7 (1C, <u>C</u>H₃N), 21.8 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 11.3 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₃H₁₅N₂O₂]⁺ 231.1128, найдено 231.1135.



(E)-2-(2-Нитробут-1-ен-1-ил)фуран (10g)

Нитроалкен **10g** был синтезирован по литературной методике, выход – 53%. Желтые кристаллы [196].



(E)-1-Метокси-4-(2-нитро-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензол (10h)

Нитроалкен **10h** был синтезирован по литературной методике, выход – 90%. Желтые кристаллы [192].



Метил (Е)-5-(4-метоксифенил)-4-нитропент-4-еноат (10i)

Нитроалкен **10і** был синтезирован по литературной методике, выход – 53%. Желтые кристаллы [192].



(Е)-1-Метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11а)

Нитроалкен **11а** был синтезирован по литературной методике, выход – 99%. Желтые кристаллы [197].



(E)-1-Фтор-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11b)

Нитроалкен **11b** был синтезирован по литературной методике, выход – 91%. Желтые кристаллы [198]



(Е)-2-(Циклопентилокси)-1-метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11с)

Нитроалкен **11а** был синтезирован по литературной методике, выход – 90%. Желтые кристаллы [199].



(E)-1,2,3-Триметокси-5-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11d)

Нитроалкен **11d** был синтезирован по **OM-3** из 50 ммолей 3,4,5триметоксибензальдегида и 75 ммолей нитроэтана, 9.1 г, выход – 72%. ЯМР спектр соответствует литературным данным [200].



(Е)-1-Метокси-3-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11е)

Нитроалкен **11e** был синтезирован по **OM-3** из 50 ммолей 3-метоксибензальдегида и 75 ммолей нитроэтана, 7.28 г, выход – 75%. ЯМР спектр соответствует литературным данным [201].



(Е)-1-Метил-3-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-индол (11f)

Нитроалкен **11f** был синтезирован по **OM-3** из 14 ммолей 1-метил-1H-индол-3карбальдегида и 21 ммоля нитроэтана, 1.8 г, выход – 60%. ЯМР спектр соответствует литературным данным [202].



(Е)-1-Метил-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11g)

Нитроалкен **11g** был синтезирован **OM-3** из 20 ммолей 4-метилбензальдегида и 30 ммолей нитроэтана, 2.53 г, выход – 71%. ЯМР спектр соответствует литературным данным [201].



(E)-1-Хлор-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11h)

Нитроалкен **11h** был синтезирован по литературной методике, выход – 95%. Желтые кристаллы [195].



(Е)-1-Метил-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11і)

Нитроалкен **11i** был синтезирован по **OM-3** из 20 ммолей 2-метилбензальдегида и 30 ммолей нитроэтана, 2.4 г, выход – 68%. ЯМР спектр соответствует литературным данным [203].



(E)-1-(2-Нитропроп-1-ен-1-ил)-3,5-бис(трифторметил)бензол (11j)

Нитроалкен **11ј** был синтезирован по литературной методике, выход – 82%. Желтые кристаллы [204].

Br Me

(E)-1-Бром-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (11k)

Нитроалкен 11k был получен по ОМ-3 из 100 ммоль 2-бромбензальдегида и 150 ммоль нитроэтана. После упаривания реакционной смеси сырой продукт очищали вакуумной перегонкой: первая фракция (60 – 80 °C, 0.7 торр) содержала непрореагировавший альдегид, вторая фракция (90-100 °C, 0.6 торр) — целевой нитроалкен **11k** (19.4 г, 80% выход). ЯМР спектр соответствует литературным данным [205].

4.2.4 Синтез нитроспиртов 13

Общая методика №4 (ОМ-4)

К раствору соответствующего альдегида (10 ммоль, 1 экв.) и нитросоединения (15 ммоль, 1.5 экв.) в смеси 5 мл трет-бутанола и 5 мл тетрагидрофурана добавили tBuOK (112 мг, 1 ммоль, 0.05 экв.). Полученный раствор выдержали при постоянном перемешивании при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавили 50 мл насыщенного раствора NaCl и промыли 2 раза по 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой остаток сушили в вакууме масляного насоса до постоянной массы. В случае высоко кипящих исходных соединений (продукты 13b, 13c, 13d, 13e и 13i) сырой продукт был очищен путем колоночной хроматографии.

4-Нитро-1-фенилгексан-3-ол (13а)

Нитроспирт 13а был синтезирован по ОМ-4 из 3 ммоль гидрокоричного альдегида и 4.5 ммоль 1-нитропропана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.4:1), 550 мг, выход – 63%. Бесцветное масло. ЯМР спектр соответствует литературным данным [206].

4-Нитро-1-фенилдекан-3-ол (13b)



Нитроспирт 13b был синтезирован по OM-4 из 5 ммоль гидрокоричного альдегида и 7.5 ммоль 1-нитрогептана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1:1) путем колоночной хроматографии (PE/EA), 980 мг,

выход – 70%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.2 (PE/EA 5:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.36 – 7.31 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 7.28 – 7.21 (м, 6H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 4.56 – 4.41 (м, 2H, C<u>H</u>NO₂, оба изомера), 4.10 – 3.98 (м, 1H, C<u>H</u>OH, побочный изомер), 3.95 – 3.86 (м, 1H, C<u>H</u>OH, главный изомер), 2.99 – 2.84 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.85 – 2.64 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.51 (д, J = 4.4 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 2.39 (д, J = 7.8 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, главный изомер), 2.23 – 1.97 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 1.96 – 1.65 (м, 6H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 1.40 – 1.20 (м, 16H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 0.91 (т, J = 6.7 Гц, 6H, C<u>H</u>₃, оба изомера) м.д. ¹³С **ЯМР** (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 140.9 и 140.9 (2C, <u>C</u>_{Ph}, оба изомера), 128.7, 128.7, 128.5 и 126.4 (10C, <u>C</u>_{HPh}, оба изомера), 93.1 и 92.4 (2C, <u>C</u>_{HNO₂}, оба изомера), 71.6 и 71.4 (2C, <u>C</u>_{HOH}, оба изомера), 35.4, 34.8, 31.9, 31.7, 31.5, 31.5, 30.6, 28.8, 28.7 и 28.1 (14C, <u>C</u>_{H₂}, оба изомера), 14.1 (2C, <u>C</u>_{H₃}, оба изомера) м.д. ¹³С **М**₂, оба изомера) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₆H₂₅NO₃Na]⁺ 302.1727, найдено 302.1723.

1-(4-Метоксифенил)-2-нитро-5-фенилпентан-3-ол (13с)

он Ph Ph PMB NO₂ PMB NO₂ PMB NO₂ PMB NO₂ PMB NO₂ PMB Anьдегида и 4.5 ммоль 1-нитро-2-(4-метоксифенил)этана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.3:1) путем колоночной хроматографии (PE/EA), 765 мг, выход – 81%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.25 (PE/EA 5:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.38 – 7.29 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 7.30 – 7.18 (м, 6H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 7.10 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}, главный изомер), 7.06 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}, побочный изомер), 6.88 – 6.83 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 4.77 – 4.63 (м, 2H, C<u>H</u>NO₂, оба изомера), 4.18 – 4.04 (м, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 3.97 – 3.86 (м, 1H, CHO<u>H</u>, главный изомер), 3.81 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O, главный изомер), 3.80 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O, побочный изомер), 3.38 – 3.07 (м, 4H, C<u>H</u>₂Ar, оба изомера), 3.03 – 2.83 (м, 2H, PhC<u>H</u>₂CH₂, оба изомера), 2.83 – 2.68 (м, 2H, PhC<u>H</u>₂CH₂, оба изомера), 2.58 (д, J = 4.9 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 2.50 (д, J = 8.6 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, главный изомер), 2.02 – 1.77 (м, 4H, PhCH₂C<u>H</u>₂, оба изомера) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 159.0 и 158.9 (2C, <u>C</u>_{Ar}, оба изомера), 140.9 и 140.8 (2C, <u>C</u>_{Ph}, оба изомера), 130.0 и 129.9 (4C, <u>C</u>H_{Ar}, оба изомера), 128.7, 128.6 и 128.5 (8C, <u>C</u>H_{Ph}, оба изомера), 127.5 и 126.9 (2C, <u>C</u>_{Ar}, оба изомера), 115. и 70.7 (2C, <u>C</u>HOH, оба изомера), 114.4 (4C, <u>C</u>H_{Ar}, оба изомера), 35.9, 35.6, 34.8 и 33.7 (4C, Ph<u>C</u>H₂CH₂ и <u>C</u>H₂An, оба изомера), 31.9 и 31.7 (2C, Ph<u>C</u>H₂CH₂, оба изомера) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+K]⁺ [C₁₈H₂₁NO₄K]⁺ 354.1102, найдено 354.1095.

Трет-бутил-(4-гидрокси-3-нитро-6-фенилгексил)карбамат (13d)

Нитроспирт **13d** был синтезирован по **OM-4** из 3.5 ммоль гидрокоричного альдегида и 4.2 ммоль *mpem*-бутил(3нитропропил)карбамата. Продукт был выделен в виде смеси

диастереомеров (dr = 1:1) путем колоночной хроматографии (PE/EA), 845 мг, выход — 72%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.39 (PE/EA 2:1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 7.22 (т, J = 7.3 Гц, 6H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 4.80 (уш с, 2H, N<u>H</u>Boc, оба изомера), 4.64 – 4.50 (м, 2H, C<u>H</u>NO₂, оба изомера), 4.18 – 4.06 (м, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 4.01 – 3.88 (м, 1H, CHO<u>H</u>, главный изомер), 3.45 – 3.17 (м, 6H, C<u>H</u>₂ и CHO<u>H</u>, оба изомера), 3.17 – 2.98 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.96 – 2.82 (м, 6H, C<u>H</u>₂ и CHO<u>H</u>, оба изомера), 2.83 – 2.62 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.35 – 2.04 (м, 4H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 1.97 – 1.69 (м, 24H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 1.45 (с, 18H, C<u>Me</u>₃, оба изомера) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 156.1 (2C, <u>C</u>=O, оба изомера), 140.9 (2C, <u>C</u>_{Ph}, оба изомера), 128.7, 128.6, 128.5, 126.3 и 126.3 (10C, <u>C</u>H_{Ph}, оба изомера), 90.4 и 89.5 (2C, <u>C</u>HNO₂, оба изомера), 79.9 (2C, O<u>C</u>Me₃, оба изомера), 71.5 и 71.2 (2C, <u>C</u>HOH, оба изомера), 35.1, 35.0, 31.8, 31.6 и 30.5 (8C, <u>C</u>H₂, оба изомера), 28.4 (6C, OC<u>Me</u>₃, оба изомера) м.д. ¹³CHOH, и амера) м.д. [M+Na]⁺ [C₁₈H₂₁NO₄Na]⁺ 361.1734, найдено 361.1736.

Метил-5-гидрокси-4-нитро-7-фенилгептаноат (13е)

Рh CO₂Me Нитроспирт **13e** был синтезирован по **OM-4** из 5 ммоль гидрокоричного альдегида и 7.5 ммоль метил-4-нитробутаноата. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1:1) путем колоночной хроматографии (PE/EA), 747 мг, выход – 53%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.51 (PE/EA 2:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.26 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 7.27 – 7.15 (м, 6H, C<u>H</u>_{Ph}, оба изомера), 4.65 – 4.50 (м, 2H, C<u>H</u>NO₂, оба изомера), 4.15 – 4.03 (м, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 3.90 (т, J = 13.3 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, главный изомер), 3.69 (с, 6H, C<u>H</u>₃O, оба изомера), 2.98 – 2.80 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.82 – 2.66 (м, 2H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 2.64 (д, J = 4.9 Гц, 1H, CHO<u>H</u>, побочный изомер), 2.54 – 2.08 (м, 8H, C<u>H</u>₂, оба изомера), 1.97 – 1.69 (м, 4H, C<u>H</u>₂, оба изомера) м.д. ¹³**С ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 172.9 и 172.5 (2C, C=O, оба изомера), 140.8 (2C, <u>C</u>_{Ph}, оба изомера), 128.7, 128.6, 128.5, 126.4 и 126.4 (10C, <u>C</u>_{Ph}, оба изомера), 91.7 и 90.9 (2C, <u>C</u>_{HNO₂}, оба изомера), 71.5 и 71.3 (2C, <u>C</u>_{HOH}, оба изомера), 52.1 и 52.1 (2C, <u>C</u>_{H3O}, оба изомера), 35.2, 34.9, 31.9, 31.6,

29.9, 29.8, 25.5 и 23.1 (8С, <u>C</u>H₂, оба изомера) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₄H₁₉NO₅Na]⁺ 304.1155, найдено 304.1155.

3-Нитрогептан-4-ол (13f)



Нитроспирт **13f** был синтезирован по **OM-4** из 10 ммоль бутаналя и 15 ммоль 1нитропропана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.1:1), 1.4 г, выход – 87%. Бесцветное масло. ЯМР спектр соответствует литературным

данным [207].

2-Метил-5-нитрогептан-4-ол (13g)



Нитроспирт **13g** был синтезирован по **ОМ-4** из 10 ммоль изопентаналя и 15 ммоль 1-нитропропана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1:1), 1 г, выход – 57%. Бесцветное масло. ЯМР спектр соответствует

литературным данным [207].

1-Циклопропил-2-нитробутан-1-ол (13h)



Нитроспирт **13h** был синтезирован по **OM-4** из 20 ммоль циклопропилкарбальдегида и 30 ммоль 1-нитропропана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.5:1), 2.14 г, выход – 67%. Бесцветное масло.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, оба изомера) δ 4.55 – 4.45 (м, 1Н), 3.39 – 3.22 (м, 1Н), 2.46 (с, 1Н), 2.23 – 1.93 (м, 2Н), 1.06 – 0.93 (м, 3ч), 0.95 – 0.82 (м, 1Н), 0.71 – 0.53 (м, 2Н), 0.46 – 0.27 (м, 2Н) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, главный изомер) δ 95.0 (1C, CH), 76.1 (1C, CH), 23.7 (1C, CH₂), 14.4 (1C, CH₃), 10.2 (1C, CH₃), 3.5 (1C, CH₂), 1.9 (1C, CH₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, побочный изомер) δ 94.0 (1C, CH), 76.5 (1C, CH), 22.3 (1C, CH₂), 14.3 (1C, CH₃), 10.4 (1C, CH₃), 3.1 (1C, CH₂), 2.4 (1C, CH₂) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₇H₁₃NO₃Na]⁺ 182.0788; найдено, 182.0783.

4-(4-Метоксифенил)-3-нитробутан-2-ол (13і)

ОН Нитроспирт **13i** был синтезирован по **ОМ-4** из 4 ммоль ацетальдегида и 4.8 ммоль 1-нитро-2-(4-метоксифенил)этана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1:1) путем колоночной хроматографии (PE/EA), 820 мг, выход – 91%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.54 (PE/EA 1:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.17 – 7.06 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ar} oба изомера), 6.88 – 6.84 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ar} oба изомера), 4.75 – 4.53 (м, 1H, C<u>H</u>NO₂ oба изомера), 4.35 – 4.18 (м, 1H, C<u>H</u>OH побочный изомер), 4.21 – 4.03 (м, 1H, C<u>H</u>OH главный изомер), 3.34 (с, 6H, C<u>H</u>₃O oба изомера), 3.36 – 3.07 (м, 4H, C<u>H</u>₂ oба изомера), 2.53 – 2.36 (м, 2H, CHO<u>H</u> oба изомера), 1.43 – 1.27 (м, 6H, C<u>H</u>₃ oба изомера) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 159.0 (2C, <u>C</u>_{Ar} oба изомера), 130.0, 129.9 и 114.4 (4C, <u>C</u>H_{Ar} oба изомера), 127.6 и 127.0 (2C, <u>C</u>_{Ar} oба изомера), 95.0 (1C, <u>C</u>HNO₂ главный изомер), 94.5 (1C, <u>C</u>HNO₂ побочный изомер), 68.4 (1C, <u>C</u>HOH побочный изомер), 67.7 (1C, <u>C</u>HOH главный изомер), 55.3 (2C, <u>C</u>H₃O oба изомера), 35.7 (1C, <u>C</u>H₂ главный изомер), 34.0 (1C, <u>C</u>H₂ побочный изомер), 20.1 (1C, <u>C</u>H₃ главный изомер), 19.3 (1C, <u>C</u>H₃ побочный изомер) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₁H₁₅NO₄Na]⁺ 248.0893, найдено 248.0891.

4-Нитро-1-енилпентан-3-ол (13ј)



Нитроспирт **13j** был синтезирован по **ОМ-4** из 10 ммолей гидрокоричного альдегида и 15 ммоль нитроэтана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.2:1), 1.94 г, выход – 93%. Бесцветное масло. ЯМР спектр

соответствует литературным данным [208].

2-Нитрогексан-3-ол (13k)



Нитроспирт **13k** был синтезирован по **OM-4** из 15 ммолей бутаналя и 22.5 ммолей нитроэтана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.2:1), 2 г, выход – 91%. Бесцветное масло. ЯМР спектр соответствует литературным данным

[209].

2-Метил-4-нитропентан-3-ол 13I)



Нитроспирт **13I** был синтезирован по **ОМ-4** из 10 ммолей изомасляного альдегида и 15 ммолей нитроэтана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr =

1.1:1), 1.05 г, выход – 72%. Бесцветное масло. ЯМР спектр соответствует литературным данным [208].

1-Циклопропил-2-нитропропан-1-ол (13m)



Нитроспирт **13m** был синтезирован по **OM-4** из 15 ммолей циклопропилкарбальдегида и 22.5 ммолей нитроэтана. Продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (dr = 1.3:1), 1.68 г, выход – 77%. Бесцветное масло [210].

4.3 Взаимодействие нитрозоалкенов и кето-стабилизированных сульфониевых илидов

4.3.1 Синтез изоксазолинов 14

Общая методика №5 (ОМ-5)

Генерирование илида. К суспензии сульфониевой соли **3** (1.7 ммоль, 1 экв.) в 5 мл хлористого метилена добавили раствор NaOH (8.5 ммоль, 5 экв.) в 5 мл воды. Реакционную смесь выдержали при интенсивном перемешивании 30 минут при комнатной температуре. Далее полученную смесь профильтровали через вату. Отделили органический слой. Водный слой промыли хлористым метиленом (2 х 5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Остаток сушили в вакууме масляного насоса до постоянной массы. Полученный сульфониевый илид **4** использовали далее в реакции [4+1]-аннелирования без дополнительной очистки.

[4+1]-Аннелирование. Раствор непредельного нитрозоацеталя 8 в хлористом метилене (1 мл, 1 ммоль, 1 экв.) поместили в колбу Шленка и упарили растворитель на роторном испарителе. К полученному остатку добавили раствор сульфониевого илида 4 (1.2 ммоль, 1.2 экв.) в 2 мл ацетонитрила. Полученный раствор выдержали при 50 °C в течение двух часов. Далее растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией, получив чистый изоксазолин 14.

(3-Метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14а)



Изоксазолин **14а** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 170 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8а**, выход 90 %. Белый порошок, **Тпл** = 47 – 49 °С (MeOH). **R**_f = 0.26 (EtOAc/PE 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.60 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, 4-*H*_{Ar}), 7.48 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.68 (дд, *J* = 11.4, 6.9 Гц, 1H, CH-O), 3.62 (дд, *J* = 17.2, 6.9 Гц, C*H*₂), 3.12 (дд, *J* = 17.2, 11.4 Гц, 1H, C*H*₂), 2.03 (с, 3H, C*H*₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.93 (*C*=O), 155.54 (*C*=N), 134.53 (1-*C*_{Ar}), 133.72 (4-*C*_{Ar}), 129.42 (2-*C*_{Ar}), 128.61 (3-*C*_{Ar}), 80.15 (*C*H-O), 39.67 (*C*H₂), 12.70 (*C*H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₁₂NO₂]⁺ 190.0863, найдено 190.0870.

(4,5-Дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14b)



Изоксазолин **14b** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 128 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8b**, выход 81 %. Бесцветное масло. **R**_f = 0.63 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.60 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, 4-*H*_{Ar}), 7.49 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 7.19 (с, 1H, *H*-C=N), 5.66 (дд, *J* = 11.7, 7.0 Гц, 1H, C*H*-O), 3.70 (дд, *J* = 17.7, 7.0 Гц, 1H, C*H*₂), 3.18 (дд, *J* = 17.7, 11.7 Гц, 1H, C*H*₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.5 (*C*=O), 146.1 (*C*=N), 134.6 (1-*C*_{Ar}), 133.9 (4-*C*_{Ar}), 129.6 (2- и 6-*C*_{Ar}), 128.8 (3- и 5-*C*_{Ar}), 78.7 (*C*H-O), 36.7 (*C*H₂) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₀H₁₀NO₂]⁺ 176.0706, найдено 176.0702.

Метил-3-(5-бензоил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)пропаноат (14с)



CO₂Me Изоксазолин **14с** был получен в соответствии с **OM-5**, 217 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8с**, выход 91 %. Белый порошок, **Тпл** = 65 – 68 °C. **R**_f = 0.19 (EtOAc/PE 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.59 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, 4-*H*_{Ar}), 7.47 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.69 (дд, *J* = 11.4, 6.9 Гц, 1H, C*H*-O), 3.68 (с, 3H, OC*H*₃), 3.63 (дд, *J* = 17.2, 6.9 Гц, 1H, *CH*₂), 3.14 (дд, *J* = 17.2, 11.4 Гц, 1H, *CH*₂), 2.68 (с, 4H, *CH*₂*CH*₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.8 (*C*=O), 172.6 (*C*O₂Me), 157.8 (*C*=N), 134.6 (1-*C*_{Ar}), 133.8 (4-*C*_{Ar}), 129.5 (2- и 6-*C*_{Ar}), 128.7 (3- и 5-*C*_{Ar}), 80.4 (*C*H-O), 51.9 (OCH₃), 38.6 (*C*H₂), 30.4 и 23.0 (*C*H₂*C*H₂) м.д. **Элементный анализ** для C₁₄H₁₅NO₄: C, 64.36 %; H, 5.79 %; N, 5.36 %. Найдено : C, 64.38 %; H, 5.73 %; N, 5.18%.

(З-Бензил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14d)



Изоксазолин **14d** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 228 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8d**, выход 86 %. Белый порошок, **Тпл** = 42 – 44 °C. **R**_f = 0.43 (EtOAc/PE 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.62 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, 4-*H*_{Ar}), 7.51 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 7.39 – 7.26 (м, 5H, *H*_{Ar}), 5.69 (дд, *J* = 11.5, 7.2 Гц, 1H, CH-O), 3.81 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C*H*₂Ph), 3.71 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C*H*₂Ph), 3.54 (дд, *J* = 17.3, 7.2 Гц, 1H, C*H*₂), 3.03 (дд, *J* = 17.3, 11.5 Гц, 1H, C*H*₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.8 (*C*=O), 158.1 (*C*=N), 135.4 и 134.6 (1-*C*_{Ar} и 1-*C*_{Ar}), 133.9 (4-*C*_{Ar}), 129.6 (2- и 6-*C*_{Ar}), 128.9 и 128.9 (2-, 3-, 5- и 6-C_{Ar}), 128.7 (3- и 5-*C*_{Ar}), 127.3 (4-*C*_{Ar}), 80.7 (*C*H-O), 37.8 (*C*H₂), 33.8 (*C*H₂Ph) м.д. **Элементный анализ** для C₁₇H₁₅NO₂: C, 76.96 %; H, 5.70 %; N, 5.28 %. Найдено : C, 76.46 %; H, 5.74 %; N, 5.19%.

Фенил(3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14е)



Изоксазолин **14e** был получен в соответствии с **OM-5**, 141 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8e**, выход 56 %. Белый порошок, **Тпл** = 96 – 98 °С (пентан-Et₂O). **R**_f = 0.82 (EtOAc/PE 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.16 – 8.07 (м, 2H, H_{Ar}), 7.77 – 7.37 (м, 8H, H_{Ar}), 5.88 (дд, *J* = 11.6, 7.1 Гц, 1H, CH-O), 4.08 (дд, *J* = 16.8, 7.1 Гц, 1H, CH₂), 3.54 (дд, *J* = 16.8, 11.6 Гц, 1H, CH₂) м.д. Спектр ЯМР соответствует литературным данным. [211]

(3-(3-Метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14f)



Изоксазолин **14f** был получен в соответствии с **OM-5**, 139 мг из 1 ммоля нитрозоацеталя **8f**, выход 50 %. Белый порошок, **Tпл** = 107 – 109 °C (MeOH/Et₂O). **R**_f = 0.56 (EtOAc/PE 1:3).

¹H NMR (300 MΓц, CDCl₃) δ 8.13 (д, J = 7.4 Γц, 2H, 2- and 6- HPh), 7.64 (τ, J = 7.4 Γц, 1H, 4-HPh), 7.53 (τ, J = 7.4 Γц, 2H, 3- и 5-H_{Ph}), 7.38 – 7.30 (m, 2H, 6- and 2-H_{Ar}), 7.27 (τ, J = 6.2 Hz, 1H, 5-H_{Ar}), 7.00 (дд, J = 7.7, 2.0 Γц, 1H, 4-H_{Ar}), 5.89 (дд, J = 11.6, 7.1 Γц, 1H, CH-O), 4.07 (дд, J = 16.8, 7.1 Γц, 1H, CH₂), 3.85 (c, 3H, OCH₃), 3.54 (дд, J = 16.9, 11.6 Γц, 1H, CH₂) м.д. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT135) δ 193.7 (C=O), 159.8 (C-OCH₃), 156.8 (C=N), 134.6 (C_{Ph}), 134.0 (CH_{Ph}), 130.1 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ph}), 128.8 (2 CH_{Ph}), 119.7 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 111.6 (CH_{Ar}), 81.6 (CH-O), 55.4 (OCH₃),

36.2 (CH₂) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₁₆NO₃]⁺ 282.1125, найдено 282.1124.

4-Метил-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14g)

Изоксазолин 14g был получен в соответствии с ОМ-5, 518 мг из 4.58 ммоль нитрозоацеталя 8g, диастереомера два разделенные колоночной хроматографией, d.r. = 5.5 : 1 (4,5-*транс*/4,5-*цис*), выход 61 %.

4,5-*Транс* изомер. Белый порошок, **Тпл** = 36 – 38 °С (пентан-Et₂O). **R**_f = 0.75 (EtOAc/PE 1:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, NOESY, CDCl₃) δ 8.04 (д, J = 7.4 Гц, 2H, 2- и 6-H_{Ar}), 7.59 (т , J = 7.4 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.48 (т, J = 7.4 Гц, 2Н, 3- и 5-Н_{Аг}), 7.10 (с, 1Н, Н-С=N), 5.19 (д, J = 6.7 Гц, 1Н, СНО), 3.93 (м, 1Н, СН-Ме), 1.32 (д, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 193.9 (C=O), 150.8 (C=N), 134.7 (1-CAr), 133.9 (4-CAr), 129.5 (2- и 6-CAr), 128.7 (3- и 5-CAr), 86.3 (CH-O), 45.0 (CH-Me), 16.6 (CH₃) м.д. Характеристичные 2D NOESY корреляции: CH₃/CH-O. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₁₂NO₂]⁺ 190.0863, найдено 190.0859.

4,5-Цис изомер. Масло. **R**_f = 0.50 (EtOAc/PE 1:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.98 (д, J = 7.5 Гц, 2H, 2- и 6-Н_{Аг}), 7.64 (т, J = 7.4 Гц, 1H, 4-Н_{Аг}), 7.52 (т, J = 7.5 Гц, 2H, 3- и 5-Н_{Аг}), 7.16 (с, 1H, H-C=N), 5.73 (д, J = 9.8 Γц, 1H, CH-O), 3.85 (м, 1H, CH-Me), 0.99 (д, J = 6.9 Γц, 3H, CH₃) м.д. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.6 (C=O), 150.2 (C=N), 135.9 (1-С_{Аг}), 134.0 (4-С_{Аг}), 129.0 и 128.4 (2-, 3-, 5- и 6-С_{Аг}), 83.2 (CH-O), 46.8 (CH-Me), 13.0 (CH₃) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₁₂NO₂]⁺ 190.0863, найдено 190.0861.

(4-Метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(фенил)метанон (14h)



Изоксазолин 14h был получен в соответствии с ОМ-5, 80 мг из 1.17 ммолей нитрозоацеталя 8h, смесь двух диастереомеров, неразделимых колоночной хроматографией, d.r. = 5:1 (4,5-*транс*/4,5-цис), выход 29 %. Белый порошок, Тпл = 101 – 104 °С (пентан/Et₂O). **R**_f = 0.52 (4,5-транс), 0.28 (4,5-цис) (EtOAc/PE 1:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, 4,5-*транс* диастереомер) δ 8.09 – 8.02 (м, 2H, H_{Ph}), 8.00 – 7.92 (м, 2H, H_{Ph}), 7.70 – 7.61 (м, 1H, H_{Ph}), 7.54 (м, 2H, H_{Ph}), 7.49 – 7.39 (м, 3H, H_{Ph}), 5.59 (д, J = 2.2 Гц, 1H, CH-O), 3.48 (квд, J = 7.0, 2.2 Гц, 1H, CHCH₃), 1.66 (д, J = 6.9 Гц, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 MHz, CDCl₃, DEPT135, 4,5-*транс* диастереомер) δ 191.4 (С=О), 152.3 (С=N), 135.2 (С_{Ph}), 134.4 (СН_{Ph}), 130.4 (СН_{Ph}), 129.0 (2 СН_{Ph}), 128.8 (4 CH_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.1 (2 CH_{Ph}), 82.6 (CH-O), 33.2 (CHCH₃), 15.5 (CH₃) м.д. ¹Н ЯМР

(300 MHz, CDCl₃, 4,5-*цис* диастереомер, характеристичные сигналы) δ 6.10 (д, J = 5.5 Гц, 1H, CH-O), 3.89 – 3.76 (м, 1H, CHCH₃), 1.24 (д, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 MHz, CDCl₃, DEPT135, 4,5-*цис* диастереомер, характеристичные сигналы) 129.1 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 12.0 (CH₃) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции** (2,5-*транс* диастереомер): CH-O/CH₃. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₁₆NO₂]⁺ 266.1176, найдено 266.1177.

(З-Метоксифенил)(З-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14i)



Изоксазолин **14i** был получен в соответствии с **OM-5**, 95 мг из 0.65 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 67 %. Белый порошок, **Тпл** = 56 – 59 °C. **R**_f = 0.58 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.65 (д, *J* = 7.9 Гц, 1Н, 6-*H*_{Ar}), 7.56 (с, 1Н, 2-*H*_{Ar}), 7.40 (т, *J* = 7.9 Гц, 1Н, 5-*H*_{Ar}), 7.14 (дд, *J* = 7.9, 2.3 Гц, 1Н, 4-*H*_{Ar}), 5.67 (дд, *J* = 11.4, 7.0 Гц, 1Н, C*H*-O), 3.86 (с, 3Н, OC*H*₃), 3.60 (дд, *J* = 17.2, 7.0 Гц, 1Н, C*H*₂), 3.13 (дд, *J* = 17.2, 11.4 Гц, 1Н, C*H*₂), 2.03 (с, 3Н, C*H*₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.9 (*C*=O), 159.9 (3-*C*_{Ar}), 155.6 (*C*=N), 136.0 (1-*C*_{Ar}), 129.8, 122.4, 120.6 и 113.6 (2-,4-,5- и 6-*C*_{Ar}), 80.4 (*C*H-O), 55.6 (OCH₃), 39.9 (*C*H₂), 12.9 (*C*H₃) м.д. **Элементный анализ** для C₁₂H₁₃NO₃: C, 65.74 %; H, 5.98 %; N, 6.39 %. Найдено : C, 65.78 %; H, 5.89 %; N, 6.29 %.

(4-Метоксифенил)(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14j)



Изоксазолин **14j** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 76 мг из 0.7 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 50 %. Белый порошок, **Тпл** = 67 – 69 °C. **R**_f = 0.56 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8.05 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 6.96 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.64 (дд, *J* = 11.4, 7.1 Гц, 1H, CH-O), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.63 (дд, *J* = 17.2, 7.1 Гц, 1H, CH₂), 3.09 (дд, *J* = 17.2, 11.4 Гц, 1H, CH₂), 2.03 (с, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 192.5 (*C*=O), 164.1 (4-*C*_{Ar}), 155.7 (*C*=N), 132.0 (2- и 6-*C*_{Ar}), 127.8 (1-*C*_{Ar}), 114.0 (3- и 5-*C*_{Ar}), 80.4 (CH-O), 55.6 (OCH₃), 39.8 (CH₂), 12.9 (*C*H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** : рассчитано для [M+H]⁺[C₁₂H₁₄NO₃]⁺220.0968, найдено 220.0965.

(4-Бромфенил)(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14k)



Изоксазолин **14k** был получен в соответствии с **OM-5**, 140 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 52 %. Белый порошок, **Тпл** = 74 – 76 °C. **R**_f = 0.65 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.95 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.63 (д, *J* = 7.6Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 5.61 (дд, *J* = 11.4, 6.8 Гц, 1H, CH-O), 3.64 (дд, *J* = 17.3, 6.8 Гц, 1H, CH₂), 3.12 (дд, *J* = 17.3, 11.4 Гц, 1H, CH₂), 2.04 (с, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.2 (*C*=O), 155.8 (*C*=N), 133.4 (1-*C*_{Ar}), 132.1 (2- и 6-*C*_{Ar}), 131.1 (3- и 5-*C*_{Ar}), 129.2 (4-*C*_{Ar}), 80.5 (CH-O), 39.6 (CH₂), 12.8 (CH₃) м.д. **Элементный** анализ для C₁₁H₁₀BrNO₂: C, 49.28 %; H, 3.76 %; N, 5.22 %. Найдено : C, 49.17 %; H, 3.70 %; N, 5.08 %.

(2-Фторфенил)(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14)



Изоксазолин **14I** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 95 мг из 0.7 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 66 %. Белый порошок, **Тпл** = 39 – 41 °C. **R**_f = 0.4 (EtOAc/PE 1:3).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.89 (tд, *J* = 7.5, 1.7 Гц, 1H, 6-*H*_{Ar}), 7.66 – 7.51 (м, 1H, 4-*H*_{Ar}), 7.28 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, 5-*H*_{Ar}), 7.18 (дд, *J* = 11.1, 8.4 Гц, 1H, 3-*H*_{Ar}), 5.67 (dдд, *J* = 11.5, 5.9, 3.2 Гц, 1H, CH-O), 3.44 (дд, *J* = 17.3, 5.9 Гц, 1H, C*H*₂), 3.23 (дд, *J* = 17.3, 11.5 Гц, 1H, C*H*₂), 2.03 (c, 3H, C*H*₃) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 194.1 (д, *J* = 3.8 Гц, *C*=O), 161.8 (д, *J* = 254.9 Гц, 2-*C*_{Ar}), 155.1 (*C*=N), 135.3, 131.3 и 124.7 (3 д, *J* = 9.1 Гц, *J* = 2.6 Гц и *J* = 3.4 Гц, 4-*C*_{Ar}, 5-*C*_{Ar} и 6-*C*_{Ar}), 123.4 (д, *J* = 13.3 Гц, 1-*C*_{Ar}), 116.6 (д, *J* = 23.3 Гц, 3-*C*_{Ar}), 82.7 (д, *J* = 6 Гц, *C*H-O), 40.1 (д, *J* = 1.5 Гц, *C*H₂), 12.8 (*C*H₃) м.д. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -109.79. **Элементный анализ** для C₁₁H₁₀FNO₂: C, 63.76 %; H, 4.86%; N, 6.76 %. Найдено : C, 63.72 %; H, 4.87 %; N, 6.75 %. +

[1,1'-Бифенил]-4-ил(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14m)



Изоксазолин **14m** был получен в соответствии с **OM-5**, 132 мг из 0.65 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 77 %. Белый порошок, **Тпл** = 118 – 120 °C. **R**_f = 0.2 (EtOAc/PE 1:5).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ar}), 7.72 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, 3- и 5-*H*_{Ar}), 7.64 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H, 2- и 6-*H*_{Ph}), 7.50 – 7.41 (м, 3H, 3-, 4- и 5-*H*_{Ph}), 5.71 (дд, *J* = 11.4, 6.9 Гц, 1H, CH-O), 3.67 (дд, *J* = 17.3, 6.9 Гц, 1H, CH₂), 3.15 (дд, *J* = 17.3, 11.4 Гц, 1H, CH₂), 2.06 (с, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75
МГц, CDCl₃, JMOD) δ 193.7 (*C*=O), 155.7 (*C*=N), 146.5, 139.8 и 133.4 (1-*C*_{Ar}, 4-*C*_{Ar}, 1-*C*_{Ph}), 130.2, 129.0, 128.4 и 127.4 (2- и 6-*C*_{Ar}, 3- и 5-*C*_{Ar}, 2- и 6-*C*_{Ph}, 3- и 5-*C*_{Ph}, 4-*C*_{Ph}), 80.5 (*C*H-O), 39.7 (*C*H₂), 12.9 (*C*H₃) м.д. **Элементный анализ** для C₁₇H₁₅NO₂: C, 76.96 %; H, 5.70 %; N, 5.28 %. Найдено : C, 76.74 %; H, 5.46 %; N, 5.24 %.

(2,4-Диметоксифенил)(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14n)



Изоксазолин **14n** был получен в соответствии с **OM-5**, 225 мг из 0.75 ммоль нитрозоацеталя **8a**, выход 90 %. Белый порошок, **Тпл** = 87 – 88 °C. **R**_f = 0.12 (EtOAc/PE 1:5).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (д, *J* = 8.7 Гц, 1Н, 6-*H*_{Ar}), 6.55 (дд, *J* = 8.7, 1.8 Гц, 1Н, 5-*H*_{Ar}), 6.45 (д, *J* = 1.8 Гц, 1Н, 3-*H*_{Ar}), 5.77 (дд, *J* = 11.0, 7.0 Гц, 1Н, CH-O), 3.90 (с, 3Н, ОС*H*₃), 3.85 (с, 3Н, ОС*H*₃), 3.22 (м, 2H, C*H*₂), 1.97 (с, 3H, C*H*₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 195.1 (*C*=O), 165.3 и 161.0 (2-*C*_{Ar} и 4-*C*_{Ar}), 154.6 (*C*=N), 133.6 (6-*C*_{Ar}), 118.2 (1-*C*_{Ar}), 105.9 (5-*C*_{Ar}), 98.4 (2-*C*_{Ar}), 83.0 (*C*H-O), 55.7 (О*C*H₃), 55.6 (O*C*H₃), 41.2 (*C*H₂), 12.9 (*C*H₃) м.д. Элементный анализ для C₁₃H₁₅NO₄: C, 62.64 %; H, 6.07 %; N, 5.62 %. Найдено : C, 62.51 %; H, 6.21 %; N, 5.51 %.

Бензо[d][1,3]диоксал-5-ил(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14о)



Изоксазолин **14о** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 200 мг из 1.32 ммоль нитрозоацеталя **8а**, выход 65 %. Белый порошок, **Тпл** = 133 – 135 °C (МТБЭ). **R**_f = 0.52 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.68 (дд, *J* = 8.2, 1.7 Гц, 1Н, 6-*H*_{Ar}), 7.48 (д, *J* = 1.7 Гц, 1Н, 2-*H*_{Ar}), 6.86 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, 5-*H*_{Ar}), 6.03 (с, 2Н, ОС*H*₂O), 5.58 (дд, J = 11.3, 7.1 Гц, 1Н, С*H*-O), 3.60 (дд, J = 17.3, 7.0 Гц, 1H, C*H*₂), 3.07 (дд, J = 17.2, 11.4 Гц, 1Н, C*H*₂), 2.01 (с, 3Н, С*H*₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 192.0 (*C*=O), 155.7 (*C*=N), 152.4 и 148.2 (3- и 4-*C*_{Ar}), 129.4 (1-*C*_{Ar}), 126.4 (2-*C*_{Ar}), 109.0 и 108.1 (5- и 6-*C*_{Ar}), 102.0 (OCH₂O), 80.3 (CH-O), 39.8 (CH₂), 12.8 (CH₃) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: : рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₂H₁₂NO₄]⁺ 234.0761, найдено 234.0764.

(З-Метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(З-нитрофенил)метанон (14р)



Изоксазолин **14р** был получен в соответствии с **ОМ-5**, 36 мг из 1.25 ммоль нитрозоацеталя **8а**, выход 12%. Белый порошок, **Тпл** = 85 – 87 °C (PE). **R**_f = 0.16 (EtOAc/PE 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.87 (c, 1H, 2-*H*_{Ar}), 8.50 – 8.22 (м, 2H, 4-*H*_{Ar} и 6-*H*_{Ar}), 7.70 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, 5-*H*_{Ar}), 5.67 (дд, *J* = 11.3, 6.4 Гц, 1H, C*H*-O), 3.69 (дд, *J* = 17.3, 6.4 Гц, 1H, C*H*₂), 3.18 (дд, *J* = 17.3, 11.3 Гц, 1H, C*H*₂), 2.05 (c, 3H, C*H*₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ 202.0 (3-*C*_{Ar}), 192.5 (*C*=O), 156.1 (*C*=N), 136.0 (1-*C*_{Ar}), 135.3, 130.0, 128.0 и 124.6 (2-,4-,5- и 6-*C*_{Ar}), 80.6 (*C*H-O), 39.4 (*C*H₂), 12.8 (*C*H₃) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: : рассчитано для [M+H]⁺ [*C*₁₁H₁₁N₂O₄]⁺235.0714, найдено 235.0713.

(3,5-Бис(трифторметил)фенил)(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14q).



Изоксазолин **14q** был получен в соответствии с **OM-5**, 43 мг из 1.57 ммолей нитрозоацеталя **8a**, выход 8 %. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.71 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.54 (c, 2H, 2- и 6-H_{Ar}), 8.12 (c, 1H, 4-H_{Ar}), 5.68 (дд, J = 11.3, 6.2 Гц, 1H, CH-O), 3.73 (ддд, J = 17.3, 6.2, 1.0 Гц, 1H, CH₂), 3.20 (ддд, J = 17.3, 11.3, 1.2 Гц, 1H, CH₂), 2.08 (c, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 MHz, DEPT135, CDCl₃) δ 192.1 (C=O), 156.2 (C=N), 136.3 (1-C_{Ar}), 132.5 (кв, J = 34.2 Гц, 3-CAr and 5-C_{Ar}), 129.8 (2-C_{Ar} и 6-C_{Ar}), 127.0 (4-C_{Ar}), 122.9 (д, J = 273.2 Гц, 2 CF₃), 80.6 (CH-O), 39.3 (CH₂), 12.8 (CH₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₃H₁₀F₆NO₂]⁺ 326.0610, найдено 326.0603.

(3-Метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(тиофен-2-ил)метанон (14r)



Изоксазолин 14r был получен в соответствии с ОМ-5, 136 мг из 1 ммоль нитрозоацеталя 8а, выход 70 %. Бесцветное масло. R_f = 0.61 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (дд, *J* = 3.9, 1.0 Гц, 1Н, 3-*H*_{Ar}), 7.71 (дд, J = 5.0, 1.0 Гц, 1Н, 5-*H*_{Ar}), 7.16 (дд, *J* = 5.0, 3.9 Гц, 1Н, 4-*H*_{Ar}), 5.46 (дд, *J* = 11.5, 6.7 Гц, 1Н, C*H*-O), 3.52 (дд, *J* = 17.4, 6.7 Гц, 1Н, C*H*₂), 3.18 (дд, *J* = 17.4, 11.5 Гц, 1Н, C*H*₂), 2.02 (с, 3Н, C*H*₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 188.8 (*C*=O), 155.7 (*C*=N), 141.0 (2-*C*_{Ar}), 135.3 и 135.0 (3- и 5-*C*_{Ar}), 128.5 (4-*C*_{Ar}), 81.7

(CH-O), 40.9 (CH₂), 12.8 (CH₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** : рассчитано для [M+H]⁺ [C₉H₁₀NO₂S]⁺ 196.0427, найдено 196.0434.

Фуран-2-ил(3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метанон (14s)



Изоксазолин **14s** был получен в соответствии с **OM-5**, 120 мг из 1.0 ммоль енамина **8a**, выход 34 %. Бесцветное масло. **R**_f = 0.56 (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, =CH), 7.74 (д, *J* = 5.0 Гц, 1H, =CH), 7.19 (дд, *J* = 5.0, 3.6 Гц, 1H, =CH), 5.49 (дд, *J* = 11.7, 6.7 Гц, 1H, CH-O), 3.55 (дд, *J* = 17.3, 6.7 Гц, 1H, CH₂), 3.21 (дд, *J* = 17.3, 11.7 Гц, 1H, CH₂), 2.05 (с, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 184.1 (C=O), 155.5 (C=N), 150.6 (C_{Ar}), 147.8 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 112.7 (CH_{Ar}), 80.6 (CH-O), 40.7 (CH₂), 12.8 (CH₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₉H₁₀NO3]⁺ 180.0655, найдено 180.0663.

4.3.2 Синтетическое применение изоксазолинов 14

Общая методика №6 (ОМ-6)

К раствору изоксазолина **14** (1 экв.) и Вос₂О (3 экв.) в 2 мл метанола добавили взвесь никеля Ранея (примерно 100 мг, предварительно промытого 3 раза по 2 мл метанола) в 1 мл метанола. Виал поместили в стальной автоклав. Автоклав продули водородом 3 раза, а затем заполнили водородом до давления 10 атмосфер и гидрировали при комнатной температуре в тиечение 3 часов. После этого давление водорода было аккуратно спущено. Раствор отделили от никеля Ранея, твердый катализатор промыли 3 раза по 2 мл метанола. Растворитель упарили на роторном испарителе. Остаток очистили путем колоночной хроматографии, получив чистый пирролидин **19**.

трет-Бутил-(2*S**,3*S**)-3-гидрокси-5-метил-2-фенилпирролидин-1-карбоксилат (19а)

Ме Гидроксипирролидин **19а** был получен в соответствии с **ОМ-6**, 137 мг из 0.79 HO NBOC ммоль изоксазолина **14а**, главный диастереомер был выделен путем колоночной хроматографией, d.r. = 3:1 (2,5-*цис*/2,5-*транс*), выход 63 %. Белый порошок, **Тпл** = 93 – 95 °C (пентан/Et₂O) (2,5-*цис*). **R**_f = 0.62 (2,5-*цис*), 0.56 (2,5-*транс*) (EtOAc/PE 1:1). ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY, 2,5-*цис* диастереомер) δ 7.66 – 6.94 (м, 5H, *H*_{Ar}), 4.89 (уш с, 1H, *CH*Ph), 4.34 (уш с, 1H, *CHO*H), 4.10 (уш с, 1H, *CH*Me), 2.31 – 2.23 (м, 1H, *CH*_{2b}), 1.81 – 1.75 (м, 1H, *CH*_{2a}), 1.55 (д, *J* = 6.3 Гц, 3H, *CH*₃), 1.24 (уш с, 10H, OC(*CH*₃)₃ и OH) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT135, HSQC, HMBC, 2,5-*цис* диастереомер) δ 154.9 (*C*OOtBu), 138.1 (1-*C*_{Ar}), 128.4, 127.4 и 127.4 (2-*C*_{Ar} – 6-*C*_{Ar}), 79.4 (O*C*(*CH*₃)₃), 73.1 (*C*HOH), 67.8 (*C*HPh), 53.7 (*C*HMe), 39.4 (*CH*₂), 28.2 (OC(*CH*₃)₃), 21.7 (Me) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции** (2,5-*цис* диастереомер): *CHPh/CHOH*, *CHOH/CH*_{2b}, *CHMe/CH*_{2b}. ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, 2,5-*mpahc* диастереомер, характеристичные сигналы): δ 4.77 – 4.54 и 4.28 – 4.05 (2 м, 1H и 2H, *CHPh*, *CHOH* и *CHM*e), 2.10 – 1.99 (м, 1H, *CH*₂), 1.93 (м, 1H, *CH*₂), 1.47 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H). **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₄NO₃]⁺ 278.1751, найдено 278.1744.

(2S*,3S*)-трет-Бутил 3-гидрокси-2-фенилпирролидин-1-карбоксилат (19b)

¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, NOESY, 320 K, CDCl₃) δ 7.45 – 7.12 (м, 5H, H_{Ar}), 4.96 – 4.64 (м, 1H, CHPh), 4.42 (р, J = 5.5 Гц, 1H, CHOH), 3.84 – 3.59 (м, 2H, CH₂N), 2.16 – 2.05 (м, 1H, CH₂), 2.00 – 1.87 (м, 1H, CH₂), 1.38 – 1.09 (уш с, 10H, OC(CH₃)₃ и OH) м.д. ¹³С ЯМР (75 MHz, HSQC, DEPT135, 320 K, CDCl₃) δ 154.7 (COOtBu), 138.1 (1-C_{Ar}), 128.5, 127.6 и 127.3 (2-C_{Ar} – 6-C_{Ar}), 79.6 (OC(CH₃)₃), 73.2 (CHOH), 65.6 (CHPh), 44.7 (CH₂N), 31.9 (CH₂), 28.3 (OC(CH₃)₃) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции**: CHPh/CHOH. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₅H₂₁NO₃Na]⁺ 286.1414, найдено 286.1408.

трет-Бутил-(2*S*,*3*S**)-3-гидрокси-5-(3-метокси-3-оксопропил)-2-фенилпирролидин-1карбоксилат (19с)



Гидроксипирролидин **19с** был получен в соответствии с **ОМ-6**, 87 мг из 0.38 ммоль изоксазолина **14с**, главный диастереомер был выделен путем колоночной хроматографией, d.r. = 3:1 (2,5-*цис* /2,5-*транс*), выход 65 %. Белый порошок, **Тпл** = 117 – 119 °С (пентан/Et₂O) (2,5-*цис*), 123 – 125 °С

(пентан/Et₂O) (2,5-*транс*). **R**_f = 0.49 (2,5-цис), 0.45 (2,5-*транс*) (EtOAc/PE 1:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY, 2,5-*цис* диастереомер) δ 7.39 – 7.25 (м, 5H, *H*_{Ar}), 4.89 (уш с, 1H, *CHP*h), 4.37 (уш с, 1H, *CHO*H), 4.01 (уш с, 1H, *CH*NBoc), 3.69 (с, 3H, CO₂Me), 2.49 (м, 3H, *CH*₂*CH*₂CO₂Me), 2.33 (dдд, *J* = 14.0, 8.3, 5.0 Гц, 1H, *CH*_{2b}), 2.14 – 2.04 (м, 1H, *CH*₂CH₂CO₂Me), 1.92 (dт, *J* = 14.0, 2.6 Гц, 1H, *CH*_{2o}), 1.44 – 1.10 (уш с, 10H, OC(*CH*₃)₃ и OH) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT135, HSQC, HMBC, 2,5-*цис* диастереомер) δ 173.9 (*C*O₂Me), 155.3 (*C*OO^tBu), 138.0 (1-*C*_{Ar}), 128.5, 127.5 и 127.2 (2-*C*_{Ar} – 6-*C*_{Ar}), 79.8 (OC(CH₃)₃), 73.4 (*C*HOH), 68.4 (*C*HPh), 58.0 (*C*HNBoc), 51.6 (CO₂*Me*), 37.1 (*C*H₂), 31.9 (CH₂CH₂CO₂Me), 31.3 (*C*H₂CH₂CO₂Me), 28.1 (OC(*C*H₃)₃) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции** (2,5-*цис* диастереомер): *CHP*h/*CHO*H, *CHO*H/*CH*_{2b}, *CH*NBoc/*CH*_{2b}. ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY, 2,5-*mpaнс* диастереомер, характеристичные сигналы) δ 4.76 – 4.47 и 4.25 (2 м, 2H и 1H, *CHP*h, *CHO*H и *CH*NBoc), 2.81 и 2.46 – 2.36 (дд, *J* = 7.2, 5.3 Гц, 1H, и м, 3H, *CH*₂*C*H₂CO₂Me), 1.88 – 1.72 (м, 1H, *CH*₂). **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₉H₂₇NO₅Na]⁺ 372.1781, найдено 372.1780.

трет-Бутил-(2S*,3S*)-5-бензил-3-гидрокси-2-фенилпирролидин-1-карбоксилат (19d)



Гидроксипирролидин **19d** был получен в соответствии с **ОМ-6**, 103 мг из 0.49 ммоль изоксазолина **14d**, два диастереомера, разделенные колоночной хроматографией, d.r. = 1.2:1 (2,5-*цис*/2,5-*транс*), выход 65%. Белый порошок, **Тпл** = 117 – 119 °C (пентан/Et₂O) (2,5-*цис*), 123 – 125 °C

(пентан/Et₂O) (2,5-*транс*). **R**_f = 0.62 (2,5-цис), 0.56 (2,5-*транс*) (EtOAc/PE 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY, 2,5-*цис* диастереомер) δ 7.43 – 7.25 (м, 10H, *H*_{Ar}), 4.95 (уш с, 1H, *CH*Ph), 4.38 (м, 1H, *CHO*H), 4.23 (м, 1H, *CHC*H₂Ph), 3.54 (м, 1H, *CH*₂Ph), 3.15 (т, *J* = 11.7 Гц, 1H, *CH*₂Ph), 2.01 (м, 2H, *CH*₂), 1.56 – 1.08 (уш с, 9H, OC(*CH*₃)₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC, 2,5-*цис* диастереомер) δ 155.1 (*COO*^tBu), 139.4 (1-*C*_{Ar}), 129.9, 128.6, 128.5, 127.6, 127.3, 126.2 (*C*_{Ar}), 79.8 (*OC*(*CH*₃)₃), 73.6 (*C*HOH), 68.5 (*C*HPh), 60.5 (*C*HCH₂Ph), 41.4 (*C*H₂Ph), 35.3 (*C*H₂), 28.3 (*OC*(*C*H₃)₃) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции** (2,5-*цис* диастереомер): *CHPh/CHOH*. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY, 2,5-*транс* диастереомер) δ 7.36 – 7.26 (м, 10H, *H*_{Ar}), 4.76 (уш с, 1H, *CHP*h), 4.26 (м, 2H, *CHOH* и *CHC*H₂Ph), 3.68 (д, *J* = 12.8 Гц,1H, *CH*₂Ph), 2.70 (т, *J* = 10.7 Гц, 1H, *CH*₂Ph), 1.97 – 1.84 (м, 2H, *CH*₂), 1.55 – 1.20 (уш с, 9H, OC(*CH*₃)₃) м.д. **Масс-спектр** высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₈NO₃]⁺ 354.2064, найдено 354.2058.

трет-Бутил-(2S*,3S*,4S*)-3-гидрокси-4-метил-2-фенилпирролидин-1-карбоксилат (19g)

Ме Гидроксипирролидин **19g** был получен в соответствии с **ОМ-6**, 133 мг из 0.79 ммоль *транс*-изомера изоксазолина **14g**, исключительно *цис*-диастереомер, выход 61 %. Белый порошок, **Тпл** = 117 – 119 °С (пентан/Et₂O). **R**_f = 0.45 (EtOAc/PE 1:2).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY, 2 ротамера) δ 7.39 – 7.23 (м, 5Н, *H*_{Ar}), 4.94 и 4.87 (2 уш с, 1Н, CHPh), 4.12 (дд, *J* = 4.0, 4.0 Гц, 1Н, CHOH), 3.87 (м, 1Н, CH_{2b}), 3.35 (дд, *J* = 10.9, 10.9 Гц, 1Н, CH_{2a}), 2.33 (м, 1Н, CHMe), 1.14 (д, *J* = 6.8 Гц, 3Н, CH₃), 1.47 – 1.10 (уш с, 10Н, OC(CH₃)₃ и OH) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT135, HSQC, 2 ротамера) δ 154.7 (COO^tBu), 138.7 (1-*C*_{Ar}), 128.3 (уш), 127.4 (главный), 127.3 (главный), 126.9 (побочный) (2-*C*_{Ar} – 6-*C*_{Ar}), 79.3 (OC(CH₃)₃), 75.8 (главный) и 75.3 (побочный) (*C*HOH), 68.4 (уш, *C*HPh), 52.4 (побочный) и 51.7 (главный) (*C*H₂), 37.9 (уш, *C*HMe), 28.5 (побочный) и 28.0 (главный) (OC(*C*H₃)₃), 11.0 (Me) м.д. **Характеристичные 2D NOESY корреляции**: *CH*Ph/*CH*OH, *CH*OH/*CH*Me, Me/*CH*_{2a}, *CH*Me/*CH*_{2b}. **Масс-спектр высокого разрешения:** : рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₃NO₃Na]⁺ 300.1570, найдено 300.1572.

трет-Бутил-(2S*,3S*)-3-((3,5-бис(трифторметил)бензил)окси)-2-фенилпирролидин-1карбоксилат (21).



К раствору пирролидина **19b** (110 mg, 0.42 mmol) в 1 мл ДМФА в токе аргона при 0 °С добавили NaH (60 % в минеральном масле, 25 мг, 0.63 ммоль). Полученную смесь выдержали при данной температуре 10

минут, затем добавили раствор мезилата **20** (203 мг, 0.63 ммоль) в 1 мл ДМФА. Раствор выдержали при 50 °C в течение 6 часов. Затем добавили вторую порцию NaH (60 % в минеральном масле, 17 мг, 0.43 ммоль) и выдержали дополнительные 6 часов. После этого полученный раствор охладили до комнатной температуры, разбавили 10 мл этилацетата и промыли 10 мл 0.25M раствора NaHSO₄. Водную фазу промыли 10 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе, сырой остаток очищали колоночной хроматографией. Получили 85 мг (42 %) чистого бензилового эфира **21** и 45 мг исходного пирролидина **19b** (41 %). Бесцветное масло. **R**f = 0.44 (EtOAc/PE 1:3).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, HSQC, 2 ротамера) δ 7.72 (c, 1H, 4'-CH_{Ar}), 7.39 (c, 2H, 2'- и 6'-CH_{Ar}), 7.35 – 7.21 (м, 5H, 2,3,4,5,6-CH_{Ar}), 5.18 – 4.86 (2 уш м, 1H, CHPh), 4.49 (д, J = 12.5 Гц, 1H, CH₂O), 4.38 – 4.23

(м, 2H, CH₂O и CHO), 3.86 – 3.58 (m, 2H, CH₂N), 2.31 – 2.10 (м, 2H, CH₂), 1.59 – 1.02 (2 уш м, 9H, OC(CH₃)₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, HSQC, DEPT135, 2 ротамера) δ 154.6 (COOtBu), 140.7 (1-C_{Ar}), 139.3 (1'-C_{Ar}), 131.5 (кв, J = 33.1 Гц, 3'-C_{Ar} и 5'-C_{Ar}), 128.0, 127.5, 127.3 и 127.0 (2-C_{Ar} – 6-C_{Ar} и 2'-C_{Ar}, 6'-C_{Ar}), 123.3 (д, J = 272.9 Гц, 2 CF₃), 121.3 (м, 4'-CAr), 81.0 (CHO), 79.7 (OC(CH₃)₃), 70.1 (CH₂O), 64.6 (уш, CHPh), 44.4 (CH₂N), 29.6 (CH₂), 28.2 (OC(CH₃)₃) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃) δ -63.67 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₄H₂₆F₆NO₃]⁺ 490.1811, найдено 490.1812.

(25*,35*)-3-((3,5-Бис(трифторметил)бензил)окси)-2-фенилпирролидин-1-ий хлорид (22).



К раствору пирролидина **21** (68 мг, 0.14 ммоль) в 1 мл хлористого метилена при 0 °С добавили трифторуксусную кислоту (0.214 мл, 2.8 ммоль). Полученный раствор отогрели до комнатной температуры и

выдержали при данной температуре один час. После этого растворитель упарили на роторном испарителе. К раствору сырого остатка в 1 мл диэтилового эфира добавили 4M раствор HCl в диоксане (0.07 мл, 0.28 ммоль) и выдержали при комнатной температуре 24 часа. Полученный осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили до постоянной массы. Получили 58 мг (97 %) чистого гидрохлорида **22** в виде белого порошка. **Тпл** = 180 – 183 °C (Et₂O).

¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, NOESY, метанол-d₄) δ 7.84 (c, 1H, 4'-CH_{Ar}), 7.69 (c, 2H, 2'- и 6'-CH_{Ar}), 7.59 – 7.52 и 7.51 – 7.43 (2 м, 2H и 3H, 2,3,4,5,6-CH_{Ar}), 4.82 (д, J = 12.7 Гц, 1H, CH₂O), 4.81 (м, 1H, CHPh), 4.60 – 4.51 (м, 1H, CHO), 4.44 (д, J = 13.1 Гц, 1H, CH₂O), 3.76 – 3.52 (м, 2H, CH₂N), 2.65 – 2.39 (м, 2H, CH₂) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, метанол-d₄) δ 142.4 (1-C_{Ar}), 132.6 (кв, J = 33.4 Гц, 3'-C_{Ar} и 5'-C_{Ar}), 132.4 (1'-C_{Ar}), 130.3, 129.8, 129.1 и 128.6 (2-C_{Ar} – 6-C_{Ar} и 2'-C_{Ar}, 6'-C_{Ar}), 124.7 (кв, J = 272.1 Гц, 2 CF₃), 122.2 (м, 4'-C_{Ar}), 80.9 (CHO), 70.6 (CH₂O), 68.0 (CHPh), 44.3 (CH₂N), 30.6 (CH₂) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, метанол-d₄) δ -64.41 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M-Cl]⁺ [C₁₉H₁₈F₆NO]⁺ 390.1287, найдено 390.1284.

4.4 Взаимодействие нитроалкенов и сульфониевых илидов

4.4.1 Синтез арил-замещенных изоксазолин N-оксидов 23 и 24

Общая методика №7 (ОМ-7)

К раствору нитроалкена **10** или **11** (1 ммоль, 1 экв.) в 1 мл хлористого метилена добавили 1.5 мл 1М раствор сульфониевого илида **2** в хлористом метилене. Полученный раствор выдержали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой остаток перекристаллизовали, получив чистый изоксазолин N-оксид **23** или **24**.



(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5дигидроизоксазол 2-оксид (23а)

Изоксазолин N-оксид **23а** был синтезирован по литературной методике [212], выход 96%.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-метил-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-4,5-дигидроизоксазол 2оксид (23f)



Изоксазолин N-оксид **23f** был синтезирован по **OM-7**, 536 мг, выход – 95%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.27 (PE/EA 3:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ = 7.60 (дт, J = 8.0, 1.2 Гц, 1Н, 4'-Н), 7.37 (дт, J = 8.3, 1.2 Гц, 1Н, 7'-Н), 7.31 (ддд, J = 8.0, 6.9, 1.2 Гц, 1Н, 5'-Н), 7.18 (ддд, J = 8.3, 6.9,

1.2 Гц, 1H, 6'-H), 7.06 (с, 1H, 2'-H), 4.93 (д, J = 4.8 Гц, 1H, 5-H), 4.88 – 4.84 (уш дд, J = 4.8, 1.5 Гц, 1H, 4-H), 4.32 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.81 (с, 3H, NCH₃), 1.91 (д, J = 1.5 Гц, 3H, CH₃), 1.34 (т, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (50 МГц, CDCl₃, DEPT) δ = 169.2 (C=O), 137.5 (7a'- C), 127.6 (2'-C), 125.7 (3a'-C), 122.6, 120.2 и 118.6 (4'- C, 5'-C и 6'-C), 113.2 (C=N), 109.9 (7'-C), 109.6 (3'-C), 77.7 (5-C), 62.3 (OCH₂), 48.2 (4-C), 33.0 (NCH₃), 14.2 и 10.9 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [C₁₆H₁₉N₂O₄]⁺ 303.1331; найдено 303.1339.

(4S*,5S*)-4-(4-Хлорфенил)-5-(этоксикарбонил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (23h)



Изоксазолин N-оксид **23h** был синтезирован по литературной методике [213], выход 85%.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-4-(4-фторфенил)-3-этил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (24d)



Изоксазолин N-оксид **24d** был синтезирован по **ОМ-7**, 0.556 г, выход 99%. Светло-желтое масло. **R**_f = 0.33 (ПЭ/EtOAc, 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ = 7.27 (дд, J = 8.6, 5.2 Гц, 2H, o-C₆H₄), 7.10 (т, J = 8.6 Э Гц, 2H, м-C₆H₄), 4.76 (д, J = 4.1 Гц, 1H, 1-*H*), 4.55 (д, J = 4.1 Гц, 1H, 2-*H*), 4.30 (кв,

J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 2.44 (дквд, J = 15.2, 7.6, 1.0 Гц, 1H, 4-CH₂), 2.17 (дквд, J = 15.2, 7.6, 1.3 Гц, 1H, 4-CH₂), 1.32 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 0.99 (т, J = 7.6 Гц, 3H, 5-CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ = 168.7 (*C*=O), 162.8 (д, J = 248.3 Гц, *C*-F), 133.2 (д, J = 3.3 Гц, *i*-C₆H₅), 129.3 (д, J = 8.4 Гц, о-C₆H₄), 117.1 (3-*C*), 116.5 (д, J = 21.8 Гц, м-C₆H₄), 78.4 (1-*C*), 62.4 (OCH₂CH₃), 54.1 (2-*C*), 18.8 (4-*C*), 14.1 (OCH₂CH₃), 9.4 (5-*C*) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ = -112.60 (тт, J = 8.6, 5.2 Гц, 1F) м.д. Масс-спектр Высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ C₁₄H₁₇FNO₄⁺ 282.1136; найдено 282.1141.

(4S*,5S*)-3-Бензил-5-(этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид



Изоксазолин N-оксид **24h** был синтезирован по **ОМ-7**, 0.603 г, выход 85%. Светло-желтое масло. **R**_f = 0.54 (ПЭ/EtOAc, 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.32 – 7.20 (м, 3H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.15 – 7.02 (м, 4H, C<u>H</u>_{Ph} и C<u>H</u>_{Ar}), 6.90 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.80 (д, J = 4.1 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.30 – 4.19 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>Ar), 3.92 (д, J = 15.6 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.83 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.23 (д, J = 15.5 Гц, 1H, CH₂Ph), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 168.8 (1C, C=O), 159.9 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 134.6 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.9, 128.9, 128.8, 127.4 и 114.9 (9C, <u>C</u>H_{Ar} и <u>C</u>H_{Ph}), 116.0 (1C, C=N), 78.8 (1C, <u>C</u>HO), 62.3 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.5 (1C, <u>C</u>H₃O), 54.0 (1C, <u>C</u>HAr), 31.2 (1C, <u>C</u>H₂Ph), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₂NO₅]⁺ 356.1492, найдено 356.1487.

4.4.2 Синтез алкил-замещенных изоксазолин N-оксидов 27

(24h)

Общая методика №8 (ОМ-8):

К раствору нитроспирта **13** (2 ммоль, 1 экв.) в 4 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при -30 °C добавили MsCl (155 мкл, 229 мг, 2 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (280 мкл, 202 мг, 2 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор выдержали при данной температуре в течение 30 минут, затем добавили сульфониевую соль (550 мг, 2.4 ммоль, 1.2 экв.) и TMG (800 мкл, 736 мг, 6.4

ммоль, 3.2 экв.). Полученный смесь отогрели до комнатной температуры и выдержали дополнительные 24 часа. Далее раствор разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл 0.25М раствора NaHSO₄. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-этил-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27а)



Изоксазолин N-оксид **27а** был синтезирован по **ОМ-8** из 3 ммоль нитроспирта **13а**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 550 мг, выход – 63%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.61 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.25 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.24 – 7.15 (м, 3ч, <u>H</u>_{Ph}), 4.69 (д, J = 3.4 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.26 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.39 (дт, J = 8.5, 3.8 Гц, 1H, PhCH₂CH₂CH₂C<u>H</u>), 2.87 – 2.60 (м, 2H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH), 2.51 – 2.33 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.31 – 2.11 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.10 – 1.90 (м, 2H, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.30 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.07 (т, J = 7.6 Гц, 3ч, C<u>H</u>₂CH₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 169.4 (1C, <u>C</u>=O), 139.9 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.7, 128.4 и 126.5 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 117.3 (1C, <u>C</u>=NO), 75.6 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃CH₂O), 48.6 (1C, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 32.8 (1C, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 32.2 (1C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH), 18.6 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 9.4 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₂NO₄]⁺ 292.1543, найдено 292.1547.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-hexyl-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27b)



Изоксазолин N-оксид **27b** был синтезирован по **OM-8** из 2 ммоль нитроспирта **13b**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 620 мг, выход – 89%. Бесцветное масло. **R**f = 0.33 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.37 – 7.30 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.26 – 7.18 (м, 3ч, <u>H</u>_{Ph}), 4.71 (д, J = 3.3 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.29 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.46 – 3.34 (м, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.88 – 2.65 (м, 2H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH), 2.52 – 2.35 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.26 – 2.09 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.09 – 1.93 (м, 2H, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.59 – 1.27 (м, 11H, C<u>H</u>₂ гексил и C<u>H</u>₃CH₂O), 0.94 – 0.83 (м, 3ч, C<u>H</u>₃ гексил) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.6 (1C, <u>C</u>=O), 140.1 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.8, 128.5 и 126.6 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 116.6 (1C, <u>C</u>=NO), 75.7 (1C, <u>C</u>H-O), 62.3 (1C, CH₃CH₂O), 48.9 (1C, PhCH₂CH₂CH), 32.8 (1C, PhCH₂CH₂CH), 32.3 (1C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH), 31.4, 28.9, 25.2, 25.1 и 22.6 (5C, 5CH₂ гексил), 14.2 и 14.1 (2C, <u>C</u>H₃ гексил и <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₃₀NO₄]⁺ 348.2169, найдено 348.2169.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-(4-метоксифенил)-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27с)

Ph PMB EtO₂C[™] O[⊕] O[⊕] Изоксазолин N-оксид **27с** был синтезирован по **ОМ-8** из 2 ммоль нитроспирта **13с**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 606 мг, выход – 79%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.37 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.31 – 7.16 (м, 3ч, <u>H</u>_{Ph}), 7.11 – 7.00 (м, 4H, <u>H</u>_{Ph} и <u>H</u>_{Ar}), 6.80 (д, J = 8.7 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 4.69 (д, J = 3.2 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.21 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.78 (с, 3ч, OC<u>H</u>₃), 3.74 (д, J = 16.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂Ar), 3.38 (д, J = 16.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂Ar), 3.29 – 3.17 (м, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.76 – 2.51 и 1.97 – 1.83 (2м, 4H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH и PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.24 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.36 (1C, <u>C</u>=O), 159.0 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 139.9 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 129.8 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 128.7, 128.4 и 126.7 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 126.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 115.9 (1C, <u>C</u>=NO), 114.5 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 75.8 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.4 (1C, O<u>C</u>H₃), 48.6 (1C, PhCH₂CH₂CH₂CH), 32.6 и 32.0 (2C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH и PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 30.7 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₆NO₅]⁺ 384.1805, найдено 384.1804.

(4S*,5S*)-3-(2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(этоксикарбонил)-4-фенэтил-4,5дигидроизоксазол 2-оксид (27d)



Изоксазолин N-оксид **27d** был синтезирован по **OM-8** из 2.35 ммоль нитроспирта **13d**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 650 мг, выход – 68%. Бесцветное масло. **R**f = 0.66

(PE/EA 1:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.33 – 7.25 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.24 – 7.15 (м, 3ч, <u>H</u>_{Ph}), 4.92 (т, J = 5.3 Гц, 1H, N<u>H</u>Boc), 4.71 (д, J = 3.4 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.26 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.44 – 3.27 (м, 3ч, CH₂C<u>H</u>₂NHBoc и PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.85 – 2.60 (м, 2H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH), 2.62 – 2.37 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₂NHBoc), 2.13 – 1.86 (м, 2H, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.39 (с, 9H, NH<u>Boc</u>), 1.31 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 169.3 (1C, <u>C</u>=O), 156.0 (1C, NH-<u>C</u>=O), 139.9 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.8, 128.4 и 126.6 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 115.1 (1C, <u>C</u>=NO), 79.7 (1C, O<u>C</u>Me₃), 75.8 (1C, <u>C</u>H-O), 62.3 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 49.4 (1C, PhCH₂CH₂CH), 36.3 (1C, CH₂<u>C</u>H₂NHBoc), 32.6 и 32.3 (2C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH и PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 28.4 (3C,

ОС<u>Ме</u>₃), 25.6 (1С, <u>C</u>H₂CH₂NHBoc), 14.2 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₃₁N₂O₆]⁺ 407.2177, найдено 407.2170.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол 2оксид (27е)



Изоксазолин N-оксид **27е** был синтезирован по **ОМ-8** из 2 ммоль нитроспирта **13е**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 476 мг, выход – 71%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.30

(PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.37 – 7.24 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.25 – 7.17 (м, 3ч, <u>H</u>_{Ph}), 4.70 (д, J = 3.5 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.26 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.64 (с, 3ч, OC<u>H</u>₃), 3.48 (дт, J = 8.0, 3.5 Гц, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.84 – 2.36 (м, 6H, C<u>H</u>₂CH₂CO₂Me, CH₂C<u>H</u>₂CO₂Me и PhC<u>H</u>₂CH₂CH), 2.15 – 1.88 (м, 2H, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.31 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 172.4 и 169.3 (2C, <u>C</u>=O), 140.1 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.8, 128.5 и 126.6 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 115.5 (1C, <u>C</u>=NO), 75.9 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 52.0 (1C, O<u>C</u>H₃), 49.4 (1C, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 32.7 (1C, PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 32.3, 28.5 и 20.4 (3C, <u>C</u>H₂CH₂CO₂Me, CH₂<u>C</u>H₂CO₂Me и Ph<u>C</u>H₂CH₂CH), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₄NO₆]⁺ 350.1598, найдено 350.1593.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-этил-4-пропил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27f)



Изоксазолин N-оксид **27f** был синтезирован по **OM-8** из 2 ммоль нитроспирта **13f**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 367 мг, выход – 80%. Бесцветное масло. **R**f = 0.28 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.61 (д, J = 3.6 Гц, 1Н, C<u>H</u>-O), 4.25 (кв, J = 7.1 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.37 (дт, J = 8.2, 4.0 Гц, 1Н, CH₃CH₂CH₂CH₂), 2.46 (дквд, J = 15.2, 7.6, 0.8 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂CH₃), 2.26 (дквд, J = 15.2, 7.6, 1.2 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂CH₃), 1.76 – 1.54 и 1.54 – 1.33 (2м, 4Н, CH₃C<u>H</u>₂CH₂CH и CH₃CH₂C<u>H</u>₂CH), 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.12 (т, J = 7.6 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃), 0.97 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂CH₂CH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.6 (1C, <u>C</u>=O), 117.7 (1C, <u>C</u>=NO), 75.8 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 49.1 (1C, CH₃CH₂CH₂CH), 33.4 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 19.4 и 18.8 (2C, CH₃<u>C</u>H₂CH₂CH и CH₃CH₂CH), 14.2, 13.8 и 9.6 (3C, <u>C</u>H₃CH₂CH₂CH, CH₂<u>C</u>H₃ и <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₂₀NO₄]⁺ 230.1387, найдено 230.1387.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-этил-4-изобутил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27g)



Изоксазолин N-оксид **27g** был синтезирован по **ОМ-8** из 2 ммоль нитроспирта **13g**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 515 мг, выход – 71%. Бесцветное масло. **R**f = 0.37 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.60 (д, J = 3.2 Гц, 1Н, C<u>H</u>-O), 4.25 (кв, J = 7.1 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.46 – 3.31 (м, 1H, iPrCH₂C<u>H</u>), 2.55 – 2.35 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.39 – 2.15 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.83 – 1.66 (м, 1H, Me₂C<u>H</u>), 1.63 – 1.58 (м, 1H, iPrC<u>H</u>₂CH), 1.49 – 1.40 (м, 1H, iPrC<u>H</u>₂CH), 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.11 (т, J = 7.6 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃), 0.98 (д, J = 6.6 Гц, 3ч, <u>Me</u>₂CH), 0.94 (д, J = 6.5 Гц, 3ч, <u>Me</u>₂CH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 169.6 (1C, <u>C</u>=O), 117.9 (1C, <u>C</u>=NO), 75.9 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 47.5 (1C, iPrCH₂<u>C</u>H), 40.2 (1C, iPr<u>C</u>H₂CH), 25.5 (1C, Me₂<u>C</u>H), 23.5 и 21.3 (2C, <u>Me</u>₂CH), 18.7 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.2 (1C, C<u>H</u>₃CH₂O), 9.6 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₂₄₂2NO₃]⁺ 244.1543, найдено 244.1548.

(4S*,5S*)-4-Циклопропил-5-(этоксикарбонил)-3-этил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27h)



Изоксазолин N-оксид **27h** был синтезирован по **OM-8** из 5 ммоль нитроспирта **13h**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 796 мг, выход – 0%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.55 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.72 (д, J = 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>O), 4.21 (кв, J = 7.2 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 2.61 (дд, J = 10.0, 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>Cyp), 2.50 – 2.30 (м, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂), 1.26 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.11 (т, J = 7.6 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂), 1.07 – 0.93 (м, 1Н, C<u>H</u> Cyp), 0.80 – 0.64 (м, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.66 – 0.54 (м, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.42 – 0.25 (м, 2Н, C<u>H</u>₂ Cyp) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 169.3 (1C, <u>C</u>=O), 117.8 (1C, <u>C</u>=NO), 76.9 (1C, <u>C</u>H-O), 62.13 (1C, CH₃CH₂O), 54.7 (1C, <u>C</u>HCyp), 18.9 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 13.5 (1C, <u>C</u>H Cyp), 9.6 (1C, <u>C</u>H₃CH₂), 4.9 и 2.6 (2C, <u>C</u>H₂ Cyp) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения** *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₈NO₄⁺ 228.1230; найдено , 228.1234.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-(4-метоксибензил)-4-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27i)



Изоксазолин N-оксид **27i** был синтезирован по **OM-8** из 3 ммоль нитроспирта **13i**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 689 мг, выход – 78%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.61 (PE/EA 1:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.12 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.82 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.50 (д, J = 5.0 Гц, 1H, C<u>H</u>-O), 4.20 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.78 (д, J = 15.7 Гц, 1H, C<u>H</u>₂Ar), 3.77 (с, 3ч, OC<u>H</u>₃), 3.45 (д, J = 15.7 Гц, 1H, C<u>H</u>₂Ar), 3.36 – 3.27 (м, 1H, C<u>H</u>Me), 1.27 – 1.22 (м, 6H, C<u>H</u>₃CH₂O и CH<u>Me</u>) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 168.9 (1C, <u>C</u>=O), 158.9 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 129.8 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 126.6 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 117.1 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 114.4 (1C, <u>C</u>=NO), 77.9 (1C, <u>C</u>H-O), 62.2 (1C, CH₃CH₂O), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 44.0 (1C, <u>C</u>HMe), 30.3 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 17.2 (1C, CH<u>Me</u>), 14.1 (1C, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₀NO₅]⁺ 294.1336, найдено 294.1341.

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-метил-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27j)



Изоксазолин N-оксид **27j** был синтезирован по **ОМ-8** из 2 ммоль нитроспирта **13j**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 387 мг, выход – 70%. Бесцветное масло. **R**f = 0.54 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.40–7.13 (м, 5H, <u>H</u>_{Ph}), 4.71 (д, J=3.8 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.36–4.18 (кв, J=7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.44– 3.38 (м, 1H, C<u>H</u>CH₂CH₂Ph), 2.85–2.68 (м, 2H, CHCH₂C<u>H</u>₂Ph), 2.19 – 1.96 (м, 2H, CHC<u>H</u>₂CH₂Ph), 1.93 (д, J=1.4 Гц, 3H, C<u>H</u>₃), 1.33 (т, J= 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.3 (1 C, <u>C</u>=O), 140.0 (1 C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 128.7 и 128.4 (4 C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>H_{Ph}), 126.6 (1 C, 4-<u>C</u>H_{Ph}), 113.1 (1 C, <u>C</u>=N), 75.5 (1 C, <u>C</u>HO), 62.3 (1 C, CH₃CH₂O), 49.8 (1 C, <u>C</u>HCH₂CH₂Ph), 32.8 и 32.2 (2 C, CH<u>C</u>H₂CH₂Ph и CHCH₂<u>C</u>H₂Ph), 14.1 (1 C, <u>C</u>H₃CH₂O), 10.8 (1 C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₀NO₄]⁺: 278.1387, найдено 278.13

(4S*,5S*)-5-(Этоксикарбонил)-3-метил-4-пропил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27k)

Изоксазолин N-оксид 27k был синтезирован по OM-8 0.773 г из 5 ммолей нитроспирта 13k, выход – 72%. Бесцветное масло. R_f = 0.50 (PE/EA 1:1).
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.53 (д, J = 4.1 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.16 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.31 – 3.23 (м, 1H, C<u>H</u>Pr), 1.86 (д, J = 1.4 Гц, 3H, C<u>H</u>₃), 1.72 – 1.43 (м, 2H, CH₃CH₂C<u>H</u>₂), 1.44 – 1.24 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂CH₂), 1.21 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.88 (т, J = 7.2 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂CH₂) м.д. ¹³C ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.2 (1C, C=O), 113.4 (1C, C=N), 75.4 (1C, <u>C</u>HO), 61.9 (1C, CH₃C<u>H</u>₂O), 49.9 (1C, <u>C</u>HPr), 33.0 и 19.0 (2C, CH₃C<u>H</u>₂CH₂ и CH₃CH₂C<u>H</u>₂), 13.9, 13.5 и 10.6 (3C, <u>C</u>H₃CH₂CH₂, <u>C</u>H₃ и <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Массспектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₀H₁₈NO₄]⁺: 216.1230, найдено 216.1237.



(4S*,5S*)-5-(Этокискарбонил)-4-изопропил-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27l)

Изоксазолин N-оксид **27I** был синтезирован по **ОМ-8**. 0.392 г из 3 ммолей нитроспирта **13I**, выход – 61%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.5 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.60 (д, J = 3.7 Гц, 1Н, C<u>H</u>O), 4.26 – 7.11 (м, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.23 (дкв, J = 3.7, 1.5 Гц, 1Н, C<u>H</u>iPr), 2.13 – 1.98 (м, 1Н, C<u>H</u>Me₂), 1.90 (д, J = 1.5 Гц, 3Н, C<u>H</u>₃), 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3Н, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.98 (д, J = 6.9 Гц, 3H, CH<u>Me₂</u>), 0.88 (д, J = 6.9 Гц, 3H, CH<u>Me₂</u>) м.д ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.7 (1C, C=O), 112.7 (1C, C=N), 72.2 (1C, <u>C</u>HO), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 56.3 (1C, <u>C</u>HiPr), 29.1 (1C, <u>C</u>HMe₂), 19.3, 17.3, 14.0 и 11.2 (4C, <u>C</u>H₃CH₂O, <u>C</u>H₃ и CH<u>Me₂</u>) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₀H₁₇NO₄Na]⁺: 238.1050, найдено 238.1056.

(4S*,5S*)-4-Циклопропил-5-(этоксикарбонил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (27m)



Изоксазолин N-оксид **27m** был синтезирован по **OM-8**. 0.381 г из 3 ммолей нитроспирта **13m**, выход – 60%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.50 (PE/EA 1:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 4.73 (д, J = 4.8 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.21 (кв, J = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 2.67 – 2.50 (м, 1H, C<u>H</u>Cyp), 1.99 (д, J = 1.5 Гц, 3H, C<u>H</u>₃), 1.26 (т, J = 7.2 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.06 – 0.91 (м, 1H, C<u>H</u> of Cyp), 0.76 – 0.67 (м, 1H, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.65 – 0.53 (м, 1H, C<u>H</u>₂ of Cyp), 0.43 – 0.24 (м, 2H, C<u>H</u>₂ of Cyp) м.д. ¹³**C ЯМР** (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 169.1 (1C, C=O), 113.7 (1C, C=N), 76.7 (1C, CHO), 62.1 (1C, CH₃CH₂O), 55.7 (1C, CHCyp), 14.0, 13.2 и 11.0 (3C, CH₃CH₂O, CH₃ и CH Cyp), 4.4 и 2.3 (2C, CH₂ Cyp) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₀H₁₆NO₄]⁺: 214.1074, найдено 214.1067.

4.4.3 Синтез бис(арил)-замещенных изоксазолин N-оксидов 28

Общая методика №9 (ОМ-9)

К раствору нитроалкена **10** или **11** (1 экв., 3 ммоль), сульфониевой соли **5** (1.3 экв., 3.9 ммолей) и Bu₄NHSO₄ (0.1 экв., 0.3 ммолей, 102 мг) в 6 мл хлористого метилена при комнатной температуре добавили 50-% водный раствор NaOH (17 экв., 51 ммолей). Полученную бифазную смесь выдержали при данной температуре при интенсивном перемешивании в течение 5 часов. Затем смесь разбавили 100 мл этилацетата и промыли 100 мл воды. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив чистый изоксазолин Nоксид **28**.

(4S*,5S*)-4-(4-Метоксифенил)-3-метил-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28а)



Изоксазолин N-оксид **28а** был синтезирован по **ОМ-9** 0.910 г из 5 ммолей нитроалкена **11а**, выход – 63%. Белый порошок. **Тпл** = 119 – 121 °C. **R**_f = 0.35 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.42 – 7.24 (м, 5H, C<u>H</u> Ph), 7.13 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2и 6-<u>H</u>_{An}), 6.93 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 5.35 (д, J = 7.5 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.25 (д, J = 7.5 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 3.82 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 1.87 (д, J = 1.8 Гц, 3H, C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 159.8 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 138.2 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 129.0 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 129.1, 129.0, 128.8 и 125.5 (7C, 2-, 3-, 4-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ph}, 2- и 6-<u>C</u>_{An}), 115.4 (1C, C=N), 114.9 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 84.3 (1C, <u>C</u>HO), 60.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 11.0 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₇H₁₈NO₃⁺: 284.1281 [M+H]⁺, найдено 284.1277.

(4S*,5S*)-3-Метил-5-фенил-4-(3,4,5-триметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28d)



Изоксазолин N-оксид **28d** был синтезирован по **ОМ-9**. 0.482 г из 3 ммолей нитроалкена **11d**, выход – 47%. Белый порошок. **Тпл** = 156 – 158 °C. **R**_f = 0.58 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.42 – 7.29 (м, 5H, 2, 3, 4-, 5, и 6-<u>H</u>_{Ph}), 6.37 (с, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 5.38 (д, J = 7.3 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.19 (дд, J = 7.3, 1.8 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar),

3.85 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.83 (с, 6H, 2C<u>H</u>₃O), 1.90 (д, J = 1.8 Гц, 3H, CH₃) м.д. ¹³**С ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 154.0, 138.3, 138.1 и 132.8 (5C, 1-<u>C</u>_{Ph}, 1-, 3-, 4- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 129.0 и 125.5 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ph}), 128.9 (1C, 4-<u>C</u>_{Ph}), 115.0 (1C, C=N), 104.6 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 83.9 (1C, <u>C</u>HO), 61.8, 60.9 и 56.3 (4C, <u>C</u>HAr и 3<u>C</u>H₃O), 11.0 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₉H₂₂NO₅⁺: 344.1492 [M+H]⁺, найдено 344.1488.

(4S*,5S*)-3-Метил-5-фенил-4-(п-толил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28g)



Изоксазолин N-оксид **28g** был синтезирован по **ОМ-9**. 0.447 г из 3 ммолей нитроалкена **11g**, выход – 56%. Белый порошок. **Тпл** = 110 – 112 °C. **R**_f = 0.50 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (м, 5H, 2, 3, 4-, 5, и 6-<u>H</u>_{Ph}), 7.21 (д, J = 8.0 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.10 (д, J = 8.0 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 5.37 (д, J = 7.4 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.26 (дд, J = 7.4, 1.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 2.37 (с, 3H, C<u>H</u>₃ Ar), 1.87 (д, J = 1.9 Гц, 3H, C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 138.4 и 138.2 (2C, 1-<u>C</u>_{Ph} и 1-<u>C</u>_{Ar}), 134.1 (1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 128.7 (1C, 4-<u>C</u>_{Ph}), 130.1, 128.9,127.0 и 125.5 (8C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 115.2 (1C, C=N), 84.1 (1C, <u>C</u>HO), 61.0 (1C, <u>C</u>HAr), 21.1 (1C, <u>C</u>H₃ Ar), 10.9 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₇H₁₈NO₂⁺: 268.1332 [M+H]⁺, найдено 268.1332.

(4S*,5S*)-3-Метил-5-фенил-4-(о-толил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28i)



Изоксазолин N-оксид **28i** был синтезирован по **ОМ-9**. 0.431 г из 3 ммолей нитроалкена **11i**, выход – 54%. Белый порошок. **Тпл** = 118 – 120 °С. **R**f = 0.50 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.43 – 7.17 (м, 9Н, Н Рh и Ar), 5.35 (д, J = 7.3 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.65 (дд, J = 7.3, 1.8 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 2.09 (с, 3H, C<u>H</u>₃ Ar), 1.91 (д, J = 1.8 Гц, 3H, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 138.3, 136.2 и 135.3 (3C, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}, 1-<u>C</u>_{Ph}), 131.2, 129.0, 128.9, 128.3, 127.8, 127.3 и 125.6 (9С, <u>C</u> Ph, 3-, 4-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 115.2 (1C, C=N), 84.2 (1C, <u>C</u>HO), 57.4 (1C, <u>C</u>HAr), 19.5 (1C, <u>C</u>H₃ Ar), 11.1 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₇H₁₈NO₂⁺: 268.1332 [M+H]⁺, найдено 268.1334.

(4S*,5S*)-5-(4-Фторфенил)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28j)



Изоксазолин N-оксид **28ј** был синтезирован по **ОМ-9**. 0.580 г из 3 ммолей нитроалкена **11а**, выход – 64%. Белый порошок. **Тпл** = 88 – 89 °C. **R**_f = 0.37 (PE/EA 2:1).

F (300 МГц, CDCl₃) δ 7.28 (дд, J = 8.6, 5.2 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.10 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.04 (т, J = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.91 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 5.31 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C<u>H</u>O), 4.22 (дд, J = 7.9, 1.9 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 3.80 (с, 3H, OC<u>H</u>₃), 1.85 (д, J = 1.9 Гц, 3H, C<u>H</u>₃)

м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 162.9 (д, J = 247.6 Гц, 1С, 4-<u>C</u>_{Ar}), 159.8 (1С, 4-<u>C</u>_{An}), 133.7 (д, J = 3.2 Гц, 1С, 1-<u>C</u>_{Ar}), 129.0 (2С, 2- и 6-<u>C</u>_{An}), 128.6 (1С, 1-<u>C</u>_{An}), 127.5 (д, J = 8.4 Гц, 2С, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 115.9 (д, J = 21.7 Гц, 2С, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 115.3 (1С, <u>C</u>=N), 114.9 (2С, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 83.8 (1С, <u>C</u>HO), 60.7 (1С, O<u>C</u>H₃), 55.4 (1С, <u>C</u>HAn), 10.9 (1С, <u>C</u>H₃) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -112.77 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₁₇FNO₃]⁺: 302.1187, найдено 302.1195.

(4S*,5S*)-3-Этил-5-(4-фторфенил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (28k)



Изоксазолин N-оксид **28k** был синтезирован по **ОМ-9**. 0.580 г из 3 ммолей нитроалкена **10а**, выход — 61%. Белый порошок. **R**f = 0.56 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (м, 2Н), 7.16 (д, J = 8.7 Гц, 2Н), 7.07 (т, J = 8.6 Гц, 2Н), 6.94 (д, J = 8.7 Гц, 2Н), 5.34 (д, J = 7.2 Гц, 1Н), 4.30 – 4.20 (м,

1H), 3.83 (с, 3H), 2.58 – 2.38 (м, 1H), 2.28 – 2.08 (м, 1H), 0.98 (т, J = 7.6 Гц, 3H) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 162.9 (1C, д, J = 247.5 Гц, C), 159.9 (1C, C), 134.2 (2C, д, J = 3.2 Гц, CH), 129.07 (2C, CH), 129.02 (1C, C), 127.4 (2C, д, J = 8.3 Гц), 119.3 (1C, C), 115.9 (2C, д, J = 21.7 Гц, CH), 114.9 (2C, CH), 83.7 (1C, CH), 59.7 (1C, CH), 55.4 (1C, CH₃), 18.9 (1C, CH₂), 9.3 (1C, CH₃) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ - 112.88 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₁₉FNO₃]⁺ 316.1343, найдено 316.1345.

4-(4-Метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (29)



Изоксазолин N-оксид **29** был синтезирован по литературной методике [214], выход 76%.

4.5 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/восстановительного расщепления изоксазолин N-оксидов

4.5.1 Синтез гидроксикетонов 39

Общая методика №10 (ОМ-10)

К раствору нитроалкена **10** или **11** (1 ммоль, 1 экв.) в 1 мл хлористого метилена добавили 1.5 мл 1М раствор сульфониевого илида **2** в хлористом метилене. Полученный раствор выдержали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой остаток перерастворили в 3 мл этанола и поместили в колбу Шленка объемом 25 мл. К полученному раствору добавили H₃BO₃ (62 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и 1 мл воды. После этого также добавили взвесь никеля Ранея (примерно 100 мг, предварительно промытого 3 раза по 2 мл этанола) в 2 мл этанола. К горлу колбы Шленка через кран подсоединили шарик, заполненный водородом. Боковой отвод подсоединили к водоструйному насосу. При закрытом кране на шарик водорода и интенсивном перемешивании смеси колбу Шленка аккуратно вакуумировали при помощи водоструйного насоса до легкого вскипания. После этого открывали кран на шарик и заполняли колбу Шленка водородом. Повторяли данное действие дополнительные 3 раза. После этого реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре 3 или 12 часов. После этого полученную смесь отделили от никеля Ранея. Твердый катализатор промыли 3 раза по 3 мл хлористого метилена. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксогексаноат (39а)



Гидроксикетон **39a** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10a**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 203 мг, выход – 83%, dr > 20:1. Белый порошок. **Тпл** = 65 – 67 С°. **R**_f = 0.53 (PE/EA 2:1). **Граммовый синтез**: гидроксикетон **39a** был синтезирован по **OM-10** (время = 12ч) из 5 ммоль нитроалкена **10a**; 1.2 г, выход – 86%, dr =

9:1. После перекристаллизации из PE/EA 5:1 – 980 мг, выход – 70%, dr > 20:1.

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.17 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.84 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.52 (д, J = 6.5 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.07 – 4.00 (м, 3ч, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.77 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.43 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.51 – 2.24 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.06 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.96 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 210.5 (1C, <u>C</u>=O), 173.0 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 159.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.4 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 126.6 (1C,

<u>C</u>_{Ar}), 114.4 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 73.1 (1C, <u>C</u>HOH), 61.4 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.7 (1C, <u>C</u>HAr), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 35.6 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.8 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₁O₅]⁺ 281.1384, найдено 281.1378.

(2S*,3R*)-Этил-3-(3,4-диметоксифенил)-2-гидрокси-4-оксогексаноат (39b)



Гидроксикетон **39b** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10b**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 100 мг, выход – 32%, dr > 20:1. Также, гидроксикетон **39b** был синтезирован по **OM-10** (время = 12ч) из 1 ммоль нитроалкена **10b**; 251 мг, выход – 81%, dr > 20:1. Белый порошок. **Тпл** = 58 – 60 С°. **R**_f = 0.53 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.80 (дд, J = 5.1, 1.9 Гц, 3ч, C<u>H</u>_{Ar}), 4.58 – 4.47 (м, 1H, C<u>H</u>OH), 4.11 – 4.04 (м, 3H, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.85 (с, 6H, 2C<u>H</u>₃O), 3.35 (д, J = 7.6 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.52 – 2.26 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.98 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 210.6 (1C, <u>C</u>=O), 173.1 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 149.3 и 149.0 (2C, <u>C</u>_{Ar}), 127.1 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 121.9, 112.2 и 111.5 (3C, <u>C</u>H_{Ar}), 73.1 (1C, <u>C</u>HOH), 61.6 (1C, <u>C</u>HAr), 61.1 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 56.1 и 56.0 (2C, 2<u>C</u>H₃O), 35.6 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.9 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₃O₅]⁺ 311.1489, найдено 311.1485.

(2S*,3R*)-Этил-3-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксогексаноат (39с)



Гидроксикетон **39с** был синтезирован по **ОМ-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10с**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 123 мг, выход – 45%, dr > 20:1. Также, гидроксикетон **39с** был синтезирован по **ОМ-10** (время = 12ч) из 1 ммоль нитроалкена **10с**; 205 мг, выход – 72%, dr = 10:1. Белый порошок. **Тпл** = 75 – 77 С°. **R**_f = 0.47 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.32 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.23 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.49 (д, J = 6.1 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.15 – 4.02 (м, 3ч, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.37 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.49 – 2.27 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.98 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 209.8 (1C, <u>C</u>=O), 172.8 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 134.3 и 133.3 (2C, <u>C</u>_{Ar}), 130.7 и 129.2 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.8 (1C, CH₃CH₂O), 60.8 (1C, <u>C</u>HAr), 35.9 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.7 (1C, CH₂CH₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₄H₁₈³⁵ClO₄]⁺ 285.0888, найдено 285.0898.

(2S*,3R*)-Этил-3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-оксогексаноат (39d)



Гидроксикетон **39d** был синтезирован по **ОМ-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10d**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 183 мг, выход – 68%, dr > 20:1. Белый порошок. **Тпл** = 49 – 51 C°. **R**_f = 0.65 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.28 (дд, J = 8.1, 5.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.05 (т, J = 8.5 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.53 (т, J = 6.9 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.18 – 4.02 (м, 3ч, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.42 (д, J = 6.9 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.49 – 2.32 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.00 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 210.1 (1C, <u>C</u>=O), 172.9 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 162.7 (д, J = 247.2 Гц, 1C, <u>C</u>_{Ar}), 131.0 (д, J = 8.1 Гц, 2C, <u>C</u>H_{Ar}), 130.5 (д, J = 3.4 Гц, 1C, <u>C</u>_{Ar}), 115.9 (д, J = 21.5 Гц, 2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.7 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.6 (1C, <u>C</u>HAr), 35.9 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.7 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -114.1 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₄H₁₈FO₄]⁺ 269.1184, найдено 269.1186.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-3-(п-толил)гексаноат (39е)



Гидроксикетон **39e** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10e**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 194 мг, выход – 73%, dr > 20:1. Белый порошок. **Тпл** = 71 – 73 C°. **R**_f = 0.67 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.14 (с, 4H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.52 (дд, J = 7.7, 6.3 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.12 – 3.97 (м, 3ч, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.37 (д, J = 7.7 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.43 – 2.36 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.33 (с, 3ч, C<u>H</u>_{3Ar}), 1.08 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.97 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 210.7 (1C, <u>C</u>=O), 173.1 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 137.9 и 131.6 (2C, <u>C</u>_{Ar}), 129.7 и 129.2 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 73.1 (1C, <u>C</u>HOH), 61.5 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 61.2 (1C, <u>C</u>HAr), 35.6 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 21.2 (1C, <u>C</u>H_{3Ar}), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.8 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₁O₅]⁺ 265.1434, найдено 265.1442.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-оксогексаноат (39f)



Гидроксикетон **39f** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10f**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 146 мг, выход – 48%, dr > 20:1. Также, гидроксикетон **39f** был синтезирован по **OM-10** (время = 12ч) из 0.5 ммоль нитроалкена **10f**; 105 мг,

выход – 70%, dr = 10:1. Белый порошок. **Тпл** = 68 – 70 С°. **R**_f = 0.55 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.63 (д, J = 7.9 Гц, 1Н, C<u>H</u>_{Ar}), 7.37 – 7.24 (м, 2Н, C<u>H</u>_{Ar}), 7.19 (т, J = 7.4 Гц, 1H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.14 (с, 1H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.57 (д, J = 5.5 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 4.50 (д, J = 5.5 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.21 – 3.98 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.80 (с, 3ч, C<u>H</u>₃N), 3.38 (с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.63 – 2.34 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.07 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.00 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 211.2 (1C, <u>C</u>=O), 173.3 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 136.9 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 128.5 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 127.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 122.1 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 119.7 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 118.5 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 109.6 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 107.6 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 73.0 (1C, <u>C</u>HOH), 61.6 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 51.7 (1C, <u>C</u>HAr), 35. (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 33.0 (1C, <u>C</u>H₃N), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.8 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₂₂NO₄]⁺ 304.1543, найдено 304.1545.

(2S*,3S*,E)-Этил-2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)гексаноат (40f)



Гидроксиоксим **40f** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10f**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 124 мг, выход – 39%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.38 (PE/EA 11:1).

ÖH N_{OH} ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.66 (д, J = 7.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.34 – 7.21 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.21 – 7.08 (м, 1H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.09 (с, 1H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.51 (д, J = 4.4 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 4.46 (д, J = 4.4 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.20 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.76 (с, 3ч, C<u>H</u>₃N), 2.73 – 2.56 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.04 – 1.89 (м, 1H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.01 (т, J = 7.6 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 173.6 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 163.3 (1C, <u>C</u>=NOH), 137.0 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 128.8 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 127.4 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 121.9 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 119.4 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 118.5 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 110.1 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 109.5 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 73.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.4 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 43.2 (1C, <u>C</u>HAr), 32.9 (1C, <u>C</u>H₃N), 21.3 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 10.2 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₂₃N₂O₄]⁺ 319.1652, найдено 319.1648.

Этил-(2S*,3S*)-3-(фур-2-ил)-2-гидрокси-4-оксогексаноат (39g)

ЕtO₂C (PE/EA), 109 мг, выход – 45%, dr = 1:1. Бесцветное масло. **R**_f = 0.52 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.40 – 7.32 (м, 2Н, оба изомера), 6.37 – 6.24 (м, 4Н, оба изомера), 4.85 (д, J = 4.2 Гц, 1Н, побочный изомер), 4.56 (д, J = 5.3 Гц, 1Н, главный изомер), 4.25 – 4.05 (м, 6Н, оба изомера), 3.46 и 3.28 (с, 2Н, оба изомера), 2.54 – 2.30 (м, 4Н, оба изомера), 1.23 – 1.09 (м, 6Н, оба изомера), 1.04 – 0.90 (м, 6Н, оба изомера) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 207.8 и 207.1 (1С, С, оба изомера), 172.7 и 172.5 (1С, С, оба изомера), 148.8 и 148.2 (1С, С, оба изомера), 142.7 и 142.6 (1С, СН, оба изомера), 110.9 и 110.8 (1С, СН, оба изомера), 109.7 и 109.3 (1С, СН, оба изомера), 71.3 и 70.4 (1С, СН, оба изомера), 61.9 и 61.9 (1С, СН₂, оба изомера), 54.9 и 54.9 (1С, СН, оба изомера), 35.3 и 34.9 (1С, СН₂, оба изомера), 14.1 и 13.9 (1С, СН₃, оба изомера), 7.6 и 7.5 (1С, СН₃, оба изомера) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ С_{12ч17}O₅⁺ 241.1071; найдено, 241.1079.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксо-5-фенилпентаноат (39h)



Гидроксикетон **39h** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10h**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 20 мг, выход – 6%, dr > 20:1. Также, гидроксикетон **39h** был синтезирован по **OM-10** (время = 12ч) из 0.5 ммоль нитроалкена **10h**; 151 мг, выход – 88%, dr = 10:1. Бесцветное масло. **R**_f = 0.54 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34 – 7.24 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 7.18 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 7.10 – 7.00 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ph}), 6.91 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.50 (д, J = 6.1 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.19 (д, J = 6.1 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.13 – 3.95 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.83 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.66 (с, 2H, C<u>H</u>₂Ph), 3.35 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.06 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 207.2 (1C, <u>C</u>=O), 172.8 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 159.6 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 133.6 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.7 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 129.6, 128.6 и 127.1 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 126.1 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 114.1 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.5 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.0 (1C, <u>C</u>HAr), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 48.9 (1C, <u>C</u>H₂Ph), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₃O₅]⁺ 343.1540, найдено 343.1543.



Этил-(2S*,3S*,E)-2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-3-(4-метоксифенил)-5фенилпентаноат (40h)

Гидроксиоксим **40h** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10h**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 232 мг, выход – 65%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.51 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.95 (c, 1H, NO<u>H</u>), 7.32 – 7.21 (м, 5H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.19 – 7.09 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.91 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.37 – 4.29 (м, 3ч, C<u>H</u>₂Ph и C<u>H</u>OH), 4.12 (dкв, J = 10.7, 7.2 Гц, 1H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.98 (д, J = 3.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.99 – 3.90 (м, 1H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.84 (c, 3ч, C<u>H</u>₃O), 2.86 (д, J = 14.3 Гц, 1H, C<u>H</u>₂Ph), 1.06 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 173.3 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 159.2 и 159.1 (2C, <u>C</u>=NOH и <u>C</u>_{Ar}), 136.1 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 130.4 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 129.1 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 129.3, 128.5 и 126.6 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 114.2 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 74.8 (1C, <u>C</u>HOH), 61.4 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 50.6 (1C, <u>C</u>HAr), 33.1 (1C, <u>C</u>H₂Ph), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₄NO₅]⁺ 358.1649, найдено 358.1652.

1-Этил-7-метил (2S*,3R*)-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксопентандиоат (39i)



Гидроксикетон **39i** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10i**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 84 мг, выход – 25%, dr > 20:1. Также, гидроксикетон **39i** был синтезирован по **OM-10** (время = 12ч) из 1 ммоль нитроалкена **10i**; 274 мг, выход – 81%, dr = 14:1. Бесцветное

масло. **R**_f = 0.40 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.21 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.50 (т, J = 6.4 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.15 – 4.02 (м, 3ч, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>Ar), 3.79 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.63 (с, 3ч, C<u>H</u>₃OC(O)), 3.31 (д, J = 7.3 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.71 – 2.59 (м, 2H, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 2.59 – 2.40 (м, 2H, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 208.0 (1C, <u>C</u>=O), 172.9 и 172.9 (2C, EtO-<u>C</u>=O и MeO-<u>C</u>=O), 159.6 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.6 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 126.4 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 114.5 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.6 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 61.0 (1C, <u>C</u>HAr), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 51.9 (1C, <u>Me</u>O-C=O), 36.9 и 27.8 (2C, <u>C</u>H₂ CH₂CH₂CO₂Me), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₂₃O₇]⁺ 339.1438, найдено 339.1434.



1-Этил-7-метил-(2S*,3S*,E)-2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-3-(4метоксифенил) оксопентандиоат (40i)

Гидроксиоксим **40i** был синтезирован по **OM-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **10i**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 160 мг, выход – 45%. Бесцветное масло. **R**_f =

0.31 (PE/EA 1:1).

EtO₂C

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 8.32 (c, 1H, NO<u>H</u>), 7.24 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.39 (д, J = 4.9 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.15 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 4.04 (д, J = 4.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.79 (c, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.63 (c, 3ч, C<u>H</u>₃OC(O)), 2.78 – 2.65 (м, 1H, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 2.56 – 2.32 (м, 2H, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 2.33 – 2.17 (м, 1H, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 1.19 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д.

¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 173.2 и 173.0 (2С, EtO-<u>C</u>=O и MeO-<u>C</u>=O), 159.7 и 159.3 (2С, <u>C</u>=NOH и <u>C</u>_{Ar}), 130.4 (2С, <u>C</u>H_{Ar}), 128.4 (1С, <u>C</u>_{Ar}), 114.2 (2С, <u>C</u>H_{Ar}), 74.5 (1С, <u>C</u>HOH), 61.5 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.4 (1С, <u>C</u>H₃O), 52.8 и 51.9 (2С, <u>Me</u>O-C=O и <u>C</u>HAr), 29.8 и 23.9 (2С, <u>C</u>H₂ CH₂CH₂CO₂Me), 14.2 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д.

Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₇H₂₄NO₇]⁺ 354.1547, найдено 354.1541.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксопентаноат (39j)

ОМе Гидроксикетон **39j** был синтезирован по **ОМ-10** (время = 3ч) из 1 ммоль нитроалкена **11а**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 224 мг, выход – 84%, dr > 20:1. Белый порошок. **Тпл** = 76 – 79 С°. **R**_f = 0.54 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.19 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.48 (т, J = 6.6 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 4.15 – 3.99 (м, 3ч, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.79 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.35 (д, J = 7.4 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.07 (с, 3ч, C<u>H</u>₃), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 207.8 (1C, <u>C</u>=O), 172.9 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 159.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.5 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 126.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 114.4 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.6 (1C, <u>C</u>HAr), 61.5 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 29.6 (1C, <u>C</u>H₃), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Массспектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₄H₁₉O₅]⁺ 267.1227, найдено 267.1223.

Общая методика №11 (OM-11)

Раствор изоксазолин N-оксида **27** или **28** (1 ммоль, 1 экв.) в 3 мл этанола помещали в колбу Шленка объемом 25 мл. К полученному раствору добавили H₃BO₃ (62 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и 1 мл воды. После этого также добавили взвесь никеля Ранея (примерно 100 мг, предварительно промытого 3 раза по 2 мл этанола) в 2 мл этанола. К горлу колбы Шленка через кран подсоединили шарик, заполненный водородом. Боковой отвод подсоединили к водоструйному насосу. При закрытом кране на шарик водорода и интенсивном перемешивании смеси колбу Шленка аккуратно вакуумировали при помощи водоструйного насоса до легкого вскипания. После этого открывали кран на шарик и заполняли колбу Шленка водородом. Повторяли данное действие дополнительные 3 раза. После этого реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре 3 или 12 часов. После этого полученную смесь отделяли от никеля Ранея. Твердый катализатор промывали 3 раза по 3 мл хлористого метилена. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-3-фенэтилгексаноат (42a)



Гидроксикетон **42a** был синтезирован по **OM-11**из 1 ммоль изоксазолин Nоксида **27a**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 171 мг, выход – 61%. Бесцветное масло. **R**f = 0.69 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.36 – 7.24 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.26 – 7.14 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 4.30 (дд, J = 8.5, 4.3 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.22 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.33 (д, J = 8.5 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.99 (tд, J = 7.1, 4.4 Гц, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.79 – 2.56 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 2.49 – 2.41 и 2.11 – 1.94 (2м, 4H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH и PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.27 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.01 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 213.5 (1C, <u>C</u>=O), 173.5 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 141.0 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.6, 128.4 и 126.3 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 71.1 (1C, <u>C</u>HOH), 61.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 53.5 (1C, PhCH₂CH₂<u>C</u>H), 36.1 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 33.5 и 29.5 (2C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH и PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.5 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₃O₄]⁺ 279.1591, найдено 279.1593.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-охо-3-фенэтилдеканоат (42b)

Ph Гидроксикетон 42b был синтезирован по OM-11 из 0.5 ммоль изоксазолин N-оксида 27b. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 85 мг, выход – 50%. Бесцветное масло. R_f = 0.50 (PE/EA 3:1).
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.36 – 7.23 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.27 – 7.14 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 4.29 (дд, J = 8.5, 4.2 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.21 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.36 (д, J = 8.5 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.98 (tд, J = 7.1, 4.3 Гц, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.82 – 2.55 (м, 2H, C<u>H</u>₂), 2.41 (т, J = 7.3 Гц, 2H, C<u>H</u>₂), 2.10 – 1.95 (м, 2H, C<u>H</u>₂), 1.59 – 1.43 (м, 2H, C<u>H</u>₂), 1.36 – 1.17 (м, 9H, 3C<u>H</u>₂ и C<u>H</u>₃CH₂O), 0.87 (т, J = 6.8 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃ гексила) м.д. ¹³C
ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 213.2 (1C, <u>C</u>=O), 173.5 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 141.0 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.6, 128.4 и 126.3 (5C, <u>C</u>_{HPh}), 71.0 (1C, <u>C</u>HOH), 61.8 (1C, CH₃C_H₂O), 53.7 (1C, PhCH₂CH₂C_H), 42.8, 33.6, 31.6, 29.4, 28.8, 23.3 и 22.5 (7C, 7<u>C</u>H₂), 14.2 и 14.1 (2C, <u>C</u>H₃ гексила и <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₃₁O₄]⁺ 335.2217, найдено 335.2217.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-фенэтилпентаноат (42с)

Ph EtO₂C, PMB GH
PMB Tudpokcuketoh 42c был синтезирован по OM-11 из 0.5 ммоль изоксазолин Nоксида 27c. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 120 мг, выход – 65%. Бесцветное масло. R_f = 0.41 (PE/EA 2:1).
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.19 (м, 3ч, CH_{Ph}), 7.16 – 7.10 (м, 2H, CH_{Ph}), 7.03 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH_{Ar}), 4.31 (дд, J = 8.2, 4.3 Гц, 1H, CHOH), 4.26 – 4.03 (м, 2H, CH₃CH₂O), 3.79 (с, 3ч, CH₃O), 3.68 (д, J = 16.0 Гц, 1H, CH₂Ar), 3.61 (д, J = 15.9 Гц, 1H, CH₂Ar), 3.40 (д, J = 8.5 Гц, 1H, CHOH), 3.10 (tд, J = 7.0, 4.3 Гц, 1H, PhCH₂CH₂CH), 2.80 – 2.47 (м, 2H, CH₂ PhCH₂CH₂CH), 2.10 – 1.96 (м, 2H, CH₂ PhCH₂CH₂CH), 1.22 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, CH₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 210.6 (1C, C=O), 173.3 (1C, EtO-C=O), 158.8 (1C, C_{Ar}), 140.9 (1C, C_{Ph}), 130.7 (2C, C_{Har}), 128.6, 128.5 и 126.3 (5C, C_{HPh}), 125.3 (1C, C_{Ar}), 114.3 (2C, C_{Har}), 70.9 (1C, C_{HOH}), 61.87 (1C, CH₃CH₂O), 55.37 (1C, C_{H3}O), 52.50 (1C, PhCH₂CH₂CH), 48.93 (1C, C_{H2}Ar), 33.43 и 29.2 (2C, PhCH₂CH₂CH и PhCH₂CH₂CH), 14.2 (1C, C_{H3}CH₂O) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₇O₅]⁺ 371.1853, найдено 371.1843.

(2S*,3R*)-Этил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-оксо-3-фенэтилгексаноат (42d)



Гидроксикетон **42d** был синтезирован по **OM-11** из 0.5 ммоль изоксазолин N-оксида **27d**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 102 мг, выход – 52%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.26 (PE/EA 3:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.35 – 7.24 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.23 – 7.16 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 5.00 (д, J = 7.1 Гц, 1H, N<u>H</u>Boc), 4.32 (дд, J = 7.3, 4.6 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.31 – 4.17 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.42 – 3.27 (м, 3ч, CHO<u>H</u> и CH₂C<u>H</u>₂NHBoc), 3.03 – 2.90 (м, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.81 – 2.56 (м, 4H, PhC<u>H</u>₂CH₂CH и C<u>H</u>₂CH₂NHBoc), 2.16 – 1.91 (м, 2H, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.42 (с, 9H, OC<u>Me</u>₃), 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 212.2 (1C, <u>C</u>=O), 173.4 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 155.9 (1C, NH-<u>C</u>=O), 140.8 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.6, 128.5 и 126.3 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 79.3 (1C, O<u>C</u>Me₃), 70.8 (1C, <u>C</u>HOH), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 54.0 (1C, PhCH₂CH₂CH), 42.7 и 33.4 (2C, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH и <u>C</u>H₂CH₂NHBoc), 35.06 (1C, CH₂<u>C</u>H₂NHBoc), 29.2 (1C, PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 28.4 (3C, OC<u>Me</u>₃), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₃₂NO₆]⁺ 394.2224, найдено 394.2215.

1-Этил-7-метил (2S*,3R*)-2-гидрокси-4-оксо-3-фенэтилпентандиоат (42e)



Гидроксикетон **42e** был синтезирован по **OM-11** из 0.5 ммоль изоксазолин N-оксида **27e**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 83 мг, выход – 49%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.23 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY) 7.35 – 7.27 (м, 2Н, C<u>H</u>_{Ph}), 7.25 – 7.19 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 4.33 (дд, J = 7.1, 4.7 Гц, 1Н, C<u>H</u>OH), 4.24 (кв, J = 7.1 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.69 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.36 (д, J = 7.8 Гц, 1Н, CHO<u>H</u>), 3.03 (tд, J = 7.1, 4.7 Гц, 1Н, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.89 – 2.60 (м, 4Н, PhC<u>H</u>₂CH₂CH и C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 2.65 – 2.45 (м, 2Н, C<u>H</u>₂ CH₂CH₂CO₂Me), 2.23 – 1.94 (м, 2Н, PhCH₂C<u>H</u>₂CH), 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 210.7 (1С, <u>C</u>=O), 173.3 и 173.1 (2С, EtO-<u>C</u>=O и MeO-<u>C</u>=O), 141.0 (1С, <u>C</u>_{Ph}), 128.6, 128.5 и 126.3 (5С, <u>C</u>H_{Ph}), 71.1 (1С, <u>C</u>HOH), 61.9 (1С, CH₃CH₂O), 53.9 (1С, <u>C</u>H₃O), 51.9 (1С, PhCH₂CH₂CH), 37.6, 33.4 и 27.5 (3С, Ph<u>C</u>H₂CH₂CH и <u>C</u>H₂ CH₂CH₂CO₂Me), 29.4 (1С, PhCH₂<u>C</u>H₂CH), 14.2 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+Na]⁺ [C₁₈H₂₄O₆Na]⁺ 359.1465, найдено 359.1469.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-3-пропилгексаноат (42f)

ЕtO₂C Б П О П С ПРОДУКТ был синтезирован по **OM-11** из 1 ммоль изоксазолин Nоксида **27f**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 160 мг, выход – 74%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.26 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 4.24 – 4.12 (м, 3ч, C<u>H</u>OH и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.38 (д, J = 8.3 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.94 (tд, J = 7.3, 4.4 Гц, 1H, CH₃CH₂CH₂C<u>H</u>), 2.54 – 2.39 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.72 – 1.57 (м, 2H, CH₃CH₂C<u>H</u>₂CH), 1.48 – 1.26 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂CH₂CH), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.00 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂CH₂CH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 214.2 (1C, <u>C</u>=O), 173.7 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 71.3 (1C, <u>C</u>HOH), 61.7 (1C, CH₃CH₂O), 53.8 (1C, CH₃CH₂CH₂CH), 36.2 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 30.2 (1C, CH₃CH₂CH₂CH), 20.7 (1C, CH₃CH₂CH₂CH), 14.2 и 14.1 (2C, <u>C</u>H₃CH₂O и <u>C</u>H₃CH₂CH₂CH), 7.4 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₂₁O₄]⁺ 217.1434, найдено 217.1440.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-изобутил-4-оксогексаноат (42g)



Гидроксикетон **42g** был синтезирован по **OM-11** из 1 ммоль изоксазолин Nоксида **27g**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 150 мг, выход – 65%. Бесцветное масло. **R**f = 0.24 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.28 – 4.04 (м, 3ч, C<u>H</u>OH и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.40 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 3.02 (tд, J = 7.1, 4.2 Гц, 1H, iPrCH₂C<u>H</u>), 2.55 – 2.38 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.65 – 1.49 (м, 3ч, iPrC<u>H</u>₂CH и Me₂C<u>H</u>), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.00 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃), 0.94 – 0.90 (м, 6H, <u>Me</u>₂CH) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 214.2 (1C, <u>C</u>=O), 173.7 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 71.4 (1C, <u>C</u>HOH), 61.7 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 52.0 (1C, iPrCH₂<u>C</u>H), 36.9 (1C, iPr<u>C</u>H₂CH), 36.0 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 25.8 (1C, Me₂<u>C</u>H), 22.8 и 22.3 (2C, <u>Me</u>₂CH), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 7.5 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C_{12ч23}O₄]⁺ 231.1591, найдено 231.1597.

(2S*,3R*)-Этил-3-циклопропил-2-гидрокси-4-оксогексаноат (42h)



Гидроксикетон **42h** был синтезирован по **OM-11** из 0.5 ммоль изоксазолин Nоксида **27h**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 77 мг, выход – 72%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.55 (PE/EA 2:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.28 (дд, J = 7.8, 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>OH), 4.19 (кв, J = 7.1 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.35 (д, J = 7.9 Гц, 1Н, CHO<u>H</u>), 2.73 – 2.42 (м, 2Н, C<u>H</u>₂CH₃), 2.02 (дд, J = 10.7, 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>Cyp), 1.24 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.14 – 1.04 (м, 1Н, C<u>H</u> Cyp), 1.00 (т, J = 7.2 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂), 0.79 – 0.54 (м, 2Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.43 – 0.32 (м, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.29 – 0.19 (м, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 212.8 (1C, <u>C</u>=O), 173.7 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 72.7 (1C, <u>C</u>HOH), 61.7 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 59.8 (1C, <u>C</u>HCyp), 35.9 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 10.8 (1C, <u>C</u>H Cyp), 7.3 (1C, <u>C</u>H₃CH₂), 5.8 и 4.6 (2C, <u>C</u>H₂ Cyp) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения** *m/z***:** [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₉O₄⁺ 215.1278; найдено , 215.1286.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-оксопентаноат 42i

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.86 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.25 – 4.12 (м, 3ч, C<u>H</u>OH и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.79 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.71 (с, 2H, C<u>H</u>₂Ar), 3.23 (д, J = 7.9 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 3.21 – 3.05 (м, 1H, CH₃C<u>H</u>), 1.28 – 1.18 (м, 6H, CH₃C<u>H</u> и C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 210.5 (1C, <u>C</u>=O), 173.3 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 158.8 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.7 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 125.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 114.2 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.9 (1C, <u>C</u>HOH), 61.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 48.3 (1C, CH₃<u>C</u>H), 47.9 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 13.3 (1C, <u>C</u>H₃CH) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₁O₅]⁺ 281.1384, найдено 281.1383.

(2S*,3R*)-Этил-3-ацетил-2-гидрокси-5-фенилпентаноат (42j)

 Ph
 Гидроксикетон 42j был синтезирован по OM-11 из 0.5 ммоль изоксазолин N

 etO2C
 оксида 27j. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 66

 мг, выход – 50%. Бесцветное масло. Rf = 0.44 (PE/EA 2:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (м, 2H, C<u>H</u>_{Ph}), 7.27 – 7.14 (м, 3ч, C<u>H</u>_{Ph}), 4.30 (дд, J = 7.9, 4.3 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.23 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.28 (д, J = 7.9 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 2.98 (tд, J = 7.1, 4.3 Гц, 1H, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 2.83 – 2.57 (м, 2H, CH₂ PhCH₂CH₂CH), 2.16 (c, 3ч, C(O)C<u>H</u>₃), 2.12 – 1.96 (м, 2H, C<u>H</u>₂ PhCH₂CH₂CH₂CH), 1.28 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 210.5 (1C, <u>C</u>=O), 173.5 (1C, EtO-<u>C</u>=O), 141.0 (1C, <u>C</u>_{Ph}), 128.7, 128.4 и 126.3 (5C, <u>C</u>H_{Ph}), 70.8 (1C, <u>C</u>HOH), 61.9 (1C, CH₃CH₂O), 54.6 (1C, PhCH₂CH₂C<u>H</u>), 33.6 и 29.3 (2C, <u>C</u>H₂ PhCH₂CH₂CH), 29.9 (1C, C(O)<u>C</u>H₃), 14.2 (1C,

<u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₁O₄]⁺ 265.1434, найдено 265.1433.

4-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)бутан-2-он (44)



Гидроксикетон **44** был синтезирован по **ОМ-11** из 0.5 ммоль изоксазолин N-оксида **29**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 59 мг, выход — 61%. Бесцветное масло. **R**f = 0.36 (PE/EA 1:1). ЯМР спектр соответствует литературным данным.[215]

(1S*,2R*)-1-(4-Фторфенил)-1-гидрокси-2-(4-метоксифенил)пентан-3-он (45)



Гидроксикетон **45** был синтезирован по **OM-11** из 0.5 ммоль изоксазолин N-оксида **28k**. Продукт был получен после колоночной хроматографии (PE/EA), 53 мг, выход — 35%. Также были выделены 10 мг 1-(4метоксифенил)бутан-2-она **43** (11%) и 4-фторбензилового спирта (10%). Бесцветное масло. **R**f = 0.59 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.04 – 6.67 (м, 8H), 5.22 – 5.11 (м, 1H), 3.79 (д, J = 6.2 Гц, 1H), 3.34 (с, 1H), 2.49 – 2.34 (м, 2H), 1.00 (т, J = 7.3 Гц, 3H) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 212.8 (1C, C), 162.2 (д, J = 245.4 Гц, CH), 159.1 (1C, C), 137.0 (д, J = 3.1 Гц, CH), 130.1 (1C, CH), 128.3 (д, J = 8.1 Hz, CH), 127.1 (1C, C), 114.9 (д, J = 21.4 Гц, CH), 114.3 (1C, CH), 75.6 (1C, CH), 65.9 (1C, CH), 55.3 (1C, CH₃), 36.1 (1C, CH₂), 7.9 (1C, CH₃) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -115.03 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₀FO₃]⁺ 320.1656, найдено 320.1657.

4.5.2 Синтетические трансформации гидроксикетонов 39

Этил-(2S*,3S*,4R*)-2,4-дигидрокси-3-(4-метоксифенил)гексаноат (47)



К раствору альдоля **39а** (1 экв., 0.5 ммоль, 140 мг) в 5 мл свежеперегнанного THF добавили NaBH(OAc)₃ (4 экв., 2 ммоль., 424 мг) и AcOH (3 экв., 1.5 ммоль, 90 мг, 86 мкл). Полученную смесь выдержали при постоянном перемешивании при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого смесь разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 126 мг чистого диола **47**, выход – 89%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.45 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.30 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 6.85 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C<u>H</u>_{Ar}), 4.57 (д, J = 6.5 Гц, 1H, EtO₂C-C<u>H</u>OH), 4.17 – 4.02 (м, 3ч, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>(OH)Et), 3.80 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 2.96 (дд, J = 6.5, 3.1 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 1.41 – 1.25 (м, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 0.92 (т, J = 7.4 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 174.5 (1C, <u>C</u>=O), 158.8 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 131.0 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 129.4 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 113.6 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 74.0 и 72.9 (2C, EtO₂C-<u>C</u>HOH и <u>C</u>H(OH)Et), 61.5 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.2 (1C, <u>C</u>H₃O), 52.6 (1C, <u>C</u>HAr), 28.0 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 10.4 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр** высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₂₃O₅]⁺ 283.1540, найдено 283.1537.

Этил-(4S*,5S*,6R)-6-этил-5-(4-метоксифенил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-карбоксилат (48)



К раствору диола **47** (1 экв., 0.085 ммоль, 24 мг) в 1 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при -25 °С добавили 2-метоксипропен (2 экв., 0.17 ммоль, 12 мг, 16 мкл) и раствор моногидрата TsOH (5 mol %, 4 µmol, 1 мг) в 50 мкл THF. Реакционную смесь выдержали при данной температуре в течение 3 часов. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 20 мг

чистого ацеталя **48**, выход – 74%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.59 (PE/EA 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, NOESY) δ 7.32 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.86 (д, J = 8.7 Гц, 1H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.44 (д, J = 7.7 Гц, 1H, C<u>H</u>(O)CO₂Et), 4.28 – 4.11 (м, 2H, CH₃CH₂O), 4.13 – 4.00 (м, 1H C<u>H</u>(O)Et), 3.82 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.23 (дд, J = 7.7, 5.0 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 1.57 (с, 3H, C<u>H</u>₃a), 1.50 (с, 3ч, C<u>H</u>₃b), 1.21 (т, J = 7.1 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.29 – 1.07 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂), 0.83 (т, J = 7.3 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 171.7 (1C, C=O), 158.7 (1C, C_{Ar}), 131.5 (1C, C_{Ar}), 130.5 (2C, CH_{Ar}), 113.7 (2C, CH_{Ar}), 101.7 (1C, <u>C</u>Me₂), 75.0 (1C, <u>C</u>H(O)CO₂Et), 71.7 (1C, <u>C</u>H(O)Et), 61.2 (1C, CH₃CH₂O), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 48.3 (1C, <u>C</u>HAr), 25.21 (1C, CH₃<u>C</u>H₂), 25.15 и 24.0 (2C, C<u>Me₂</u>), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O), 10.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂) м.д. **Характеристичные NOESY корреляции**: C<u>H</u>₃a/C<u>H</u>(O)Eт, C<u>H</u>₃b/C<u>H</u>(O)Eт, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}/C<u>H</u>(O)Eт, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}/C<u>H</u>Ar. **Масс-спектр высокого разрешения**: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₈H₂₇O₅⁺ 340.2118; найдено 340.2106.

(3S*,4R*,5R*)-5-Этил-3-гидрокси-4-(4-метоксифенил)дигидрофуран-2(3ч)-он (49)



К раствору диола **47** (1 экв., 0.1 ммоль, 28 мг) в 0.5 мл хлороформа при комнатной температуре добавили моногидрат TsOH (0.1 экв., 0.01 ммоль, 2 мг). Реакционную смесь выдержали при данной температуре в течение 24 часов. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 20 мг чистого лактона **49**, выход –

83%. Бесцветное масло. R_f = 0.28 (PE/EA 1:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY) δ 7.02 (д, J = 8.7 Гц, 2Н, C<u>H</u>_{Ar}), 6.86 (д, J = 8.7 Гц, 2Н, C<u>H</u>_{Ar}), 4.78 (д, J = 7.9 Гц, 1Н, C<u>H</u>OH), 4.51 (dдд, J = 8.1, 6.2, 4.8 Гц, 1Н, C<u>H</u>O), 3.80 – 3.74 (м, 1Н, C<u>H</u>Ar), 3.78 (c, 3ч, C<u>H</u>₃O), 2.62 (уш c, 1Н, CHO<u>H</u>), 1.67 – 1.46 (м, 1Н, C<u>H</u>₂CH₃), 1.43 – 1.26 (м, 1Н, C<u>H</u>₂CH₃), 0.89 (т, J = 7.4 Гц, 3ч, CH₂C<u>H</u>₃) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 177.4 (1C, <u>C</u>=O), 159.4 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 130.6 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 124.2 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 114.5 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 82.2 (1C, <u>C</u>HOH), 71.2 (1C, <u>C</u>HO), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 50.3 (1C, <u>C</u>HAr), 24.0 (1C, <u>C</u>H₂CH₃), 9.7 (1C, CH₂<u>C</u>H₃) м.д. **Характеристичные NOESY корреляции**: C<u>H</u>OH/C<u>H</u>O, C<u>H</u>O/C<u>H</u>Ar, C<u>H</u>OH/C<u>H</u>Ar, C<u>H</u>₂CH₃/C<u>H</u>_{Ar}. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C_{13ч17}O₄]⁺ 237.1121, найдено 237.1128.

(2S*,3S*,4R*)-3-(4-Метоксифенил)гексан-1,2,4-триол (50)



Стадия 1. К раствору альдоля **39а** (1 экв., 0.4 ммоль, 112 мг) в 4 мл свежеперегнанного THF добавили NaBH(OAc)₃ (4 экв., 1.6 ммоль., 340 мг) и AcOH (3 экв., 1.2 ммоль, 72 мг, 69 мкл). Полученную смесь выдержали при постоянном перемешивании при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого

⁵ Он смесь разбавили 25 мл этилацетата и промыли 25 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой промыли 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт **47** использовали без очистки на следующем этапе.

Стадия 2. К суспензии LiAlH₄ (2 экв., 0.8 ммоль, 30 мг) в 2 мл свежеперегнанного THF в токе аргона при 0 °С добавили раствор сырого продукта **47** с предыдущей стадии в 2 мл свежеперегнанного THF. Реакционную смесь выдержали при данной температуре при постоянном перемешивании в течение 3 часов. После этого к реакционной смеси добавили 1 мл воды. Полученный раствор разбавили 20 мл этилацетата и промыли 20 мл 1М раствора соляной кислоты. Водный слой промыли 20 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 75 мг чистого триола **50** в виде единственного диастереомера, выход – 78%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.26 (PE/EA 1:3).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.16 (д, J = 8.7 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 6.80 (д, J = 8.7 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 4.54 (уш д, J = 5.2 Гц, 1H, O<u>H</u>), 4.36 (д, J = 4.7 Гц, 1H, O<u>H</u>), 4.27 (уш т, J = 5.6 Гц, 1H, O<u>H</u>), 4.05 – 3.94 и 3.93 – 3.82 (2м, 2H, 2C<u>H</u>OH), 3.72 (с, 3ч, C<u>H</u>₃O), 3.20 – 3.07 (м, 1H, C<u>H</u>₂OH), 3.07 – 2.93 (м, 1H, C<u>H</u>₂OH), 2.45 (дд, J = 9.7, 2.5 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 1.10 – 0.95 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂), 0.79 (т, J = 7.4 Гц, 3ч, C<u>H</u>₃CH₂) м.д. ¹³С ЯМР (76 МГц, ДМСО-d₆, HSQC) δ 157.9 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 132.3 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 131.1 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 113.5 (2C, <u>C</u>H_{Ar}), 72.7 и 70.5 (2C, <u>C</u>HOH), 65.1 (1C, <u>C</u>H₂OH), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 51.9 (1C, <u>C</u>HAr), 28.4 (1C, CH₃<u>C</u>H₂), 11.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения** *m/z***: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₂₁O₄⁺ 258.1700; найдено, 258.1709.**

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

4.6.1 Синтез гидроксикетонов 54, 56 и 58

Общая методика №12 (ОМ-12)

Стадия 1 ([4+1]-аннелирование). К раствору нитроалкена 11 (1 экв., 1 ммоль) в 1 мл хлористого метилена при комнатной температуре добавили раствор сульфониевого илида 2 (1.2 экв., 1.2 ммолей, 178 мг) в 1 мл хлористого метилена. Полученный раствор выдержали при данной температуре 24 часа. После этого растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой изоксазолин N-оксид 23 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2 (С-Н функционализация). К раствору сырого продукта 23 в 2 мл свежеперегнанного ацетонитрила в токе аргона при -15 °C добавили Et₃N (3 экв., 3 ммоль, 303 мг) и ацилхлорид (2 экв., 2 ммоль). Реакционную смесь медленно отогрели до комнатной температуры и выдержали при постоянном перемешивании в течение 72 часов. Затем смесь разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл 0.25M раствора NaHSO₄. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой изоксазолин **53** использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

178

Стадия 3 (каталитическое гидрирование). К раствору сырого изоксазолина 53 в смеси 8 мл этанола и 2 мл воды в колбе Шленка добавили H₃BO₃ (2 экв., 2 ммолей, 124 мг) и взвесь никеля Ранея (примерно 100 мг, предварительно промытого 3 раза по 2 мл этанола). К горлу колбы Шленка через кран подсоединили шарик, заполненный водородом. Боковой отвод подсоединили к водоструйному насосу. При закрытом кране на шарик водорода и интенсивном перемешивании смеси колбу Шленка аккуратно вакуумировали при помощи водоструйного насоса до легкого вскипания. После этого открывали кран на шарик и заполняли колбу Шленка водородом. Повторяли данное действие дополнительные 3 раза. После этого реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого полученную смесь отделили от никеля Ранея. Твердый катализатор промыли 3 раза по 3 мл хлористого метилена. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксо-5-(пивалоилокси)пентаноат (54а)



_{OH} O _{OH}

(2S*,3R*)-Этил-3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)пентаноат (54b)

 Гидроксикетон **54b** был синтезирован по **OM-12**. 0.241 г из 1 ммоля нитроалкена **11b**, выход – 68%. Белый порошок. **Тпл** = 42 – 44 °C. **R**_f = 0.54 (PE/EA 2:1).

[±]_{OH} ^O ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (дд, J = 8.7, 5.3 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.05 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.62 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.55 – 4.49 (уш м, 1H, C<u>H</u>OH), 4.54 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.17 (д, J = 6.0 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.37 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.21 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 202.0 (1C, C=O кетон), 177.7 (1C, C=O Piv), 172.5 (1C, C=O CO₂Et), 162.8 (д, J = 247.8 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 131.1 (д, J = 8.2 Гц, 2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 129.4 (д, J = 3.2 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 116.1 (д, J = 21.6 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 72.5 (1C, <u>C</u>HOH), 67.6 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.8 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹F **ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -114.17 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₈H₂₄FO₆⁺: 355.1551 [M+H]⁺, найдено 355.1553.

(2S*,3R*)-Этил-3-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-оксо-5-

(пивалоилокси)пентаноат (54с)



Гидроксикетон **54с** был синтезирован по **OM-12**. 0.339 г из 1 ммоля нитроалкена **11с**, выход – 75%. Белый порошок. **Тпл** = 87 – 89 °C. **R**_f = 0.34 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.88 – 6.79 (м, 3H, <u>H</u>_{Ar}), 4.81 – 4.69 (м, 1H, OC<u>H</u> циклопентил), 4.67 – 4.49 (м, 3H, C<u>H</u>₂OPiv и C<u>H</u>OH), 4.15 – 4.05 (м, 3H, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.82 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.19 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.00 – 1.75 (м, 6H, C<u>H</u>₂ циклопентил), 1.68 – 1.49 (м, 2H, C<u>H</u>₂ циклопентил), 1.21 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.12 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 202.4 (1C, C=O кетон), 177.6 (1C, C=O Piv), 172.7 (1C, C=O CO₂Et), 150.2 и 148.0 (2C, 3и 4-<u>C</u>_{Ar}), 125.7 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 121.8, 115.9 и 112.2 (3C, 2-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 80.6 (1C, O<u>C</u>H циклопентил), 72.6 (1C, <u>C</u>HOH), 67.5 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.8 (1C, CH₃CH₂O), 58.4 (1C, C<u>H</u>Ar), 56.1 (1C, <u>C</u>H₃O), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 32.8 и 24.1 (4C, <u>C</u>H₂ циклопентил), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₄H₃₅O₈⁺: 451.2326 [M+H]⁺, найдено 451.2310.
(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)-3-(3,4,5-триметоксифенил)пентаноат (54d)



Гидроксикетон **54d** был синтезирован по **OM-12**. 0.367 г из 1 ммоля нитроалкена **11d**, выход – 86%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.20 (PE/EA 2:1).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 6.53 (c, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 4.61 (c, 2H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.51 ^{Piv} (д, J = 5.5 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.16 – 4.06 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>Ar), 3.84 (c, 6H,

2CH₃O), 3.82 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.08 (уш c, 1H, CHO<u>H</u>), 1.21 (c, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.13 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 202.2 (1C, C=O кетон), 177.6 (1C, C=O Piv), 172.6 (1C, C=O CO₂Et), 153.6, 138.2 и 129.0 (4C, 1-, 3-, 4- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 106.5 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 72.5 (1C, <u>C</u>HOH), 67.6 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.9 (1C, <u>C</u>H₃O), 58.8 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 56.3 (2C, 2CH₃O), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₃₁O₉]⁺: 427.1963, найдено 427.1954.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-4-оксо-5-(пивалоилокси)пентаноат (54e)



Гидроксикетон **54e** был синтезирован по **OM-12**. 0.281 г из 1 ммоля нитроалкена **11e**, выход – 77%. Белый порошок. **Тпл** = 63 – 65 °C. **R**_f = 0.42 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.21 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 6.94 – 6.80 (м, 3H, <u>H</u>_{Ar}), 4.66 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.57 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.57 (д, J = 5.9 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.17 (д, J = 5.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.11 (q, J = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.80 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.46 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.22 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.12 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 202.1 (1C, C=O кетон), 177.6 (1C, C=O Piv), 172.6 (1C, C=O CO₂Et), 160.0 и 134.9 (2C, 1- и 3-<u>C</u>_{Ar}), 130.0, 121.7, 115.0 и 113.9 (4C, 2-, 4-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 72.4 (1C, <u>C</u>HOH), 67.5 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.7 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.1 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₉H₂₇O₇]⁺: 367.1751, найдено 367.1746.

Этил-(2S,3R)-2-гидрокси-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-оксо-5-(пивалоилоокси)пентаноат (54f)



Гидроксикетон **54f** был синтезирован по **OM-12**. 0.288 г из 1 ммоля нитроалкена **11f**, выход – 74%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.63 (PE/EA 1:1). ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, COSY) δ 7.65 – 7.62 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.39 – 7.32 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.32 – 7.25 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.23 (с, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.25 – 7.13 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 4.71 (д, J = 13.5 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.64 (д, J = 13.5 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.59 – 4.54 (м, 2H, C<u>H</u>OH и C<u>H</u>Ar), 4.19 – 4.09 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.81 (с, 3H, N<u>Me</u>), 3.49 (д, J = 6.5 Hz, 1H, CHO<u>H</u>), 1.23 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.11 (т, J = 7.2 Hz, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д.¹³С **ЯМР** (76 МГц, CDCl₃, DEPT135, HSQC) δ 202.8 (1C, <u>C</u>=O кетон), 177.7 (1C, <u>C</u>=O Piv), 172.9 (1C, <u>C</u>O2Et), 136.9 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 128.8 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 127.4 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 122.3 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 119.9 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 118.4 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 109.6 (1C, <u>C</u>H_{Ar}), 106.5 (1C, <u>C</u>_{Ar}), 72.5 (1C, <u>C</u>HOH), 67.4 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 49.5 (1C, <u>C</u>HAr), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u>), 33.0 (1C, N<u>Me</u>), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 13.8 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₂₈NO₆]⁺: 390.1911, найдено 390.1912.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)-3-(п-толил)пентаноат (54g)



Гидроксикетон **54g** был синтезирован по **OM-12**. 0.239 г из 1 ммоля нитроалкена **11g,** выход – 68%. Белый порошок. **Тпл** = 57 – 60 °C. **R**_f = 0.55 (PE/EA 2:1).

 ÕH
 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.20 (д, J = 8.3 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.15 (д, J = 8.3

 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.62 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.54 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.52 (д, J = 5.9

 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.15 (д, J = 5.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.72 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>),

 2.33 (с, 3H, C<u>H</u>₃ Ar), 1.21 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃,

 DEPT) δ 202.4 (1C, C=O кетон), 177.7 (1C, C=O Piv), 172.6 (1C, C=O CO₂Et), 138.3 и 130.4 (2C, 1- и 4

 C_{Ar}), 129.8 и 129.3 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-C_{Ar}), 72.6 (1C, CHOH), 67.5 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.8 (1C, CH₃CH₂O), 58.5 (1C, C<u>H</u>_{Ar}), 38.7 (1C, (CH₃)₃C Piv), 27.2 (3C, CH₃ Piv), 21.2 (1C, CH₃ Ar), 13.9 (1C, CH₃CH₂O) м.д. Масс

 спектр высокого разрешения: рассчитано для C₁₉H₂₇O₆⁺: 351.1802 [M+H]⁺, найдено 351.1796.

Этил-(2S*,3R*)-3-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)пентаноат (54h)



Гидроксикетон **54h** был синтезирован по **OM-12**. 0.239 г из 1 ммоля нитроалкена **11h**, выход – 54%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.26 (PE/EA 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.36 (д, J = 8.9 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.30 (д, J = 8.9
 ⁷ Γц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.66 – 4.51 (м, 3H, C<u>H</u>₂OPiv и C<u>H</u>OH), 4.18 (д, J = 5.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.13 (кв, J = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.38 (д, J = 7.0 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 1.23

(c, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.14 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**С ЯМР** (76 МГц, CDCl₃, DEPT135) δ 201.8 (1C, <u>C</u>=O кетон), 177.7 (1C, <u>C</u>=O Piv), 172.4 (1C, <u>C</u>O₂Et), 134.6 и 132.1 (2C, 1- и 4-<u>C</u>_{Ar}), 130.8 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 129.3 (2C, 3- and 5-<u>C</u>_{Ar}), 72.4 (1C, <u>C</u>HOH), 67.6 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.9 (1C, <u>C</u>HAr), 38.7 (1С, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3С, <u>C</u>H₃ Piv), 13.9 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₄Cl³⁵O₆]⁺: 371.1256, найдено 371.1250.

(2S*,3R*)-Этил-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)-3-(о-толил)пентаноат (54i)



OMe

EtO₂C

Гидроксикетон **54i** был синтезирован по **ОМ-12**. 0.196 г из 1 ммоля нитроалкена **11i**, выход – 56%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.54 (PE/EA 2:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.31 – 7.25 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.23 – 7.20 (м, 3H, <u>H</u>_{Ar}), 4.65 – 4.34 (м, 4H, C<u>H</u>₂OPiv, C<u>H</u>OH и C<u>H</u>Ar), 4.10 (q, J = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O),

3.25 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.41 (с, 3H, C<u>H</u>₃ Ar), 1.21 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.09 (т, J = 7.2 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 202.5 (1С, C=O кетон), 177.7 (1С, C=O Piv), 172.7 (1С, C=O CO₂Et), 136.5 и 132.0 (2С, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}), 131.1, 129.2, 128.4 и 126.8 (4С, 3-, 4-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 71.8 (1С, <u>C</u>HOH), 67.5 (1С, C<u>H</u>₂OPiv), 61.9 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.0 (1С, <u>C</u>H_{Ar}), 38.7 (1С, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3С, <u>C</u>H₃ Piv), 20.0 (1С, <u>C</u>H₃ Ar), 13.9 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₉H₂₇O₆⁺: 351.1802 [M+H]⁺, найдено 351.1792.

(3R*,4S*)-5-Этокси-4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2,5-диоксопентил бензоат (54j)



¹Н яМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (д, J = 7.1 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Bz}), 7.57 (т, J = 7.4 Гц, 1H, 4-<u>H</u>_{Bz}), 7.43 (т, J = 7.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Bz}), 7.26 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.89 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 4.88 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OBz), 4.81 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OBz), 4.56 (д, J = 6.0 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.23 (д, J = 6.0 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.10 (q, J = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.80 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.27 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.12 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С яМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 202.6 (1C, C=O кетон), 172.7 (1C, C=O CO₂Et), 165.7 (1C, C=O Bz), 159.8 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 133.5 (1C, 4-<u>C</u>_{Bz}), 130.6, 130.0 и 128.5 (6C, 2- и 6-<u>C</u>_{An}, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Bz}), 129.2 и 125.3 (2C, 1-<u>C</u>_{An} и 1-<u>C</u>_{Bz}), 114.6 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 72.7 (1C, <u>C</u>HOH), 68.0 (1C, C<u>H</u>₂OBz), 61.8 (1C, CH₃CH₂O), 58.1 (1C, C<u>H</u>Ar), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₁H₂₃O7⁺: 387.1438 [M+H]⁺, найдено 387.1421.

Общая методика №13 (OM-13)

Стадия 1 (С-Н функционализация). К раствору изоксазолин N-оксида 27 или 28 в 2 мл свежеперегнанного ацетонитрила в токе аргона при -15 °С добавили Et₃N (З экв., З ммоль, ЗОЗ мг) и ацилхлорид (2 экв., 2 ммоль). Реакционную смесь медленно отогрели до комнатной температуры и выдержали при постоянном перемешивании в течение 72 часов. Затем смесь разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл 0.25М раствора NaHSO₄. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой изоксазолин **55** или **57** использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2 (каталитическое гидрирование). К раствору сырого изоксазолина 55 или 57 в смеси 8 мл этанола и 2 мл воды в колбе Шленка добавили H₃BO₃ (2 экв., 2 ммолей, 124 мг) и взвесь никеля Ранея (примерно 100 мг, предварительно промытого 3 раза по 2 мл этанола). К горлу колбы Шленка через кран подсоединили шарик, заполненный водородом. Боковой отвод подсоединили к водоструйному насосу. При закрытом кране на шарик водорода и интенсивном перемешивании смеси колбу Шленка аккуратно вакуумировали при помощи водоструйного насоса до легкого вскипания. После этого открывали кран на шарик и заполняли колбу Шленка водородом. Повторяли данное действие дополнительные 3 раза. После этого реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого полученную смесь отделили от никеля Ранея. Твердый катализатор промыли 3 раза по 3 мл хлористого метилена. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии.

Ph Этил-(2S*,3R*)-2-гидрокси-4-оксо-3-фенетил-5-(пивалоилокси)пентаноат (56j) EtO2C ОРіч Гидроксикетон 56j был синтезирован по OM-13. 0.202 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида 27j, выход – 55%. Белый порошок. Тпл = 51 – 53 °C. R_f = 0.59 (PE/EA 2:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.26 – 7.18 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 4.72 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.64 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.34 (дд, J = 7.5, 5.2 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.30 – 4.20 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.32 (д, J = 7.5 Гц, 1H, CHO<u>H</u>), 3.02 (тд, J = 7.2, 5.2 Гц, 1H, C<u>H</u>CH₂CH₂Ph), 2.72 (т, J = 7.8 Гц, 2H, CHCH₂C<u>H</u>₂Ph), 2.22 – 1.94 (м, 2H, CHC<u>H</u>₂CH₂Ph), 1.32 – 1.27 (с и т, 12H, C<u>H</u>₃ Piv т C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (76 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 205.3 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 172.9 (1C, CO₂Et), 140.7 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 128.6 и 128.4 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ph}), 126.3 (1C, 4-<u>C</u>_{Ph}), 71.0 (1C, <u>C</u>HOH), 68.3 (1C,

<u>C</u>H₂OPiv), 62.1 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 50.8 (1C, <u>C</u>HCH₂CH₂Ph), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 33.2 (1C, CHCH₂<u>C</u>H₂Ph), 29.0 (1C, CH<u>C</u>H₂CH₂Ph), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 14.1 (1C, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₀H₂₈O₆Na⁺: 387.1778 [M+Na]⁺, найдено 387.1778.

Этил-(2S*,3R*)-2-гидрокси-3-(2-(пивалоилокси)ацетил)гексаноат (56k) EtO₂C _____ OPiv ОРiv Гидроксикетон 56k был синтезирован по OM-13. 0.205 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида 27k, выход – 68%. Белый порошок. Тпл = 32 – 34 °C. R_f =

0.50 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 4.72 (д, J = 17.1 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.64 (д, J = 17.0 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.29 – 4.17 (м, 3H, C<u>H</u>OH и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.20 (уш с, 1Н, CHO<u>H</u>), 2.97 (тд, J = 7.2, 4.9 Гц, 1Н, C<u>H</u>Pr), 1.81 – 1.55 (м, 2H, C<u>H</u>₂ Pr), 1.49 – 1.27 (м, 2H, C<u>H</u>₂ Pr), 1.27 (д, J = 7.2 Гц, 3H, <u>C</u>H₃CH₂O), 1.24 (с, 9H, C<u>H</u>₃ of Piv), 0.93 (т, J = 7.2 Гц, 3H, C<u>H</u>₃ Pr) м.д. ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 205.9 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 173.1 (1C, CO₂Et), 71.2 (1C, <u>C</u>HOH), 68.3 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 51.3 (1C, <u>C</u>HPr), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> of Piv), 29.8 (1C, <u>C</u>H₂ Pr), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 20.6 (1C, <u>C</u>H₂ Pr), 14.2 и 14.1 (2C, C<u>H</u>₃CH₂O и <u>C</u>H₃ Pr) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₅H₂₇O₆⁺: 303.1802 [M+H]⁺, найдено 303.1803.

Гидроксикетон **56** был синтезирован по **OM-13**. 0.106 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **27** , выход – 35%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.68 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.71 (д, J = 17.4 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.59 (д, J = 17.5 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.35 (уш с, 1Н, C<u>H</u>OH), 4.20 (кв, J = 7.2 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.38 (уш с, 1Н, CHO<u>H</u>), 2.68 (дд, J = 9.1, 4.0 Гц, 1H, C<u>H</u>iPr), 2.25 – 2.11 (м, 1Н, C<u>H</u> of iPr), 1.25 (т, J = 7.2 Гц, 3Н, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.21 (с, 9Н, C<u>H</u>₃ of Piv), 1.04 (д, J = 6.7 Гц, 3H, C<u>H</u>₃ of iPr), 1.01 (д, J = 6.7 Гц, 3H, C<u>H</u>₃ iPr) м.д. ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 206.8 (1C, C=O кетон), 177.6 (1C, C=O Piv), 173.2 (1C, CO₂Et), 70.5 (1C, <u>C</u>HOH), 69.4 (1C, C<u>H</u>₂OPiv), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.0 (1C, <u>C</u>HiPr), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> of Piv), 27.9 (1C, <u>C</u>H iPr), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 20.7 и 20.6 (2C, <u>C</u>H₃ iPr), 14.1 (1C, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₅H₂₇O₆⁺: 303.1802 [M+H]⁺, найдено 303.1801.

Этил-(2S*,3R*)-3-циклопропил-2-гидрокси-4-оксо-5-(пивалоилокси)пентаноат (56m)

ЕtO₂C Гидроксикетон **56m** был синтезирован по **OM-13**. 0.200 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **27m**, выход – 67%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.39 (PE/EA 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.87 (д, J = 18.0 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.80 (д, J = 18.0 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂OPiv), 4.33 (д, J = 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>OH), 4.22 (кв, J = 7.1 Гц, 2Н, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.15 (уш с, 1Н, CHO<u>H</u>), 2.08 (дд, J = 10.8, 4.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>Cyp), 1.28 – 1.11 (м, 13Н, C<u>H</u>₃CH₂O, C<u>H</u>₃ Piv и C<u>H</u> Cyp), 0.85 – 0.58 (м, 2Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.41 (дкв, J = 9.4, 4.8 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp), 0.30 (дкв, J = 9.7, 4.8 Гц, 1Н, C<u>H</u>₂ Cyp) м.д. ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 203.9 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 173.1 (1C, CO₂Et), 72.1 (1C, <u>C</u>HOH), 67.9 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.7 (1C, <u>C</u>HCyp), 38.7 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ of Piv), 14.1 (1C, C<u>H</u>₃CH₂O), 9.9 (1C, <u>C</u>H of Cyp), 5.5 и 4.9 (2C, <u>C</u>H₂ Cyp) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₅H₂₅O₆⁺: 301.1646 [M+H]⁺, найдено 301.1621.

(3R*,4S*)-4-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-оксо-4-фенилбутил пивалат (58а)



Гидроксикетон **58а** был синтезирован по **ОМ-13**. 0.219 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **28а**, выход – 59%. Белый порошок. **Тпл** = 86 – 88 °C. **R**_f = 0.27 (PE/EA 4:1).

[±]_{OH} ^{II} ^{II} **Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.20 – 7.17 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.09 – 7.06 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 6.89 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.70 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 5.20 (д, J = 9.4 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.74 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.62 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.94 (д, J = 9.4 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 3.72 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.14 (с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.25 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 204.6 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 159.2 (1C, 4-C_{An}), 140.8 (1C, 1-C_{Ph}), 130.1, 128.1 и 126.7 (6C, 2- и 6-C_{An}, 2-, 3-, 5- и 6-C_{Ph}), 127.7 (1C, 4-C_{Ph}), 125.9 (1C, 1-C_{An}), 114.2 (2C, 3- и 5-C_{An}), 76.1 (1C, CHOH), 68.0 (1C, CH₂OPiv), 62.3 (1C, CHAn), 55.2 (1C, CH₃O), 38.8 (1C, (CH₃)₃C Piv), 27.2 (3C, CH₃ Piv) м.д. **Масс-спектр** высокого разрешения: рассчитано для C₂₂H₂₆O₅Na⁺: 393.1672 [M+Na]⁺, найдено 393.1666.

(3R*,4S*)-4-Гидрокси-2-оксо-4-фенил-3-(3,4,5-триметоксифенил)бутил пивалат (58d)



Гидроксикетон **58d** был синтезирован по **OM-13**. 0.291 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **28d**, выход – 68%. Белый порошок. **Тпл** = 93 – 95 °C. **R**_f = 0.37 (PE/EA 4:1).

[±]_{OH} ^I_O ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.20 – 7.11 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.08 – 6.99 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 6.09 (с, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 5.16 (д, J = 7.7 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.74 (д, J = 18.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.68 (д, J = 18.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.85 (д, J = 9.5 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.75 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.65 (с, 6H, 2C<u>H</u>₃O), 3.10 (с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.25 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 204.4 (1C, C=O кетон), 177.7 (1C, C=O Piv), 153.2, 140.8, 137.7 и 129.2 (4C, 3-, 4- и 5-<u>C</u>_{Ar}, 1-<u>C</u>_{Ph}), 128.1 и 126.6 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ph}), 127.8 (1C, 4-<u>C</u>_{Ph}), 106.2 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 76.2 (1C, <u>C</u>HOH), 68.18(1C, <u>C</u>H₂OPiv), 63.3 (1C, <u>C</u>HAr), 60.9 и 56.1 (3C, 3<u>C</u>H₃O), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₄H₃₀O₇Na⁺: 453.1884 [M+Na]⁺, найдено 453.1878.

(3R*,4S*)-4-Гидрокси-2-оксо-4-фенил-3-(п-толил)бутил пивалат (58g)



Гидроксикетон **58g** был синтезирован по **OM-13**. 0.207 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **28g**, выход – 59%. Белый порошок. **Тпл** = 99 – 101 °C. **R**_f = 0.42 (PE/EA 4:1).

ÕH Ö ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.20 – 7.10 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.11 – 7.01 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 6.98
(д, J = 7.9 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.87 (д, J = 7.9 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 5.22 (д, J = 9.4 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.74 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.61 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.97 (д, J = 9.4 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.17 (с, 1H, CHO<u>H</u>), 2.24 (с, 3H, C<u>H</u>₃), 1.26 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 204.6 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 140.8, 137.6 и 130.8 (3C, 1- и 4-<u>C</u>_{Ar}, 1-<u>C</u>_{Ph}), 129.5, 128.9, 128.1 и 126.8 (8C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ph}, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 127.7 (1C, 4-<u>C</u>_{Ph}), 76.1 (1C, <u>C</u>HOH), 68.0 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 62.8 (1C, <u>C</u>HAr), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 21.1 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₂H₂₆O₄Na⁺: 377.1723 [M+Na]⁺, найдено 377.1716.

(3R*,4S*)-4-Гидрокси-2-оксо-4-фенил-3-(о-толил)бутил пивалат (58i)



Гидроксикетон **58i** был синтезирован по **OM-13**. 0.229 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **28i**, выход – 65%. Белый порошок. **Тпл** = 83 – 85 °C. **R**_f = 0.46 (PE/EA 4:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.30 – 7.08 (м, 6H, <u>H</u>_{Ph} и <u>H</u>_{Ar}), 7.07 – 6.93 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph} и <u>H</u>_{Ar}), 5.29 (д, J = 9.2 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.70 (д, J = 16.8 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.51 (д, J = 16.8 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.24 (д, J = 9.2 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.45 (с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.87 (с, 3H, C<u>H</u>₃), 1.28 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 204.8 (1C, C=O кетон), 177.8 (1C, C=O Piv), 140.3, 137.0 и 132.4 (3C, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}, 1-<u>C</u>_{Ph}), 130.9, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5 и 126.5 (9C, <u>C</u>_{Ph} и <u>C</u>_{Ar}), 76.0 (1C, <u>C</u>HOH), 67.7 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 59.0 (1C, <u>C</u>HAr), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 19.5 (1C, <u>C</u>H₃) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₂H₂₆O₄Na⁺: 377.1723 [M+Na]⁺, найдено 377.1715.

(3R*,4S*)-4-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-оксобутил пивалат (58j)



Гидроксикетон **58ј** был синтезирован по **ОМ-13**. 0.263 г из 1 ммоля изоксазолин N-оксида **28ј**, выход – 68%. Белый порошок. Тпл = 96 – 98 °C. **R**_f = 0.39 (PE/EA 3:1).

[±]_{OH} ^{II} ^IH ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.04 – 6.94 (м, 2H, H_{Ar}), 6.89 – 6.77 (м, 4H, <u>H</u>_{Ar} и <u>H</u>_{an}), 6.71 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 5.18 (д, J = 9.5 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.72 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 4.60 (д, J = 17.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.86 (д, J = 9.5 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 3.72 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.22 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>), 1.25 (с, 9H, C<u>H</u>₃ Piv) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ 204.7 (1C, C=O кетон), 177.9 (1C, C=O Piv), 162.2 (д, J = 245.6 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 159.3 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 136.6 (д, J = 3.1 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.1 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{An}), 128.3 (д, J = 8.1 Гц, 2C, 2- и 6-<u>C</u>_{Ar}), 125.7 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 114.9 (д, J = 21.4 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 114.4 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 75.4 (1C, <u>C</u>HOH), 67.9 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 62.6 (1C, <u>C</u>HAn), 55.2 (1C, <u>C</u>H₃O), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -114.67 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₂H₂₅FO₄Na⁺: 411.1578 [M+Na]⁺, найдено 411.1573.

4.6.2 Синтетические трансформации гидроксикетонов

(2S*,3S*,4S*)-Этил-2,4-дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-5-(пивалоилокси)пентаноат (59)

Метод А (NaBH(OAc)₃).



OMe

К раствору гидроксикетона **54a** (1 экв., 0.5 ммоль) в 5 мл ТНF при 0°С iv добавили NaBH(OAc)₃ (8 экв., 4 ммоль, 848 мг) и AcOH (6 экв., 3 ммолей, 180 мг). Реакционную смесь выдержали при данной температуре в течение 24

часов. Затем полученную раствор разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой

промыли 50 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 356 мг чистого диола **59**, выход – 97%.

Метод B (CatBH).

К раствору гидроксикетона **54a** (1 экв., 0.5 ммоль) в 2.5 мл свежеперегнанного THF в токе аргона при -10°C добавили 2.5 мл 1M раствора катехолборана (5 экв., 2.5 ммоль) в THF. Полученный раствор выдержали при данной температуре 15 минут и затем медленно отогрели до комнатной температуры. После этого смесь выдержали дополнительные 24 часа при данной температуре. После этого реакционную смесь загасили путем добавления 1 мл этанола и 1 мл насыщенного раствора Na-K тартрата. Полученный раствор выдержали в течение 30 минут при интенсивном перемешивании, затем разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, высушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 182 мг чистого диола **59**, выход – 99%.

Бесцветное масло. **R**_f = 0.54 (PE/EA 1:1). ¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.30 (д, J = 8.4 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.85 (д, J = 8.4 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.59 (т, J = 7.1 Гц, 1H, C<u>H(</u>OH)CO₂Et), 4.44 (tт, J = 6.3, 3.4 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.06 (q, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.94 – 3.86 (м, 2H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.80 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.48 – 3.37 (м, 1H, O<u>H</u>), 3.04 (дд, J = 7.1, 3.4 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 2.97 – 2.94 (м, 1H, O<u>H</u>), 1.20 (c, 9H, C<u>H</u>₃ Piv), 1.06 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 178.6 и 174.2 (2C, <u>C</u>=O), 159.1 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 130.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>_{An}), 128.3 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 113.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 73.3 (1C, <u>C</u>H(OH)CO₂Et), 69.4 (1C, <u>C</u>HOH), 66.8 (1C, CH₂OPiv), 61.6 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 50.9 (1C, <u>C</u>HAn), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 13.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₉H₂₈O₇Na⁺: 391.1727 [M+Na]⁺, найдено 391.1735.

(4S*,5S*,6S*)-Этил-5-(4-метоксифенил)-2,2-диметил-6-((пивалоилокси)метил)-1,3-диоксан-4карбоксилат (60)



К раствору триола **59** (1 экв., 0.4 ммоль, 147 мг) в 4 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при -25 °С добавили 2-метоксипропен (2 экв., 0.8 ммоль, 58 мг) и раствор моногидрата TsOH (0.05 экв., 0.02 ммоль, 3.8 мг) в 200 мкл свежеперегнанного THF. Реакционную смесь выдержали при данной температуре в течение 3 часов. Затем полученный раствор разбавили 25 мл этилацетата и промыли 25 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой промыли 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 25 мл насыщенного раствора NaCl и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 231 мг чистого ацеталя **60**, выход – 81%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.53 (PE/EA 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, COSY, NOESY) δ 7.29 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.82 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3и 5-<u>H</u>_{An}), 4.44 (д, J = 8.0 Гц, 1H, C<u>H</u>CO₂Et), 4.37 (dдд, J = 8.0, 5.3, 4.4 Гц, 1H, C<u>H</u>CH₂OPiv), 4.24 – 4.00 (м, 2H, CH₃CH₂O), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 3.76 – 3.63 (м, 2H, CH₂OPiv), 3.32 (дд, J = 8.0, 5.3 Гц, 1H, CHAn), 1.55 (с, 3H, CH₃), 1.46 (с, 3H, CH₃), 1.16 (с, 3H, CH₃CH₂O), 1.14 (с, 9H, (CH₃)₃C Piv) м.д. ¹³С ЯМР (75 MΓμ, CDCl₃, DEPT, HSQC, HMBC) δ 178.0 (1C, <u>C</u>=O Piv), 170.9 (1C, <u>C</u>=O CO₂Et), 159.0 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 130.1 (2C, 2-и 6-C_{An}), 129.8 (1C, 1-C_{An}), 113.9 (2C, 2-и 6-C_{An}), 101.9 (1C, CMe₂), 74.5 (1C, CHCO₂Et), 68.4 (1C, CHCH₂OPiv), 64.3 (1C, CH₂OPiv), 61.3 (1C, CH₃CH₂O), 55.2 (1C, CH₃O), 46.5 (1C, CHAn), 38.7 (1C, (CH₃)₃C Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv), 24.7 (1C, CH₃), 23.9 (1C, CH₃), 14.1 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O) м.д. Характеристичные NOE 6-<u>H</u>_{An}; C<u>H</u>CO₂Et/CH_{3a}; корреляции: CHCO₂Et/2-И CHAn/ CHCH₂OPiv; CHAn/CH₂OPiv; СНСН₂OPiv/CH₂OPiv; СНСН₂OPiv/CH_{3b}. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для С₂₂Н₃₂О₇Na⁺: 431.2040 [М+Na]⁺, найдено 431.2035.



(2S*,3R*,4S*)-4-(4-Фторфенил)-2,4-дигидрокси-3-(4-метоксифенил)бутил пивалат (61)



К раствору гидроксикетона **58j** (1 экв., 0.5 ммоль, 169 мг) в 5 мл ТНГ при 0°С добавили NaBH(OAc)₃ (8 экв., 4 ммоль, 848 мг) и AcOH (6 экв., 3 ммолей, 180 мг). Реакционную смесь выдержали при данной температуре в течение 24 часов. Затем полученную раствор разбавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный

слой промыли 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промыли 50 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель

упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 169 мг чистого триола **61**, выход – 87%.

Бесцветное масло. **R**_f = 0.59 (PE/EA 2:1).¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.17 – 7.03 (м, 4H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}, 2и 6-<u>H</u>_{An}), 6.87 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.71 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 5.11 (д, J = 8.8 Гц, 1H, C<u>H</u>(OH)Ar), 4.54 (dт, J = 7.7, 3.5 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 3.89 (дд, J = 11.5, 3.5 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.81 (дд, J = 11.5, 7.7 Гц, 1H, C<u>H</u>₂OPiv), 3.72 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 2.96 (с, 2H, 2O<u>H</u>), 2.89 (дд, J = 8.8, 3.5 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 1.16 (с, 9H, (CH₃)₃<u>C</u> Piv) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 179.0 (1C, <u>C</u>=O), 162.0 (д, J = 245.5 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 158.6 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 138.9 (д, J = 3.1 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.7 (2C, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 129.3 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 128.2 (д, J = 8.1 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 115.1 (д, J = 21.4 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 113.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 75.4 (1C, <u>C</u>H(OH)An), 69.7 (1C, <u>C</u>HOH), 67.8 (1C, <u>C</u>H₂OPiv), 55.2 (1C, <u>C</u>H₃O), 54.6 (1C, <u>C</u>HAn), 38.8 (1C, (CH₃)₃<u>C</u> Piv), 27.2 (3C, <u>C</u>H₃ Piv) м.д. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -114.97 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₂₂H₂₇FO4Na⁺: 413.1735 [M+Na]⁺, найдено 413.1733.

(3S*,4S*,5S*)-5-(4-Фторфенил)-4-(4-метоксифенил)тетрагидрофуран-3-ол (63)



Депротекция. К раствору триола **61** (1 экв., 0.31 ммоль, 120 мг) в 6 мл метанола при комнатной температуре добавили раствор NaOH (2 экв., 0.62 ммоль, 25 мг) в 0.7 мл воды. Полученный раствор выдержали при данной температуре при постоянном перемешивании в течение 24 часов. После этого смесь разбавили 25 мл этилацетата и промыли 25 мл воды. Водный

слой промыли 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили. Сырой продукт высушили в вакууме масляного насоса до постоянной массы, получив 95 мг продукта **62**, выход количественный.

Циклизация. К раствору незащищенного триола **62** (1 экв., 0.21 ммолей, 65 мг) в 2 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при 0°С добавили TsCl (1.1 экв., 0.23 ммоль, 44 мг), DMAP (0.2 экв., 0.04 ммоль, 5 мг) и Et₃N (1.2 экв., 0.25 ммоль, 25 мг). Полученный раствор выдержали при данной температуре в течение 30 минут, затем добавили вторую порцию Et₃N (1.2 экв., 0.25 ммоль, 25 мг) и медленно отогрели до комнатной температуры. При данной температуре раствор выдержали дополнительные 24 часа. Затем смесь разбавили 25 мл этилацетата и промыли 25 мл 0.25M раствора NaHSO₄. Водный слой промыли 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой остаток очистили путем колоночной хроматографии, получив 39 мг чистого тетрагидрофурана **63**, выход – 65%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.47 (PE/EA 1:1).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃, NOESY) δ 7.18 (дд, J = 8.5, 5.5 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.07 (д, J = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.97 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.86 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.80 (д, J = 9.2 Гц, 1H, C<u>H</u>(O)Ar), 4.56 (tд, J = 6.2, 4.7 Гц, 1H, C<u>H</u>OH), 4.26 (дд, J = 9.5, 6.2 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 4.05 (дд, J = 9.5, 4.7 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 3.79 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.02 (дд, J = 9.2, 6.2 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 2.22 (уш с, 1H, CHO<u>H</u>) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HSQC) δ 162.4 (д, J = 245.5 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 158.9 (1C, 4-<u>C</u>_{An}), 136.5 (д, J = 3.0 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.2 (2C, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 129.0 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 127.6 (д, J = 8.1 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 115.2 (д, J = 21.4 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 114.4 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{An}), 86.7 (1C, <u>C</u>H(O)Ar), 79.6 (1C, <u>C</u>HOH), 74.5 (1C, <u>C</u>H₂O), 62.9 (1C, <u>C</u>HAn), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O) м.д. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -114.83 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для C₁₇H₁₇FO₃Na⁺: 311.1054 [M+Na]⁺, найдено 311.1058. **Characteristic NOE correlations**: C<u>H</u>(O)Ar/2- и 6-<u>H</u>_{An}, C<u>H</u>(O)Ar/CH_{2α}O, C<u>H</u>An/2- и 6-<u>H</u>_{Ar}, C<u>H</u>An/CHO<u>H</u>, C<u>H</u>An/CH_{2β}O, C<u>H</u>OH/2- и 6-<u>H</u>_{An}, CHO<u>H</u>/CH_{2β}O, CH_{2α}O/2- и 6-<u>H</u>_{An}.



4.7 Тандем [4+1]-аннелирования нитроалкенов/С-Н функционализации и кросссочетания в синтезе полизамещенных изоксазолинов

4.7.1 Синтез (бромметил)изоксазолинов 67.

Общая методика №14 (ОМ-14)

Стадия 1. К раствору нитроалкена 11 (1 экв., 2 ммоль) в 2 мл хлористого метилена при комнатной температуре добавили раствор сульфониевого илида 2 (1.2 экв., 2.4 ммоль, 355 мг) в 2 мл хлористого метилена. Полученный раствор выдержали при данной температуре в течение 24 часов. Затем растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой изоксазолин N-оксид 23 использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. К раствору сырого изоксазолин N-оксида 23 (1 экв., 2 ммоль) в 4 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при -78 °С добавили Et₃N (2.2 экв., 4.4 ммоль, 444 мг, 612 мкл) и затем TMSBr (2 экв., 4 ммоль, 612 мг, 527 мкл). Полученный раствор медленно отогрели до 0 °С и выдержали при данной температуре в течение 24 часов. После этого к смеси добавили раствор ZnBr₂ (2 экв., 4 ммоль, 900 мг) в 15 мл свежеперегнанного THF. Полученный раствор выдержали дополнительные 24 часа при комнатной температуре. После этого смесь разбавили 40 мл этилацетата и промыли 40 мл 0.25М раствора NaHSO₄. Органический слой промыли 40 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии.

(4S*,5S*)-Этил-3-(бромметил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (67а)



Бромметилизоксазолин **67а** был синтезирован по **ОМ-14, мультиграммовый синтез**. 6.23 г из 22.7 ммолей нитроалкена **11а**, выход 82%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.49 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.14 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 6.91 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 4.93 (д, *J* = 5.8 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.79 (д, *J* = 5.8 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.29 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 4.21 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Br), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.67 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.1 (1C, <u>C</u>=O), 159.9 и 157.5 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 128.8 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 128.0 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 115.0 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 86. (1C, <u>C</u>H–O), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.0 (1C, <u>C</u>HAn), 55. (1C, O<u>C</u>H₃), 21.4 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₄H₁₇⁷⁹BrNO₄]⁺ 342.0335, найдено 342.0327.

(4S*,5S*)-Этил-3-(бромметил)-4-(4-фторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (67b)



Бромметилизоксазолин **67b** был синтезирован по **ОМ-14**. 550 мг из 2 ммолей нитроалкена **11b**, выход 84%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.61 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 7.23 – 7.17 (м, 2Н, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 7.13 – 7.04 (м, 2Н, 2- и 6-H_{Ar}), 4.94 (д, *J* = 5.7 Гц, 1Н, CH–O), 4.83 (д, *J* = 5.7 Гц, 1Н, CHAr), 4.29 (кв, *J* = 7.2

Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 4.22 (д, *J* = 11.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Br), 3.67 (д, *J* = 11.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 168.9 (1C, <u>C</u>=O), 162.9 (д, *J* = 248.4 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 157.2 (1C, <u>C</u>=N), 131.9 (д, *J* = 3.3 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 129.5 (д, *J* = 8.3 Гц, 2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 116.7 (д, *J* = 21.8 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 86.5 (1C, <u>C</u>H–O), 62.3 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 56.9 (1C, <u>C</u>HAr), 21.2 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹F **ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -113.42 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₃H₁₄⁷⁹BrFNO₃]⁺ 330.0136, найдено 330.0135.

(4S*,5S*)-Этил-3-(бромметил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-4,5-

дигидроизоксазол-5-карбоксилат (67с)



Бромметилизоксазолин 67с был синтезирован по ОМ-14. 690 мг из 2 ммолей нитроалкена 11с, выход 81%. Бесцветное масло. $R_f = 0.50$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.85 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.74 (дд, *J* = 8.2, 2.2 Гц, 1H, 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.68 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, 2-<u>H</u>_{Ar}), 4.96 (д, *J* = 5.9 Гц, 1H, C<u>H</u>−O), 4.75

(д, *J* = 5.9 Гц, 2H, C<u>H</u>Ar и C<u>H</u>–О циклопентана), 4.29 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 4.21 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Br), 3.83 (с, 3H, OC<u>H</u>₃), 3.69 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.98 – 1.74 (м, 6H, C<u>H</u>₂ циклопентана), 1.67 – 1.52 (м, 2H, C<u>H</u>₂ циклопентана), 1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169. (1C, <u>C</u>=O), 157.59 (1C, <u>C</u>=N), 150.4 и 148.6 (2C, 3- и 4-<u>C</u>H_{Ar}), 128.3 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 119. (1C, 5-<u>C</u>H_{Ar}), 113.8 и 112.6 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 86.4 (1C, <u>C</u>H–O), 80.6 (1C, <u>C</u>H–O циклопентана), 62.2 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.4 (1C, <u>C</u>HAr), 56.2 (1C, O<u>C</u>H₃), 32.8 (2C, <u>C</u>H₂ циклопентана), 24.1 (2C, <u>C</u>H₂ циклопентана), 21.4 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₉H₂₅⁷⁹BrNO₅]⁺ 426.0911, найдено 426.0904.

(4S*,5S*)-Этил-3-(бромметил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (67d)



Бромметилизоксазолин **67d** был синтезирован по **OM-14**. 626 мг из 2 ммолей нитроалкена **11d**, выход 78%. Белый порошок. **Тпл** = 79 – 82°С (Et₂O/пентан). **R**_f = 0.27 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.39 (с, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 4.99 (д, *J* = 5.6 Гц, 1H, C<u>H</u>– O), 4.76 (д, *J* = 5.6 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.34 – 4.20 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C*H*_{2a}Br), 3.85 (с, 6H, 2×OC<u>H</u>₃), 3.83 (с, 3H, OC<u>H</u>₃), 3.72 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.0 (1C, <u>C</u>=O), 157.3 (1C, <u>C</u>=N), 154.1 (2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 138.3 (1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 131.6 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 104.5 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 86.4 (1C, <u>C</u>H–O), 62.3 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.9 (1C, O<u>C</u>H₃), 57.9 (1C, <u>C</u>HAr), 56. (2C, 2×O<u>C</u>H₃), 21.4 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₁⁷⁹BrNO₆]⁺ 402.0547, найдено 402.0535.

(4S*,5S*)-Этил-4-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-3-(бромметил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (67j)



EtO₂C¹

Бромметилизоксазолин **67ј** был синтезирован по **ОМ-14**. 500 мг из 2 ммолей нитроалкена **11ј**, выход 56%. Белый порошок. Тпл = 44 – 47°С (Et₂O/пентан). **R**_f = 0.70 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (с, 1H, 4-<u>H</u>_{Ar}), 7.70 (с, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 5.03 – 4.98 (м, 2H, C<u>H</u>–O и C<u>H</u>Ar), 4.38 – 4.22 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>_{2a}Br), 3.70 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 168.2 (1C, <u>C</u>=O), 156.3 (1C, <u>C</u>=N), 138.7 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 133.2 (кв, *J* = 33.8 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>_{Ar}), 128.2 – 127.9 (м, 2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 122.9 (кв, *J* = 273.0 Гц, 2C, <u>C</u>F₃), 123.3 – 122.8 (м, 1C, 4-<u>C</u>H_{Ar}), 86.4 (1C, <u>C</u>H–O), 62.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 56.9 (1C, <u>C</u>HAr), 20.9 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -63.69 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₁₃⁷⁹BrF₆NO₃]⁺ 447.9978, найдено 447.9980.

(4S*,5S*)-Этил-3-(бромметил)-4-(2-бромфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (67k)

Бромметилизоксазолин **67k** был синтезирован по **OM-14, мультиграммовый Синтез.** 6.00 г из 20 ммолей нитроалкена **11k**, выход 77%. Белый порошок. **Тпл** = 53 – 55°C (Et₂O/пентан). **R**_f = 0.54 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.64 (дд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1Н, 3-<u>H</u>_{Ar}), 7.36 (tд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1Н, 5-<u>H</u>_{Ar}), 7.22 (tд, *J* = 7.7, 1.7 Гц, 1Н, 4-<u>H</u>_{Ar}), 7.12 (дд, *J* = 7.7, 1.7 Гц, 1Н, 6-<u>H</u>_{Ar}), 5.43 (д, *J* = 5.7 Гц, 1Н, C<u>H</u>–O), 4.95 (д, *J* = 5.7 Гц, 1Н, C<u>H</u>Ar), 4.40 – 4.20 (м, 3Н, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>_{2a}Br), 3.74 (д, *J* = 11.2 Гц, 1Н, C<u>H</u>_{2b}Br), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 168.6 (1C, <u>C</u>=O), 156.9 (1C, <u>C</u>=N), 133.8, 130.3, 128.8 и 124.1 (6C, <u>C</u>H_{Ar} и <u>C</u>_{Ar}), 86.3 (1C, <u>C</u>H–O), 62.3 (1C, CH₃CH₂O), 56.7 (1C, <u>C</u>HAr), 21.1 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₆H₂₁BrNO₆]⁺ 402.0547, найдено 402.0535.

Общая методика №15 (ОМ-15)

К раствору изоксазолин N-оксида **29** или **27j** (1 экв., 2 ммоль) в 4 мл свежеперегнанного хлористого метилена в токе аргона при -78 °C добавили Et₃N (2.2 экв., 4.4 ммоль, 444 мг, 612 мкл) и затем TMSBr (2 экв., 4 ммоль, 612 мг, 527 мкл). Полученный раствор медленно отогрели до 0 °C и выдержали при данной температуре в течение 24 часов. После этого к смеси добавили раствор ZnBr₂ (2 экв., 4 ммоль, 900 мг) в 15 мл свежеперегнанного THF. Полученный раствор выдержали дополнительные 24 часа при комнатной температуре. После этого смесь разбавили 40 мл этилацетата и промыли 40 мл 0.25М раствора NaHSO₄. Органический слой промыли 40 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии.

3-(бромметил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол (67I)



Ph

Бромметилизоксазолин **67I** был синтезирован по **OM-15**. 398 мг из 1.87 ммоля изоксазолин N-оксида **29**, выход 74%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.51$ (PE/EA - 3:1 v/v).

^O ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.14 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.90 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.74 (дд, *J* = 11.0, 8.2 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.59 (дд, *J* = 11.0, 7.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 4.36 (дд, *J* = 8.2, 7.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 4.22 (д, *J* = 10.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Br), 3.80 (с, 3H, OC<u>H</u>₃), 3.67 (д, *J* = 10.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 159.5 (1C, <u>C</u>=N), 157.9 (1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 129.4 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 128.8 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 114.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 77.8 (1C, <u>C</u>H₂O), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 52.9 (1C, <u>C</u>HAr), 22.4 (1C, <u>C</u>H₂Br) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₁H₁₃⁷⁹BrNO₂]⁺ 270.0124, найдено 270.0134.

Этил-(4S*,5S*)-3-(бромметил)-4-фенэтил-4,5-дигидроизоксазол-5-

EtO₂C¹¹ Бромметилизоксазолин **67m** был синтезирован по **OM-15**. 302 мг из 1.3 ммоля изоксазолин N-оксида **27j**, выход 68%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.54 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.37 – 7.19 (м, 5H, <u>H</u>_{Ph}), 4.84 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.33 – 4.22 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O and C<u>H</u>_{2a}Br), 4.00 (д, *J* = 11.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Br), 3.75 (ддд, *J* = 9.5, 6.0, 3.8 Гц, 1H, C<u>H</u>CH₂CH₂Ph), 2.85 – 2.66 (м, 2H, CHCH₂C<u>H</u>₂Ph), 2.15 (дддд, *J* = 13.7, 9.5, 7.0, 3.8 Гц, 1H, CHC<u>H</u>₂CH₂Ph), 1.90 (дтд, *J* = 13.7, 9.5, 6.2 Гц, 1H, CHC<u>H</u>₂CH₂Ph), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃): δ 169.6 (1C, <u>C</u>=O), 157.2 (1C, <u>C</u>=N), 140.0 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 128.7 и 128.4 (4C, <u>C</u>H_{Ph}), 126.6 (1C, 4-<u>C</u>H_{Ph}), 83.5 (1C, <u>C</u>H–O), 62.1 (1C, CH₃CH₂O), 51.7 (1C, <u>C</u>HCH₂CH₂Ph), 32.8 (1C, CHCH₂CH₂Ph), 32.1 (1C, CH<u>C</u>H₂CH₂Ph), 21.4 (1C, <u>C</u>H₂Br), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₅H₁₉⁷⁹BrNO₃]⁺ 340.0543, найдено 340.0541.

4.7.2 Синтез тризамещенных изоксазолинов 68

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (69а)



Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.34$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.11 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-H_{An}), 6.89 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-Н_{Ап}), 4.79 (д, J = 5.7 Гц, 1H, CH–O), 4.42 (д, J = 5.7 Гц, 1H, CHAn), 4.25 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.79 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 1.84 (с, 3H, C<u>H</u>₃), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 170.1 (1C, <u>C</u>=O), 159.6 и 157.4 (2C, <u>C</u>=N и 4-CAn), 129.0 (1C, 1-CAn), 128.8 (2C, 2-и 6-CHAn), 114.7 (2C, 3-и 5-CHAn), 85.2 (1C, CH-O), 61.9 (1C, СН₃<u>С</u>H₂O), 60.9 (1С, <u>С</u>HAn), 55.4 (1С, <u>С</u>H₃O), 14.2 (1С, <u>С</u>H₃CH₂O), 11.3 (1С, <u>С</u>H₃) м.д. Масс-спектр **высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₄H₁₈NO₄]⁺ 264.1230, найдено 264.1228.

Общая методика №16 (ОМ-16)

В колбу Шленка поместили бороновую кислоту (2 экв., 1 ммоль), K₂CO₃ (5 экв., 2.5 ммоль, 345 мг) и JohnPhos (10 мол. %, 0.05 ммоль, 15 мг). Колбу снабдили тефлоновым краном, отвакуумировали обратно заполнили аргоном. Затем к сухим веществам добавили И раствор бромметилизоксазолина 67 (1 экв., 0.5 ммоль) в 1.5 мл ТНГ (свежеперегнанный над Na/бензофенон кетилом), H₂O (5 экв., 2.5 ммоль, 45 мкл) и раствор Pd(OAc)₂ (5 мол. %, 0.025 ммоль, 5.6 мг) в 1.5 мл THF (свежеперегнанный над Na/бензофенон кетилом). Реакционную смесь выдержали при постоянном перемешивании при 60 °С в течение 24 часов. Затем полученную смесь соупарили с силикагелем на роторном испарителе и очистили путем колоночной хроматографии, получив чистый изоксазолин 68.

(4S*,5S*)-Этил-3-бензил-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68а)



Изоксазолин 68а был синтезирован по ОМ-16. 120 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина 67а, выход 71%. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.50 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H **ЯМР** (300 МГц, COSY, CDCl₃): δ 7.35 – 7.23 (м, 3H, H_{Ph}), 7.14 – 7.09 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.07 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.91 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.85 (д, J = 5.3 Гц, 1H, С<u>Н</u>–О), 4.32 – 4.13 (м, 3H, С<u>Н</u>Ап и СН₃С<u>Н</u>₂О), 3.86 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, С<u>Н</u>_{2b}Ph), 3.84 (с, 3H, С<u>Н</u>₃О) 3.22 (д, J = 15.1 Гц, 1Н, С<u>Н</u>_{2b}Ph), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3Н, С<u>Н</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC,

НМВС, CDCl₃) δ 169.9 (1С, <u>C</u>=O), 159.9 и 159.6 (2С, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 135.2 (1С, 1-<u>C</u>_{Ph}), 128.9 (4С, 2-, 3-, 5и 6-<u>C</u>_{Ph}), 128.8 (3С,1-, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 127.2 (1С, 4-<u>C</u>_{Ph}), 114.8 (2С, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 85.5 (1С, <u>C</u>H–O), 61.8 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.7 (1С, <u>C</u>HAn), 55.4 (1С, <u>C</u>H₃O), 31.8 (1С, *C*H₂Ph), 14.1 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₂NO₄]⁺ 340.1543, найдено 340.1539.

(4S*,5S*)-Этил-3-(4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68b)



Изоксазолин **68b** был синтезирован по **ОМ-16**. 144 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 78%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.41$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.04 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An1}), 6.99 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An2}), 6.88 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An1}), 6.81 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An2}), 4.81 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.25 – 4.15 (м, 3H, C<u>H</u>An и CH₃CH₂O), 3.81 и 3.79 и 3.74 (2c, 6H, 2×C<u>H</u>₃O), 3.79 (overlapped д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.14 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.9 (1C, <u>C</u>=O), 160.2, 159.6 и 158.8 (3C, <u>C</u>=N, 4-<u>C</u>_{An1} и 4-<u>C</u>_{An2}), 130.0 и 128.9 (4C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An1}, 3- и 5-<u>C</u>H_{An2}), 128.9 и 127.1 (2C, 4-<u>C</u>_{An1} и 4-<u>C</u>_{An2}), 114.7 и 114.2 (4C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An1}, 2- и 6-<u>C</u>H_{An2}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 61.8 (1C, CH₃CH₂O), 58.7 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 и 55.3 (2C, 2×<u>C</u>H₃O), 30.99 (1C, <u>C</u>H₂An), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₂₄NO₅]⁺ 370.1649, найдено 370.1643.

(4S*,5S*)-Этил-3-(3,4-диметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68с)



Изоксазолин **68с** был синтезирован по **ОМ-16**. 139 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67а**, выход 70%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.13$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7.03 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, 2- и 6-Н_{Ап}), 6.87 (д,

J = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 6.75 (д, J = 8.0 Гц, 1H, 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.61 – 6.58 (м, 2H, 2 и 5-<u>H</u>_{Ar}), 4.80 (д, J = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.23 – 4.12 (м, 3H, C<u>H</u>An и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.84, 3.81, 3.80 (3c, 9H, 2×C<u>H</u>₃O_{Ar} и C<u>H</u>₃O_{An}), 3.77 (д, J = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.13 (д, J = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.22 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.8 (1C, <u>C</u>=O), 160.0 и 159.5 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 149.1 и 148.1 (2C, 3- и 4-<u>C</u>_{Ar}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.8 и 127.5 (2C, 1-<u>C</u>_{Ar} и 1-<u>C</u>_{An}), 121.0 (1C, 6-<u>C</u>_{Ar}), 114.7 (2C, 3- и 5-

<u>C</u>H_{An}), 111.8 и 111.3 (2С, 2- и 5-<u>C</u>_{An}), 85.3 (1С, <u>C</u>H–O), 61.8 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.6 (1С, <u>C</u>HAn), 55.9, 55.8 и 55.3 (3С, 2×<u>C</u>H₃O_{Ar} и <u>C</u>H₃O_{An}), 31.3 (1С, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₆NO₆]⁺ 400.1755, найдено 400.1756.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-метоксифенил)-3-(3-метилбензил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68d)



Изоксазолин **68d** был синтезирован по **ОМ-16**. 115 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 65%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.44$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.16 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.05 (д, *J* = 8.6 Гц, 3H, <u>H</u>_{Ar}, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.90 – 6.86 (м, 4H, H_{Ar}, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.82 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.25 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.19 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.82 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.79 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.17 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 2.30 (с, 3H, C<u>H</u>₃), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.9 (1C, <u>C</u>=O), 160.0 и 159.6 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 138.4 и 135.0 (2C, 1- и 3-<u>C</u>_{Ar}), 129.7, 128.6, 127.9 и 125.9 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.9 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 114.7 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 61.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.7 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 21.4 (1C, <u>C</u>H₃), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₂₄NO₄]⁺ 354.1700, найдено 354.1700.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-метоксифенил)-3-(тиофен-3-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68е)



Изоксазолин **68e** был синтезирован по **ОМ-16**. 120 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 69%. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.50 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H **βMP** (300 MΓμ, CDCl₃): δ 7.28 (τ, *J* = 2.8 Γμ, 1H, 5-<u>H</u>_{HetAr}), 7.07 (*д*, *J* = 8.6 Γμ, 2H, 2- μ 6-<u>H</u>_{An}), 6.96 (*д*, *J* = 2.8 Γμ, 1H, 1-<u>H</u>_{HetAr}), 6.93 – 6.86 (*м*, 3H, 3- μ 5-H_{An} μ 4-<u>H</u>_{HetAr}), 4.84 (*д*, *J* = 5.3 Γμ, 1H, C<u>H</u>–O), 4.32 (*д*, *J* = 5.3 Γμ, 1H, C<u>H</u>An), 4.24 (κ B, *J* = 7.1 Γμ, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.83 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.78 (*д*, *J* = 15.5 Γμ, 1H, C<u>H</u>₂HetAr), 3.34 (*д*, *J* = 15.5 Γμ, 1H, C<u>H</u>₂HetAr), 1.28 (τ, *J* = 7.1 Γμ, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **βMP** (75 MΓμ, DEPT135, CDCl₃): δ 169.9 (1C, <u>C</u>=O), 159.6 μ 159.5 (2C, <u>C</u>=N μ 4-<u>C</u>_{An}), 135.2 (1C, 3-<u>C</u>_{HetAr}), 128.9 (2C, 2- μ 6-<u>C</u>H_{An}), 128.8 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 128.2, 126.2 μ 122.7 (3C, 2-, 4- μ 5-<u>C</u>H_{HetAr}), 114.8 (2C, 3- μ 5-<u>C</u>H_{An}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃CH₂O), 58.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 26.5 (1C,

<u>C</u>H₂HetAr), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₀NO₄S]⁺ 346.1108, найдено 346.1106.

(4S*,5S*)-Этил-3-([1,1'-бифенил]-4-метил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68f)



Изоксазолин **68f** был синтезирован по **OM-16**. 128 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 62%. Белый порошок. **Тпл** = 86 – 88°С (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.50 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.60 – 7.56 (м, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.52 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.45 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.39 – 7.31 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.17 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.08 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.90 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.86 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.32 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.87 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.81 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.28 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.9 (1C, <u>C</u>=O), 159.8 и 159.6 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 140.7, 140.1 и 134.2 (3C, 1-, 4- и 1`-<u>C</u>_{BiPh}), 129.4, 128.9, 128.8, 127.5, 127.0 (10C, <u>C</u>H_{BiPh}, 2- и 5-<u>C</u>H_{An}), 128.8 (1C, 1-C_{An}), 127.4 (1C, 4`-<u>C</u>_{BiPh}), 114.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.5 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₆H₂₆NO₄]⁺ 416.1856, найдено 416.1845.

(4S*,5S*)-Этил-3-(4-хлорбензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68g)



Изоксазолин **68g** был синтезирован по **ОМ-16**. 104 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 56%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.50$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.31 – 7.23 (м, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.07 – 7.01 (м, 4H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.90 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.85 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.29 – 4.17 (м, 3H, C<u>H</u>An и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.84 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.78 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.24 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.8 (1C, <u>C</u>=O), 159.7 и 159.4 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 133.7 и 133.2 (2C, 1- и 4-<u>C</u>_{Ar}), 130.3 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.9 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 128.6 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 114.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.6 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃CH₂O), 58.7 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4

(1С, <u>C</u>H₃O), 31.4 (1С, <u>C</u>H₂Ar), 14.2 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₁ClNO₄]⁺ 374.1154, найдено 374.1153.

(4S*,5S*)-Этил-3-(2-(этоксикарбонил)бензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68h)



Изоксазолин **68h** был синтезирован по **OM-16**. 100 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 49%. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.38 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (дд, *J* = 7.8, 1.5 Гц, 1Н, <u>H</u>_{Ar}), 7.42 (tд, *J* = 7.5, 1.6 Гц, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.34 – 7.27 (м, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.20 (дд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.05 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2и 6-<u>H</u>_{An}), 6.86 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.81 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.39 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.25 (2кв, *J* = 7.1 Гц, 4H, 2×CH₃C<u>H</u>₂O), 4.06 – 3.91 (м, 2H, C<u>H</u>₂Ar), 3.82 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 1.35 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃) δ 170.0 и 167.0 (2C, 2×<u>C</u>=O), 160. и 159.52 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 136.8 и 130.1 (2C, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}), 132.1, 131.4, 130.9 и 127.2 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 129.0 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 114.6 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.4 (1C, <u>C</u>H–O), 61.8 и 61.1 (2C, 2×CH₃<u>C</u>H₂O), 59.7 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 30.4 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.3 и 14.2 (2C, 2×<u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₃H₂₆NO₆]⁺ 412.1755, найдено 412.1746.

(4S*,5S*)-Этил-3-(4-фторбензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68i)



Изоксазолин **68i** был синтезирован по **ОМ-16**. 87 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 49%. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.46 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H **βMP** (300 MΓц, CDCl₃) δ 7.07 – 6.92 (M, 6H, <u>H</u>_{Ar}, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.88 (д, *J* = 8.7 Γц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.82 (д, *J* = 5.4 Γц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.26 – 4.13 (M, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>Ar), 3.81 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.76 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.21 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.8 (1C, <u>C</u>=O), 162.0 (д, *J* = 245.5 Гц, 1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 159.7 и 159.7 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 130.8 (д, *J* = 3.2 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.5 (д, *J* = 8.0 Гц, 2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.6 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 115.6 (д, *J* = 21.5 Гц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 114.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.7 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.1 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1C,

<u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -115.52 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₁FNO₄]⁺ 358.1449, найдено 358.1441.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-метоксифенил)-3-(4-(трифторметил)бензил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68j)



Изоксазолин **68j** был синтезирован по **ОМ-16**. 65 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 32%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.53 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.53 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 7.02 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.87 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.84 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.27 – 4.16 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>An), 3.82 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.81 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.34 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HMBC, CDCl₃): δ 169.7 (1C, <u>C</u>=O), 159.7 и 159.0 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 139.3 – 139.3 (м, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 129.7 (1C, 4-<u>C</u>_{Ar}) 129.3 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.4 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 125.7 (кв, *J* = 3.8 Γц, 2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 123.9 (кв, *J* = 255.0 Гц, <u>C</u>F₃), 114.9 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.6 (1C, <u>C</u>H–O), 62.0 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.8 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -62.57 м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₂₁F₃NO₄]⁺ 408.1417, найдено 408.1413.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-метоксифенил)-3-(4-(трифторметокси)бензил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68k)



Изоксазолин **68k** был синтезирован по **ОМ-16**. 80 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67a**, выход 38%. Белый порошок. **Тпл** = 54 – 56 °C (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.48 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 7.11 (c, 4H, <u>H</u>_{Ar}), 7.02 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.87 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.83 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.26 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.80 (c, 3H, OC<u>H</u>₃), 3.77 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.28 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.8 (1C, <u>C</u>=O), 159.7 и 159.4 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 148.4 (1C, 4-<u>C</u>_{Ar}), 133.9 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.3 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 128.5 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 121.2 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 120.5 (кв, *J* = 257.2 Гц, 1C, O<u>C</u>F₃), 114.8 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.6 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.8 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.3 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.1 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -58.72 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₁H₂₁F₃NO₅]⁺ 424.1366, найдено 424.1366.

(4S*,5S*)-Этил-3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил)метил)-4-(4-метоксифенил)-4,5дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68l)



Изоксазолин **68I** был синтезирован по **ОМ-16**. 120 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67а**, выход 50%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.50 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.02 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.44 (дд, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H, <u>H</u>_{Ar}), 7.29 – 7.12 (м, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.04 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.80 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 6.36 (с, 1H, 3-<u>H</u>_{Ar}), 4.85 (д, *J* = 5.0 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.52 (д, *J* = 5.0 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.26 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 4.05 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ar), 3.91 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ar), 3.76 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 1.65 (с, 9H, OC(C<u>H</u>₃)), 1.30 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 170.0 (1C, <u>C</u>=O), 159.5 и 158.5 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 150.2 (1C, N-<u>C</u>=O), 136.7, 134.7 и 130.5 (3C, 2-, 3a- и 7a-<u>C</u>_{Ar}), 128.9 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 128.8 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 124.0, 122.8, 120.2 и 115.7 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 114.6 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 109.8 (1C, 3-<u>C</u>H_{Ar}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 84.4 (1C, O<u>C</u>(CH₃)₃), 61.9 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 59.5 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 28.2 (3C, OC(<u>C</u>H₃)₃), 27.0 (1C, <u>C</u>H₂Ar), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Macc-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₇H₃₁N₂O₆]⁺ 479.2177, найдено 479.2162.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4-фторфенил)-3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68m)



Изоксазолин **68m** был синтезирован по **OM-16**. 151 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67b**, выход 84%. Белый порошок. **Тпл** = 57 – 59°С (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.43 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹H **ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 7.13 – 7.00 (м, 4H, <u>H</u>_{Ar}), 6.97 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.80 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.81 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.28 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.78 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.77 (overlapped д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.15 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.7 (1C, <u>C</u>=O), 162.6 (д, *J* = 247.7 Гц, 1C, <u>C</u>_{Ar}-F), 159.9 и 158.9 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 132.7 (д, *J* = 3.1 Гц, 1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 129.9 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 129.6 (д, *J* = 8.2 Гц, 2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 126.8 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 116.4 (д, *J* = 21.7 Гц, 2С, 3- и 5-<u>C</u>H_Ar), 114.3 (2С, 3- и 5-<u>C</u>H_An), 85.4 (1С, <u>C</u>H–O), 62.0 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.5 (1С, <u>C</u>HAr), 55.3 (1С, <u>C</u>H₃O), 31.0 (1С, <u>C</u>H₂An), 14.1 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃) δ -114.31 м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₁FNO₄]⁺ 358.1449, найдено 358.1443.

(4S*,5S*)-Этил-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-3-(4-метоксибензил)-4,5дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68n)



Изоксазолин **68n** был синтезирован по **OM-16**. 170 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67c**, выход 75%. Бесцветное масло. $\mathbf{R}_f = 0.34$ (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.00 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.85 – 6.78 (м, 3H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}, 5-<u>H</u>_{Ar}), 6.65 (дд, *J* = 8.2, 2.1 Гц, 1H, 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.58 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H,

2-<u>H</u>_{Ar}), 4.83 (д, *J* = 5.5 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.73 – 4.68 (м, 1H, C<u>H</u>–O циклопентана), 4.24 – 4.15 (м, 3H, C<u>H</u>Ar и CH₃C<u>H</u>₂O), 3.84 и 3.78 (2c, 6H, 2×C<u>H</u>₃O), 3.77 (overlapped д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.17 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 1.94 – 1.77 (м, 6H, 3×C<u>H</u>₂ циклопентана), 1.65 – 1.58 (м, 2H, C<u>H</u>₂ циклопентана), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃): δ 169.9 (1C, <u>C</u>=O), 160.2 и 158.8 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 150.1 и 148.4 (2C, 3- и 4-<u>C</u>_{Ar}), 130.0 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 129.2 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 127.1 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 120.1 (1C, 5-<u>C</u>H_{Ar}), 114.2 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 114.0 (1C, 2-<u>C</u>H_{Ar}), 112.4 (1C, 6-<u>C</u>H_{Ar}), 85.5 (1C, <u>C</u>H–O), 80.5 (1C, <u>C</u>H–O циклопентана), 61.8 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 59.1 (1C, <u>C</u>HAr), 56.2 и 55.3 (2C, 2×<u>C</u>H₃O), 32.8 (2C, 2×CH₂ циклопентана), 31.0 (1C, <u>C</u>H₂An), 24.1 (2C, 2×<u>C</u>H₂ циклопентана), 14.2(1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₆H₃₂NO₆]⁺ 454.2224, найдено 454.2218.

(4S*,5S*)-Этил-3-(4-метоксибензил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68о)



Изоксазолин **680** был синтезирован по **ОМ-16**. 145 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67d**, выход 68%. Белый порошок. **Тпл** = 57 – 59°С (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.15 (PE/EA - 3:1 v/v).

^{EtO₂C⁺ O⁻ ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.00 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.80 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 6.27 (с, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 4.86 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.25 – 4.18 (м, 3H, CH₃C<u>H</u>₂O и C<u>H</u>Ar), 3.84, 3.81, 3,78 (3c, 9H, 3×C<u>H</u>₃O), 3.76 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.23 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H,}

С<u>H</u>_{2b}An), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, С<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, HSQC, HMBC, CDCl₃): δ 169.9 (1С, <u>C</u>=O), 159.9 и 158.8 (1С, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 153.9 (2С, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 137.9 (1С, 4-<u>C</u>_{Ar}), 132.4 (1С, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.0 (2С, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 127.1 (1С, 1-<u>C</u>_{An}), 114.2 (2С, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 104.6 (2С, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 85.3 (1С, <u>C</u>H– O), 62.0 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 60.9, 56.3 и 55.3 (4С, 3×<u>C</u>H₃O_{Ar} и <u>C</u>H₃O_{An}), 59.7 (1С, <u>C</u>HAr), 31.1 (1С, <u>C</u>H₂An), 14.2 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₃H₂₈NO₇]⁺ 430.1860, найдено 430.1850.

(4S*,5S*)-Этил-4-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68р-транс)



Изоксазолин **68р-транс** был синтезирован по **ОМ-16**. 124 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67ј**, выход 52%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.49 (PE/EA - 3:1 v/v).

^{EtO₂C^{···} O^{···} ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (c, 1H, 4-<u>H</u>_{Ar}), 7.48 (c, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.90 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2- и 6-H_{An}), 6.73 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.86 (д, J = 4.9 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.48 (д, J = 4.9 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.25 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.76 (c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.74 (overlapped д, J = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.33 (д, J = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 169.0 (1C, <u>C</u>=O), 159.1 и 159. (2C, 4-<u>C</u>_{An} и <u>C</u>=N), 139.58 (1C, 1-<u>C</u>_{Ar}), 130.0 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.0 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 126.1 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 122.3 (1C, br, 4-<u>C</u>_{Ar}), 114.4 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.2 (1C, <u>C</u>H–O), 62.4 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 58.7 (1C, <u>C</u>HAr), 55.3 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.6 (1C, <u>C</u>H₂An), 14.2 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ – 63.75 м.д. Характеристичные 2D NOESY корреляции: 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}/C<u>H</u>– O. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₀F₆NO₄]⁺ 476.1291, найдено 476.1290.}

(4S*,5R*)-4-(3,5-Бис(трифторметил)фенил)-3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидроизоксазол-5карбоксилат (68р-цис)



Изоксазолин **68р-сіs** был синтезирован по **ОМ-16**. 37 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67***j*, выход 16%. Бесцветное масло. \mathbf{R}_f = 0.33 (PE/EA - 3:1 v/v).

^{LETO}₂C⁻ O⁻¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (c, 1H, 4-<u>H</u>_{Ar}), 7.47 (c, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.91 (д, J = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{Ar}), 6.74 (д, J = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{Ar}), 5.23 (д, J = 10.8 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.47 (д, J = 10.8 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 3.83 – 3.74 (м, 6H, CH₃C<u>H</u>₂O, CH₃O и C<u>H</u>_{2a}An), 3.29 (д, J = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃): δ 166.8 (1С, <u>C</u>=O), 159.5 и 159.1 (2С, 4-<u>C</u>_{An} и <u>C</u>=N), 136.3 (1С, 1-<u>C</u>_{Ar}), 132.3 (кв, *J* = 33.49 Гц, 2С, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ar}), 130.0 (2С, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 129.1 (2С, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ar}), 126.2 (1С, 1-<u>C</u>_{An}), 123.0 (2С, кв, *J* = 271.6 Гц, 2×<u>C</u>F₃), 122.4 (1С, м, 4-<u>C</u>H_{Ar}), 114.4 (2С, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 83.0 (1С, <u>C</u>H–O), 61.7 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 57.8 (1С, <u>C</u>HAr), 55.4 (1С, <u>C</u>H₃O), 32.1 (1С, <u>C</u>H₂An), 13.5 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ – 63.76 м.д. Характеристичные 2D NOESY корреляции: C<u>H</u>Ar/C<u>H</u>–O. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₀F₆NO₄]⁺ 476.1291, найдено 476.1290.

(4S*,5S*)-Этил-4-(2-бромфенил)-3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68q)



Изоксазолин **68q** был синтезирован по **OM-16**. 106 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67k**, выход 51%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.43 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, 320К, CDCl₃): δ 7.57 (д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, <u>H</u>_{Ar}), 7.31 (т, *J* = 7.5 Гц, 1Н, <u>H</u>_{Ar}), 7.19 – 7.12 (м, 2Н, <u>H</u>_{Ar}), 7.00 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.78 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.98 (д, *J* = 5.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>Ar), 4.79 (д, *J* = 5.3 Гц, 1Н, C<u>H</u>–O), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.77 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.78 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.24 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, HMBC, CDCl₃): δ 169.3 (1C, <u>C</u>=O), 159.6 и 158.9 (2C, 4-<u>C</u>_{An} и <u>C</u>=N), 133.4, 129.8 и 128.7 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 130.1 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 126.9 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 124.1 и 116.2 (2C, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}), 114.3 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 85.3 (1C, <u>C</u>H–O), 61.9 (1C, CH₃CH₂O), 58.5 (1C, <u>C</u>HAr), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 31.4 (1C, <u>C</u>H₂An), 14.18 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₁⁷⁹BrNO₄]⁺ 418.0648, найдено 418.0642.

(4S*,5S*)-Этил-4-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)-3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68r)



Изоксазолин **68r** был синтезирован по модифицированной **OM-16**: 3 экв. AnB(OH)₂ и 48ч нагрева. 137 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67k**, выход 62%. Белый порошок. **Тпл** = 87 – 89°С (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.36 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹**Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 7.46 – 7.30 (м, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 7.29 – 7.22 (м, 2H, <u>H</u>_{Ar}), 6.96 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, 2и 6-<u>H</u>_{An}), 6.85 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.80 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 6.71 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3и 5-<u>H</u>_{An}), 4.85 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, CH–O), 4.60 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, C<u>H</u>Ar), 4.20 – 3.98 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.83, 3.78 (2c, 6H, 2×C<u>H</u>₃O), 3.75 (д, *J* = 15.4 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.14 (д, *J* = 15.4 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 1.12 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, HMBC, CDCl₃): δ 169.6 (1C, <u>C</u>=O), 160.5, 158.9 и 158.6 (3C, <u>C</u>=N и 2×4-<u>C</u>_{An}), 141.8, 134.6 и 132.3 (3C, 1- и 2-<u>C</u>_{Ar}, 1-<u>C</u>_{An}), 130.6 и 129.8 (4C, 2×2- и 2×6-<u>C</u>H_{An}), 128.6, 128.0 и 127.6 (4C, <u>C</u>H_{Ar}), 127.0 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 114.1 и 113.6 (4C, 2×3- и 2×5-<u>C</u>H_{An}), 85.9 (1C, <u>C</u>H–O), 61.6 (1C, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.8 и 55.3 (2C, 2×<u>C</u>H₃O), 31.0 (1C, <u>C</u>H₂An), 14.0 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₇H₂₈NO₅]⁺ 446.1961, найдено 446.1950.

3-(4-Метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидрооксазол (68s)



Изоксазолин **68s** был синтезирован по **ОМ-16**. 143 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67l**, выход 97%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.50 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.05 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>C</u>H_{An1}), 7.01 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 2- и 6-<u>C</u>H_{An2}), 6.88 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>C</u>H_{An1}), 6.82 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-<u>C</u>H_{An2}), 4.55 (дд, *J* = 10.7, 8.3 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 4.23 (дд, *J* = 8.3, 7.0 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.06 (дд, *J* = 10.7, 7.0 Гц, 1H, C<u>H</u>₂O), 3.82 и 3.79 (2c, 6H, 2×C<u>H</u>₃O), 3.73 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.13 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An) м.д. ¹³C **ЯМР** (75 МГц, DEPT135, CDCl₃): δ 160.8 (1C, <u>C</u>=N), 159.2 и 158.7 (2C, 4-<u>C</u>_{An1} и 4-<u>C</u>_{An2}), 130.4 и 127.6 (2C, 1-<u>C</u>_{An1} и 1-<u>C</u>_{An2}), 130.1 и 129.0 (4C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An1}, 2- и 6-<u>C</u>H_{An2}), 114.6 и 114.2 (4C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An1}, 3- и 5-<u>C</u>H_{An2}), 76.8 (1C, <u>C</u>H₂O), 55.4, 55.3 и 54.7 (3C, 2×<u>C</u>H₃O и <u>C</u>HAr), 31.2 (1C, <u>C</u>H₂An) м.д. **Масс-спектр** высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₀NO₃]⁺ 298.1438, найдено 298.1444.

Этил-(4S*,5S*)-3-(4-метоксибензил)-4-фенетил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (68t)



Изоксазолин **68t** был синтезирован по **OM-16**. 164 мг из 0.5 ммолей бромметилизоксазолина **67m**, выход 90%. Белый порошок. **Тпл** = 50 – 52°С (Et₂O/пентан 1:1 v/v). **R**_f = 0.45 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹**H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34 – 7.19 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.14 – 7.06 (м, 4H, <u>H</u>_{Ph}, 2- и 6-C<u>H</u>_{An}), 6.84 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3- и 5-C<u>H</u>_{An}), 4.74 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, C<u>H</u>–O), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.83 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}An), 3.81 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.43 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}An), 3.29 – 3.23 (м, 1H, C<u>H</u>CH₂CH₂), 2.74 – 2.64 (м, 2H, CHCH₂C<u>H</u>₂), 2.03 – 1.91 (м, 1H, CHC<u>H</u>₂CH₂), 1.87 – 1.75 (м, 1H, CH<u>CH</u>₂CH₂), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³**C ЯМР** (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃): δ 170.4 (1C, <u>C</u>=O), 159.9 и 158.8 (2C, <u>C</u>=N и 4-<u>C</u>_{An}), 140.3 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 129.8 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 128.6 и 128.4 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>H_{Ph}),

127.1 (1С, 1-<u>C</u>_{An}), 126.4 (1С, 4-<u>C</u>H_{Ph}), 114.3 (2С, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 82.2 (1С, <u>C</u>H–O), 61.7 (1С, CH₃<u>C</u>H₂O), 55.3 (1С, <u>C</u>H₃O), 53.1 (1С, <u>C</u>HCH₂CH₂), 32.7 (1С, CH<u>C</u>H₂CH₂), 32.0 (1С, CHCH₂<u>C</u>H₂), 31.3 (1С, <u>C</u>H₂An), 14.1 (1С, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₂H₂₆NO₄]⁺ 368.1856, найдено 368.1856.

4.7.3 Синтетические трансформации тризамещенных изоксазолинов 68

Этил-(2S*,3R*)-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-оксо-5-фенилпентаноат (39h)

Ап В колбе Шленка к раствору изоксазолина **67а** (1 экв., 0.15 ммоль, 50 мг) в смеси 1 мл этанола и 0.3 мл воды добавили H₃BO₃ (2 экв., 0.30 ммоль, 18 мг) и взвесь никеля Ранея (примерно 50 мг, предварительно промытого 3 раза

по 1 мл этанола) в 0.5 мл этанола. Горло колбы было снабжено краном и шариком с водородом. При закрытом кране и интенсивном перемешивании смеси колба была отвакуумирована и заполнена водородом. Данное действие было повторено 4 раза. После этого реакционная смесь гидрировалась при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем полученный раствор отделили от никеля Ранея. Твердый катализатор промыли 3 раза по 2 мл хлористого метилена. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 38 мг чистого гидроксикетона **39h**, выход – 76%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.24 (PE/EA - 3:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.34 – 7.25 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.18 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 7.05 (дд, *J* = 7.6, 1.8 Гц, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 6.91 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.50 (дд, *J* = 7.7, 6.1 Гц, 1H, C<u>H</u>–OH), 4.19 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 4.10 – 3.96 (м, 2H, CH₃C<u>H</u>₂O), 3.83 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.66 (с, 2H, C<u>H</u>₂Ph), 3.34 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH–O<u>H</u>), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C<u>H</u>₃CH₂O) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, HMBC, CDCl₃): δ 207.2 (1C, <u>C</u>=O), 172.8 (1C, <u>C</u>(O)OEt), 159.6 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 133.6 (1-<u>C</u>_{Ph}), 130.7 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 129.6 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{Ph}), 128.6 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{Ph}), 127.1 (1C, 4-<u>C</u>H_{Ph}), 126.1 (1-<u>C</u>_{An}), 114.5 (2C, 3- и 5- <u>C</u>H_{An}), 72.9 (1C, <u>C</u>H–OH), 61.5 (1C, CH₃CH₂O), 60.0 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 48.9 (1C, <u>C</u>H₂Ph), 13.9 (1C, <u>C</u>H₃CH₂O) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения**: рассчитано для [M+H]⁺ [C₂₀H₂₃NO₄]⁺ 343.1540, найдено 343.1531.

An K раствору изоксазолина **67а** (0.32 ммоль, 110 мг) в 3 мл МеОН добавили PtO₂ (40 мол. %, 0.13 ммоль, 30 мг). Виал поместили в стальной автоклав. Автоклав 3 раза продули водородом и смесь гидрировали при 70 °С при давлении водорода 70 атмосфер в течение 9 часов. Затем автоклав охладили до комнатной температуры, медленно спустили давление водорода. Раствор отделили от PtO₂. Твердый катализатор промыли 3 раза по 2 мл хлористого метилена. Растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 68 мг чистого пирролидинона **71** в виде смеси диастереомеров d.r. (4,5-*цис*/4,5-*транс*) = 1.2:1, выход – 68%.

(3S*,4S*,5R*)-5-Бензил-3-гидрокси-4-(4-метоксифенил)пирролидин-2-нон (71, главный изомер)

(3S*,4S*,5S*)-5-Бензил-3-гидрокси-4-(4-метоксифенил)пирролидин-2-нон (71, минорный изомер)

An → → Ph Бесцветное масло. R_f = 0.73 (MeOH/EA - 1:3 v/v). ¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, NOESY, CDCl₃): 6 7.33 – 7.12 (м, 6H, <u>H</u>_{Ph} и <u>H</u>_{An}), 7.02 – 7.00 (м, 1H, <u>H</u>_{Ph}), 6.90 – 6.84 (м, 2H, <u>H</u>_{An}), 4.29 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, C<u>H</u>–OH), 4.18 – 4.02 (м, 1H, C<u>H</u>CH₂Ph), 3.82 и 3.80 (2c, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.29 (дд, *J* = 7.3, 5.3 Гц, C<u>H</u>An), 2.98 (дд, *J* = 13.8, 4.6 Гц, 1H, CHC<u>H</u>₂Ph), 2.69 (дд, *J* = 13.8, 8.1 Гц, 1H, CHC<u>H</u>₂Ph) м.д. Характеристичные 2D NOESY корреляции: C<u>H</u>Ar/C<u>H</u>–OH, C<u>H</u>Ar/CHC<u>H</u>₂Ph.
¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, HMBC, CDCl₃, оба изомера): 6 177.6 (1C, N<u>C</u>=O, главный изомер), 159.0 и 158.9 (2C, 2×4-<u>C</u>_{An}), 137.4 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}, главный изомер), 137.1 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}, минорный изомер), 131.1, 130.1, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 126.9 и 126.8 (14C, 2×<u>C</u>H_{Ph}, 2×2- и 2×6-<u>C</u>H_{An}), 128.2 и 126.2 (2C, 2×1-<u>C</u>_{An}), 114.0 и 113.9 (4C, 2×3- и 2×5-<u>C</u>H_{An}), 72.1 (1C, <u>C</u>H–O, главный изомер), 56.2 (1C, <u>C</u>HCH₂Ph, главный изомер), 55.2 и 55.2 (2C, 2×<u>C</u>H₃O), 50.5 (1C, <u>C</u>HAn, минорный изомер), 50.0 (1C, <u>C</u>HAn, главный изомер), 40.7 (1C, CH<u>C</u>H₂Ph, минорный изомер), 37.7 (1C, CH<u>C</u>H₂Ph, главный изомер) м.д. Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₀NO₃]⁺ 298.1438, найдено 298.1445.

((4S*,5S*)-3-Бензил-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)метанол (72)

К раствору изоксазолина **67а** (50 мг, 0.15 ммоль, 1 экв.) в 300 мкл хлористого метилена добавили раствор NaBH₄ (14 мг, 0.37 ммоль, 2.5 экв.) и BnEt₃NCl (7 мг, 0.3 ммоль, 20 мол. %) в 150 мкл of H₂O. Получившуюся бифазную смесь

выдержали при интенсивном перемешивании при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого смеси разбавили 5 мл этилацетата и промыли 5 мл 1М раствора соляной кислоты. Водный слой промыли 2 раза по 5 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Далее растворитель упарили на роторном испарителе. Сырой продукт очистили путем колоночной хроматографии, получив 23 мг чистого продукта **72**, выход – 52%. Бесцветное масло. **R**_f = 0.50 (PE/EA - 1:1 v/v).

¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl₃): δ 7.33 – 7.24 (м, 3H, <u>H</u>_{Ph}), 7.12 – 7.07 (м, 2H, <u>H</u>_{Ph}), 7.05 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 2- и 6-<u>H</u>_{An}), 6.90 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3- и 5-<u>H</u>_{An}), 4.53 (ддд, *J* = 7.0, 4.7, 3.3 Гц, 1H, C<u>H</u>CH₂OH), 3.98 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H, C<u>H</u>An), 3.84 (с, 3H, C<u>H</u>₃O), 3.85 – 3.75 (уш м, CH₂O<u>H</u>), 3.81 – 3.71 (br м, 1H, C<u>H</u>_{2a}OH), 3.78 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2a}Ph), 3.63 – 3.51 (уш м, 1H, C<u>H</u>_{2b}OH), 3.22 (д, *J* = 15.0 Гц, 1H, C<u>H</u>_{2b}Ph) м.д. ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl₃): δ 160.9 и 159.3 (2C, <u>C</u>=N и 1-<u>C</u>_{An}), 135.4 (1C, 1-<u>C</u>_{Ph}), 129.7 (1C, 1-<u>C</u>_{An}), 129.2 (2C, 2- и 6-<u>C</u>H_{An}), 129.0 и 128.8 (4C, 2-, 3-, 5- и 6-<u>C</u>H_{Ph}), 127.1 (1C, 4-<u>C</u>H_{Ph}), 114.7 (2C, 3- и 5-<u>C</u>H_{An}), 89.0 (1C, <u>C</u>HCH₂OH), 63.0 (1C, <u>C</u>H₂OH), 56.0 (1C, <u>C</u>HAn), 55.4 (1C, <u>C</u>H₃O), 32.3 (1C, <u>C</u>H₂Ph) м.д. **Масс-спектр высокого разрешения:** рассчитано для [M+H]⁺ [C₁₈H₂₀NO₃]⁺ 298.1438, найдено 298.1434.

5. Выводы

1. Показано, что реакции [4+1]-аннелирования *N*,*O*-содержащих гетеродиенов (нитрозо и нитроалкенов) с сульфониевыми илидами открывают легкий путь к диастереоселективному 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 CH₂X фрагмент в 3-ем положении цикла (X – галоген или ацилоксигруппа). Синтетическая ценность полученных продуктов была продемонстрирована на примере реализации реакций кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре и восстановительного расщепления изоксазолинового цикла.

211

6. Список публикаций

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

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

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

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

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

6. <u>Ushakov P. Yu.</u> Synthesis of Isoxazolines from Nitroalkanes via a [4+1]-Annulation Strategy / <u>P.</u> <u>Yu. Ushakov</u>, E. A. Khatuntseva, A. A. Tabolin, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov // Adv. Synth. Catal. – 2019 – T. 2019, № 361 – C. 5322 – 5327.

7. Zhmurov P. A. A Novel Entry to 3,4,5-Trisubstituted 2-Pyrrolidones from Isoxazoline-N-oxides / Zhmurov P. A., <u>P. Yu. Ushakov</u>, R. A. Novikov, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe // Synlett – 2018 – T. 29, № 14 – C. 1871 – 1874.

8. Новый подход к изоксазолинам и их оксидам на основе реакций [4+1]-аннелирования: синтез и применение / <u>Ушаков П.Ю.</u>, 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 / <u>Ушаков П.Ю.</u>, 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 / <u>Ушаков П.Ю.</u>, 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 / <u>Ушаков П.Ю.</u>, 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 нитрозоалкенов / <u>Ушаков П.Ю.</u>, Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»*, Москва, 2020 г.

7. Список литературы

- Shaala L.A. Subereamolline A as a Potent Breast Cancer Migration, Invasion and Proliferation Inhibitor and Bioactive Dibrominated Alkaloids from the Red Sea Sponge Pseudoceratina arabica / L.A. Shaala, D.T.A. Youssef, M. Sulaiman, F.A. Behery, A.I. Foudah, K.A.E. Sayed // Mar. Drugs. – 2012 – T. 10, № 11 – C. 2492–2508.
- 2. Kaur K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review / K. Kaur, V. Kumar, A.K. Sharma, G.K. Gupta // Eur. J. Med. Chem. 2014 T. 77 C. 121–133.
- 3. Kumar G. 2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview / G. Kumar, R. Shankar // ChemMedChem. 2021 T. 16, № 3 C. 430–447.
- 4. Liu Y. Recent renewed interest in the classical Kukhtin-Ramirez adducts / Y. Liu, F. Sun, Z. He // Tetrahedron Lett. 2018 T. 59, № 47 C. 4136–4148.
- 5. Chen J.-R. Formal [4+1] Annulation Reactions in the Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems / J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao // Chem. Rev. 2015 T. 115, № 11 C. 5301–5365.
- 6. Zhu C. Ylide formal [4 + 1] annulation / C. Zhu, Y. Ding, L.-W. Ye // Org. Biomol. Chem. 2015 T. 13, № 9 C. 2530–2536.
- 7. Kruithof A. Synthesis of Heterocycles by Formal Cycloadditions of Isocyanides / A. Kruithof, E. Ruijter, R.V.A. Orru // Chem. Asian J. 2015 T. 10, № 3 C. 508–520.
- Kaur T. Isocyanide based [4+1] cycloaddition reactions: an indispensable tool in multi-component reactions (MCRs) / T. Kaur, P. Wadhwa, S. Bagchi, A. Sharma // Chem. Commun. 2016 T. 52, № 43 C. 6958–6976.
- 9. Zhang H. Recent Advances in Phosphine-Promoted (4 + 1) Annulation Reactions / H. Zhang, R. Zhou // Eur. J. Org. Chem. 2020 T. 2020, № 27 C. 4098–4107.
- 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 – T. 9, № 19 – C. 5358–5382.
- Liao J. Recent advances in the oxime-participating synthesis of isoxazolines / J. Liao, L. Ouyang, Q. Jin, J. Zhang, R. Luo // Org. Biomol. Chem. 2020 T. 18, № 25 C. 4709–4716.
- Krompiec S. Nitrile Oxide, Alkenes, Dipolar Cycloaddition, Isomerization and Metathesis Involved in the Syntheses of 2-Isoxazolines / S. Krompiec, P. Lodowski, A. Kurpanik-Wójcik, B. Gołek, A. Mieszczanin, A. Fijołek, M. Matussek, K. Kaszuba // Molecules. – 2023 – T. 28, № 6 – C. 2547.
- Peerzada M.N. Identification of morpholine based hydroxylamine analogues: selective inhibitors of MARK4/Par-1d causing cancer cell death through apoptosis / M.N. Peerzada, P. Khan, N.S. Khan, A. Gaur, F. Avecilla, Md.I. Hassan, A. Azam // New J. Chem. 2020 T. 44, № 38 C. 16626–16637.
- Bode J.W. Stereoselective Syntheses of Epothilones A and B via Directed Nitrile Oxide Cycloaddition¹ / J.W. Bode, E.M. Carreira // J. Am. Chem. Soc. – 2001 – T. 123, № 15 – C. 3611– 3612.
- Fang R.-K. Mechanochemical Dimerization of Aldoximes to Furoxans / R.-K. Fang, K. Chen, C. Niu, G.-W. Wang // Molecules. – 2022 – T. 27, № 8 – C. 2604.
- Ismail T. Synthesis and immunopotentiating activity of novel isoxazoline functionalized coumarins / T. Ismail, S. Shafi, S. Singh, T. Sidiq, A. Khajuria, A. Rouf, M. Yadav, V. Saikam, P.P. Singh, M.S. Alam, N. Islam, K. Sharma, H.M.S. Kumar // Eur. J. Med. Chem. – 2016 – T. 123 – C. 90–104.
- Singh A. Efficient assembly of 3-substituted oxindole-based isoxazolines leading to the synthesis of (±)-flustraminol-B and related natural product building blocks / A. Singh, G.P. Roth // Tetrahedron Lett. 2012 T. 53, № 36 C. 4889–4891.
- Han L. An environmentally benign synthesis of isoxazolines and isoxazoles mediated by potassium chloride in water / L. Han, B. Zhang, M. Zhu, J. Yan // Tetrahedron Lett. 2014 T. 55, № 14 C. 2308–2311.

- 19. Curran D.P. Nucleophilic additions to and reductiosn of 5-formyl-and 5-acyl-2-isoxazolines (4,5dihydeoisoxazoles): a stereoselective route to β,γ-dihydroxy ketones / D.P. Curran, J. Zhang // J Chem Soc Perkin Trans 1. – 1991 № 11 – C. 2613–2625.
- Nonn M. Synthesis of novel isoxazoline-fused cyclic β-amino esters by regio- and stereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition / M. Nonn, L. Kiss, E. Forró, Z. Mucsi, F. Fülöp // Tetrahedron. 2011 T. 67, № 22 C. 4079–4085.
- Chen W.-C. Synthesis of Bicyclic Isoxazoles and Isoxazolines via Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition / W.-C. Chen, V. Kavala, Y.-H. Shih, Y.-H. Wang, C.-W. Kuo, T.-H. Yang, C.-Y. Huang, H.-H. Chiu, C.-F. Yao // Molecules. – 2015 – T. 20, № 6 – C. 10910–10927.
- Bianchi G. Isoxazoline derivatives. Part VI. Regioselectivity in the 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to αβ-unsaturated ketones / G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, P. Grünanger, P.V. Finzi, O.V. De Pava // J Chem Soc Perkin Trans 1. 1973 № 0 C. 1148–1155.
- Cardarelli A.M. The hydrogen bond directing effect in nitrile oxide cycloadditions to allylic substituted cyclopentenes / A.M. Cardarelli, V. Fassardi, M.G. Memeo, P. Quadrelli // Tetrahedron. 2017 T. 73, № 18 C. 2602–2613.
- Nonn M. Selective nitrile oxide dipolar cycloaddition for the synthesis of highly functionalized βaminocyclohexanecarboxylate stereoisomers / M. Nonn, L. Kiss, R. Sillanpää, F. Fülöp // Tetrahedron. – 2012 – T. 68, № 48 – C. 9942–9948.
- 25. Kanemasa S. First Successful Metal Coordination Control in 1,3-Dipolar Cycloadditions. High-Rate Acceleration and Regio- and Stereocontrol of Nitrile Oxide Cycloadditions to the Magnesium Alkoxides of Allylic and Homoallylic Alcohols / S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimura, K. Hori // J. Am. Chem. Soc. 1994 T. 116, № 6 C. 2324–2339.
- Lohse-Fraefel N. A Modular Approach to Polyketide Building Blocks: Cycloadditions of Nitrile Oxides and Homoallylic Alcohols / N. Lohse-Fraefel, E.M. Carreira // Org. Lett. – 2005 – T. 7, № 10 – C. 2011–2014.
- Ferreira A. Novel Trinitrogen-Containing Triheterocycles via the Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition Reaction / A. Ferreira, D. Solano, J. Oakdale, M. Kurth // Synthesis. – 2011 – T. 2011, № 20 – C. 3241–3246.
- Dogbéavou R. Silaketals in Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides / R. Dogbéavou, L. Breau // Synlett. 1997 T. 1997, № 10 C. 1208–1210.
- Majumdar S. Phthalate tethered strategy: carbohydrate nitrile oxide cycloaddition to 12–15 member chiral macrocycles with alkenyl chain length controlled orientation of bridged isoxazolines / S. Majumdar, J. Hossain, R. Natarajan, A.K. Banerjee, D.K. Maiti // RSC Adv. 2015 T. 5, № 129 C. 106289–106293.
- 30. Mosher M.D. 5-Bromomethyl-4,5-dihydroisoxazoles / M.D. Mosher, A.L. Norman, K.A. Shurrush // Tetrahedron Lett. 2009 T. 50, № 40 C. 5647–5648.
- 31. Tripathi C.B. Catalytic Enantioselective Iodoetherification of Oximes / C.B. Tripathi, S. Mukherjee // Angew. Chem. 2013 T. 125, № 32 C. 8608–8611.
- Lopes E.F. Synthesis of Isoxazolines by the Electrophilic Chalcogenation of β,γ-Unsaturated Oximes: Fishing Novel Anti-Inflammatory Agents / E.F. Lopes, F. Penteado, S. Thurow, M. Pinz, A.S. Reis, E.A. Wilhelm, C. Luchese, T. Barcellos, B. Dalberto, D. Alves, M.S. Da Silva, E.J. Lenardão // J. Org. Chem. – 2019 – T. 84, № 19 – C. 12452–12462.
- 33. Yu W. BF₃ ·OEt₂ -mediated cyclization of β,γ-unsaturated oximes and hydrazones with N (arylthio/arylseleno)succinimides: an efficient approach to synthesize isoxazoles or dihydropyrazoles / W. Yu, S. Yang, P.-L. Wang, P. Li, H. Li // Org. Biomol. Chem. 2020 T. 18, № 36 C. 7165–7173.
- 34. Wang L.-J. Copper-mediated oxysulfonylation of alkenyl oximes with sodium sulfinates: a facile synthesis of isoxazolines featuring a sulfone substituent / L.-J. Wang, M. Chen, L. Qi, Z. Xu, W. Li // Chem. Commun. 2017 T. 53, № 12 C. 2056–2059.

- 35. Zhang W. Trichloroisocyanuric Acid Promoted Cascade Cyclization/Trifluoromethylation of Allylic Oximes: Synthesis of Trifluoromethylated Isoxazolines / W. Zhang, Y. Su, K.-H. Wang, L. Wu, B. Chang, Y. Shi, D. Huang, Y. Hu // Org. Lett. 2017 T. 19, № 2 C. 376–379.
- 36. Chen F. Iminoxyl Radical-Promoted Oxycyanation and Aminocyanation of Unactivated Alkenes: Synthesis of Cyano-Featured Isoxazolines and Cyclic Nitrones / F. Chen, F.-F. Zhu, M. Zhang, R.-H. Liu, W. Yu, B. Han // Org. Lett. – 2017 – T. 19, № 12 – C. 3255–3258.
- 37. Jiang D. Pd-Catalyzed Carboetherification of β,γ-Unsaturated Oximes: A Novel Approach to Δ² -Isoxazolines / D. Jiang, J. Peng, Y. Chen // Org. Lett. – 2008 – T. 10, № 9 – C. 1695–1698.
- 38. Ding R. Synthesis of 4,5-Dihydropyrazoles via Palladium-Catalyzed Cyclization Reactions of β,γ-Unsaturated Hydrazones with Aryl Iodides / R. Ding, R. Lu, Z. Fang, Y. Liu, S. Wang, X. Liang, C. Zhang, T. Huang, J. Hu // Organometallics. – 2019 – T. 38, № 24 – C. 4561–4564.
- 39. Mosher M.D. Δ^2 -Isoxazolines from β,γ-unsaturated oximes / M.D. Mosher, L.G. Emmerich, K.S. Frost, B. Anderson // J. Heterocycl. Chem. 2006 T. 43, № 3 C. 535–539.
- 40. Wanderley T.A.S. General Alkene 1,2- *syn* -Cyano-Hydroxylation Procedure Via Electrochemical Activation of Isoxazoline Cycloadducts / T.A.S. Wanderley, R. Buscemi, Ó. Conboy, B. Knight, G.E.M. Crisenza // J. Am. Chem. Soc. 2024 T. 146, № 47 C. 32848–32858.
- Holman S.D.L. Electrochemical Synthesis of Isoxazolines: Method and Mechanism / S.D.L. Holman, A.G. Wills, N.J. Fazakerley, D.L. Poole, D.M. Coe, L.A. Berlouis, M. Reid // Chem. – Eur. J. – 2022 – T. 28, № 13 – C. e202103728.
- 42. Svejstrup T.D. Visible-light-mediated generation of nitrile oxides for the photoredox synthesis of isoxazolines and isoxazoles / T.D. Svejstrup, W. Zawodny, J.J. Douglas, D. Bidgeli, N.S. Sheikh, D. Leonori // Chem. Commun. 2016 T. 52, № 83 C. 12302–12305.
- 43. Curran D.P. Reduction of .DELTA.2-isoxazolines: a conceptually different approach to the formation of aldol adducts / D.P. Curran // J. Am. Chem. Soc. 1982 T. 104, № 14 C. 4024–4026.
- 44. Das N.B. Silyl nitronates, nitrile oxides, and derived 2-isoxazolines in organic synthesis. Functionalization of butadiene, a novel route to furans and 2-isoxazolines as an alternative to aldol-type condensations / N.B. Das, K.B.G. Torssell // Tetrahedron. – 1983 – T. 39, № 13 – C. 2247– 2253.
- 45. Baraldi P.G. Ring Cleavage of 3,5-Disubstituted 2-Isoxazolines by Molybdenum Hexacarbonyl and Water to β-Hydroxy Ketones / P.G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni // Synthesis. – 1987 – T. 1987, № 03 – C. 276–278.
- Guarna A. Cleavage of Isoxazolines with Tricarbonyltris(acetonitrile)molybdenum and Silica Gel. Synthesis of 1-(2-Oxoalkyl)cyclopropanols from Isoxazoline-5-spirocyclopropanes / A. Guarna, A. Guidi, A. Goti, A. Brandi, F. De Sarlo // Synthesis. – 1989 – T. 1989, № 03 – C. 175–178.
- 47. Bode J.W. A Mild and Chemoselective Method for the Reduction of Conjugated Isoxazolines to β-Hydroxy Ketones / J.W. Bode, E.M. Carreira // Org. Lett. – 2001 – T. 3, № 10 – C. 1587–1590.
- 48. Churykau D. A Convenient and Chemoselective Method for the Reductive Ring Cleavage of Isoxazoles and Isoxazolines with EtMgBr/Ti(O *i* -Pr)₄ Reagent / D. Churykau, V. Zinovich, O. Kulinkovich // Synlett. – 2004 – T. 2004, № 11 – C. 1949–1952.
- Höfle G. Epothilone A and B—Novel 16-Membered Macrolides with Cytotoxic Activity: Isolation, Crystal Structure, and Conformation in Solution / G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1996 – T. 35, № 13–14 – C. 1567–1569.
- 50. Wessjohann L. Epothilones: Promising Natural Products with Taxol-Like Activity / L. Wessjohann // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997 T. 36, № 7 C. 715–718.
- 51. Bode J.W. Stereoselective Syntheses of Epothilones A and B via Nitrile Oxide Cycloadditions and Related Studies / J.W. Bode, E.M. Carreira // J. Org. Chem. 2001 T. 66, № 19 C. 6410–6424.
- 52. McGUIRE J.M. Ilotycin, a new antibiotic / J.M. McGUIRE, R.L. Bunch, R.C. Anderson, H.E. Boaz, E.H. Flynn, H.M. Powell, J.W. Smith // Antibiot. Chemother. Northfield III. 1952 T. 2, № 6 C. 281–283.

- 53. Muri D. Stereoselective Synthesis of Erythronolide A via Nitrile Oxide Cycloadditions and Related Studies / D. Muri, E.M. Carreira // J. Org. Chem. 2009 T. 74, № 22 C. 8695–8712.
- Muri D. Total Synthesis of Erythronolide A by Mg^{II} -Mediated Cycloadditions of Nitrile Oxides / D. Muri, N. Lohse-Fraefel, E.M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005 – T. 44, № 26 – C. 4036– 4038.
- 55. Bode J.W. A General Solution to the Modular Synthesis of Polyketide Building Blocks by Kanemasa Hydroxy-Directed Nitrile Oxide Cycloadditions / J.W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E.M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. 2001 T. 40, № 11 C. 2082–2085.
- Takamatsu S. Macrosphelide, a Novel Inhibitor of Cell-cell Adhesion Molecule. II. Physicochemical Properties and Structural Elucidation. / S. Takamatsu, Y.-P. Kim, M. Hayashi, H. Hiraoka, M. Natori, K. Komiyama, S. Omura // J. Antibiot. (Tokyo). – 1996 – T. 49, № 1 – C. 95–98.
- 57. Numata A. Novel antitumour metabolites produced by a fungal strain from a sea hare / A. Numata, M. Iritani, T. Yamada, K. Minoura, E. Matsumura, T. Yamori, T. Tsuruo // Tetrahedron Lett. 1997 T. 38, № 47 C. 8215–8218.
- 58. Paek S.-M. Synthetic Studies on Bioactive Natural Polyketides: Intramolecular Nitrile Oxide-Olefin Cycloaddition Approach for Construction of a Macrolactone Skeleton of Macrosphelide B / S.-M. Paek, Y.-G. Suh // Molecules. – 2011 – T. 16, № 6 – C. 4850–4860.
- 59. Paek S.-M. Concise Syntheses of (+)-Macrosphelides A and B: Studies on the Macro-Ring Closure Strategy / S.-M. Paek, H. Yun, N.-J. Kim, J.-W. Jung, D.-J. Chang, S. Lee, J. Yoo, H.-J. Park, Y.-G. Suh // J. Org. Chem. – 2009 – T. 74, № 2 – C. 554–561.
- 60. Paek S.-M. Concise Syntheses of (+)-Macrosphelides A and B / S.-M. Paek, S.-Y. Seo, S.-H. Kim, J.-W. Jung, Y.-S. Lee, J.-K. Jung, Y.-G. Suh // Org. Lett. 2005 T. 7, № 15 C. 3159–3162.
- 61. Yun H. Synthesis and Synthesis-Based Structural Elucidation of (–)-Macrosphelides J and K / H. Yun, H. An, S.-H. Kim, H. Kim, K. Kim, J. Sim, J. Jang, S.-M. Paek // HETEROCYCLES. – 2015 – T. 91, № 5 – C. 970.
- 62. Yun H. First total syntheses of (–)-macrosphelides J and K and elucidation of their absolute configuration / H. Yun, S.-M. Paek, J.-W. Jung, N.-J. Kim, S.-H. Kim, Y.-G. Suh // Chem. Commun. 2009 № 18 C. 2463.
- Ayer W.A. The isolation, identification, and bioassay of the antifungal metabolites produced by Monocillium nordinii / W.A. Ayer, S.P. Lee, A. Tsuneda, Y. Hiratsuka // Can. J. Microbiol. – 1980 – T. 26, № 7 – C. 766–773.
- 64. Bhat R. Progress in the Discovery and Development of Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Inhibitors: Miniperspective / R. Bhat, S.R. Tummalapalli, D.P. Rotella // J. Med. Chem. – 2014 – T. 57, № 21 – C. 8718–8728.
- Barluenga S. Divergent Synthesis of a Pochonin Library Targeting HSP90 and In Vivo Efficacy of an Identified Inhibitor / S. Barluenga, C. Wang, J. Fontaine, K. Aouadi, K. Beebe, S. Tsutsumi, L. Neckers, N. Winssinger // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008 – T. 47, № 23 – C. 4432–4435.
- 66. Choe H. Total Synthesis of (+)-Pochonin D and (+)-Monocillin II via Chemo- and Regioselective Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition / H. Choe, H. Cho, H.-J. Ko, J. Lee // Org. Lett. – 2017 – T. 19, № 21 – C. 6004–6007.
- 67. Lemke A. Amphotericin B / A. Lemke, A.F. Kiderlen, O. Kayser // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005 T. 68, № 2 C. 151–162.
- Szpilman A.M. Synthesis and Biophysical Studies on 35-Deoxy Amphotericin B Methyl Ester / A.M. Szpilman, D.M. Cereghetti, J.M. Manthorpe, N.R. Wurtz, E.M. Carreira // Chem. Eur. J. 2009 T. 15, № 29 C. 7117–7128.
- 69. Szpilman A.M. Synthesis of 35-Deoxy Amphotericin B Methyl Ester: A Strategy for Molecular Editing / A.M. Szpilman, D.M. Cereghetti, N.R. Wurtz, J.M. Manthorpe, E.M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. 2008 T. 47, № 23 C. 4335–4338.
- Whitton B. Vacuolar ATPase as a potential therapeutic target and mediator of treatment resistance in cancer / B. Whitton, H. Okamoto, G. Packham, S.J. Crabb // Cancer Med. – 2018 – T. 7, № 8 – C. 3800–3811.
- 71. Hayashi M. Vacuolar H+-ATPase Localized in Plasma Membranes of Malaria Parasite Cells, Plasmodium falciparum, Is Involved in Regional Acidification of Parasitized Erythrocytes / M. Hayashi, H. Yamada, T. Mitamura, T. Horii, A. Yamamoto, Y. Moriyama // J. Biol. Chem. – 2000 – T. 275, № 44 – C. 34353–34358.
- 72. Marchesini N. A Malaria Parasite-encoded Vacuolar H+-ATPase Is Targeted to the Host Erythrocyte / N. Marchesini, M. Vieira, S. Luo, S.N.J. Moreno, R. Docampo // J. Biol. Chem. – 2005 – T. 280, № 44 – C. 36841–36847.
- 73. Kleinbeck F. Total Synthesis of Bafilomycin A₁ / F. Kleinbeck, E.M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. 2009 T. 48, № 3 C. 578–581.
- 74. Kleinbeck F. Total Synthesis of Bafilomycin A₁ / F. Kleinbeck, G.J. Fettes, L.D. Fader, E.M. Carreira // Chem. – Eur. J. – 2012 – T. 18, № 12 – C. 3598–3610.
- 75. McCluskey A. Serine–Threonine Protein Phosphatase Inhibitors: Development of Potential Therapeutic Strategies / A. McCluskey, A.T.R. Sim, J.A. Sakoff // J. Med. Chem. – 2002 – T. 45, № 6 – C. 1151–1175.
- 76. Bialy L. Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases: Next-Generation Drugs? / L. Bialy, H. Waldmann // Angew. Chem. Int. Ed. 2005 T. 44, № 25 C. 3814–3839.
- 77. Fürstner A. Toward the Total Synthesis of Spirastrellolide A. Part 2: Conquest of the Northern Hemisphere / A. Fürstner, M.D.B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski // Angew. Chem. Int. Ed. 2006 T. 45, № 33 C. 5510–5515.
- 78. Fürstner A. Toward the total synthesis of spirastrellolide A. Part 3: Intelligence gathering and preparation of a ring-expanded analogue / A. Fürstner, B. Fasching, G.W. O'Neil, M.D.B. Fenster, C. Godbout, J. Ceccon // Chem Commun. 2007 № 29 C. 3045–3047.
- 79. Arlt A. A Total Synthesis of Spirastrellolide A Methyl Ester / A. Arlt, S. Benson, S. Schulthoff, B. Gabor, A. Fürstner // Chem. Eur. J. 2013 T. 19, № 11 C. 3596–3608.
- Horton P.A. Lasonolide A, A New Cytotoxic Macrolide from the Marine Sponge Forcepia sp. / P.A. Horton, F.E. Koehn, R.E. Longley, O.J. McConnell // J. Am. Chem. Soc. – 1994 – T. 116, № 13 – C. 6015–6016.
- 81. Ghosh A.K. Total Synthesis of Potent Antitumor Agent (–)-Lasonolide A: A Cycloaddition-Based Strategy / A.K. Ghosh, G. Gong // Chem. Asian J. 2008 T. 3, № 10 C. 1811–1823.
- Ghosh A.K. Enantioselective Total Synthesis of Macrolide Antitumor Agent (–)-Lasonolide A / A.K. Ghosh, G. Gong // Org. Lett. – 2007 – T. 9, № 8 – C. 1437–1440.
- 83. Hirata Y. Halichondrins antitumor polyether macrolides from a marine sponge / Y. Hirata, D. Uemura // Pure Appl. Chem. 1986 T. 58, № 5 C. 701–710.
- 84. Nicolaou K.C. A unified strategy for the total syntheses of eribulin and a macrolactam analogue of halichondrin B / K.C. Nicolaou, S. Pan, Y. Shelke, S. Rigol, R. Bao, D. Das, Q. Ye // Proc. Natl. Acad. Sci. 2022 T. 119, № 32 C. e2208938119.
- 85. Mancini I. Hanishin, a Semiracemic, Bioactive C9 Alkaloid of the Axinellid Sponge Acanthella carteri from the Hanish Islands. A Shunt Metabolite? / I. Mancini, G. Guella, P. Amade, C. Roussakis, F. Pietra // Tetrahedron Lett. 1997 T. 38, № 35 C. 6271–6274.
- 86. Cafieri F. Novel Bromopyrrole Alkaloids from the Sponge Agelas dispar / F. Cafieri, E. Fattorusso,
 O. Taglialatela-Scafati // J. Nat. Prod. 1998 T. 61, № 1 C. 122–125.
- 87. Cheng G. Total Syntheses of (–)-Hanishin, (–)-Longmide B, and (–)-Longmide B Methyl Ester via a Novel Preparation of N -Substituted Pyrrole-2-Carboxylates / G. Cheng, X. Wang, H. Bao, C. Cheng, N. Liu, Y. Hu // Org. Lett. 2012 T. 14, № 4 C. 1062–1065.
- Cheng G. Total Synthesis of (–)-Cocaine and (–)-Ferruginine / G. Cheng, X. Wang, R. Zhu, C. Shao, J. Xu, Y. Hu // J. Org. Chem. 2011 T. 76, № 8 C. 2694–2700.

- Gohlke H. Synthesis and Nicotinic Binding Studies on Enantiopure Diazine Analogues of the Novel (2-Chloro-5-pyridyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene UB-165 / H. Gohlke, D. Gündisch, S. Schwarz, G. Seitz, M.C. Tilotta, T. Wegge // J. Med. Chem. – 2002 – T. 45, № 5 – C. 1064–1072.
- 90. Lin R. Enantiospecific Synthesis of Natural (–)-Cocaine and Unnatural (+)-Cocaine from D and L -Glutamic Acid / R. Lin, J. Castells, H. Rapoport // J. Org. Chem. – 1998 – T. 63, № 12 – C. 4069– 4078.
- 91. Takamatsu S. New Lupine Alkaloids from the Seedlings of Lupinus hirsutus and Change of Alkaloid Pattern with Germination / S. Takamatsu, K. Saito, I. Murakoshi, S. Ohmiya // J. Nat. Prod. – 1991 – T. 54, № 2 – C. 477–482.
- 92. Beck A.B. A Re-examination of the Alkaloids of Lupinus cosentinii / A.B. Beck, B.H. Goldspink, J.R. Knox // J. Nat. Prod. 1979 T. 42, № 4 C. 385–398.
- 93. Su D. Total Synthesis of (+)-Epilupinine via An Intramolecular Nitrile Oxide-Alkene Cycloaddition / D. Su, X. Wang, C. Shao, J. Xu, R. Zhu, Y. Hu // J. Org. Chem. 2011 T. 76, № 1 C. 188–194.
- 94. Tan C.-H. Huperzine R, a Novel 15-Carbon *Lycopodium* Alkaloid from *Huperzia serrata* / C.-H. Tan, G.-F. Chen, X.-Q. Ma, S.-H. Jiang, D.-Y. Zhu // J. Nat. Prod. 2002 T. 65, № 7 C. 1021–1022.
- 95. Nomura T. Total Synthesis of Huperzine R / T. Nomura, S. Yokoshima, T. Fukuyama // Org. Lett. 2018 T. 20, № 1 C. 119–121.
- 96. Noble R.L. ROLE OF CHANCE OBSERVATIONS IN CHEMOTHERAPY: *VINCA ROSEA* * / R.L. Noble, C.T. Beer, J.H. Cutts // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958 T. 76, № 3 C. 882–894.
- 97. Svoboda G.H. Alkaloids of Vinca rosea Linn. (Catharanthus roseus G. Don.) V.**Organic Chemical Development and Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind. / G.H. Svoboda, N. Neuss, M. Gorman // J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. – 1959 – T. 48, № 11 – C. 659–666.
- 98. Yokoshima S. Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine / S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama // J. Am. Chem. Soc. 2002 T. 124, Nº 10 C. 2137–2139.
- 99. Steffan B. Lepadin A, A decahydroquinoline alkaloid from the tunicate Clavelina lepadiformis / B. Steffan // Tetrahedron. 1991 T. 47, № 41 C. 8729–8732.
- 100. Kubanek J. Cytotoxic alkaloids from the flatworm Prostheceraeus villatus and its tunicate prey Clavelina lepadiformis / J. Kubanek, D.E. Williams, E.D. De Silva, T. Allen, R.J. Andersen // Tetrahedron Lett. – 1995 – T. 36, № 35 – C. 6189–6192.
- 101. Ma F. Collective Asymmetric Total Syntheses of Marine Decahydroquinoline Alkaloid Lepadins A– E, H, and *ent* -I / F. Ma, C. He, E. Wang, R. Tong // Org. Lett. – 2021 – T. 23, № 16 – C. 6583–6588.
- 102. Aungst R.A. Total Synthesis of the Sesquiterpene (±)-Illudin C via an Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition / R.A. Aungst, C. Chan, R.L. Funk // Org. Lett. 2001 T. 3, № 16 C. 2611–2613.
- 103. Lee I.-K. Illudins C2 and C3, New Illudin C Derivatives from Coprinus atramentarius ASI20013. / I.-K. Lee, C.-Y. Jeong, S.-M. Cho, B.-S. Yun, Y.-S. Kim, S.-H. Yu, H. Koshino, I.-D. Yoo // J. Antibiot. (Tokyo). 1996 T. 49, № 8 C. 821–822.
- 104. Dufresne C. Illudinic Acid, a Novel Illudane Sesquiterpene Antibiotic / C. Dufresne, K. Young, F. Pelaez, A. Gonzalez Del Val, D. Valentino, A. Graham, G. Platas, A. Bernard, D. Zink // J. Nat. Prod. 1997 T. 60, № 2 C. 188–190.
- 105. Kikuchi D. Total Synthesis of (±)-3-Hydroxy-β-ionone through a Ring-Closing Enyne Metathesis / D. Kikuchi, M. Yoshida, K. Shishido // Synlett. 2012 T. 23, № 04 C. 577–580.
- 106. Fujimori T. Isolation of R-(−)-3-Hydroxy- *θ* -ionone from Burley Tobacco / T. Fujimori, R. Kasuga, M. Noguchi, H. Kaneko // Agric. Biol. Chem. 1974 T. 38, № 4 C. 891–892.
- 107. Wu Q.-X. Eudesmane sesquiterpenoids from the Asteraceae family / Q.-X. Wu, Y.-P. Shi, Z.-J. Jia // Nat. Prod. Rep. 2006 T. 23, № 5 C. 699.
- 108. Zhang H.-J. New Sesquiterpenes from Litsea v erticillata / H.-J. Zhang, G.T. Tan, B.D. Santarsiero, A.D. Mesecar, N.V. Hung, N.M. Cuong, D. Doel Soejarto, J.M. Pezzuto, H.H.S. Fong // J. Nat. Prod. – 2003 – T. 66, № 5 – C. 609–615.

- 109. Parthasarathy G. An expedient approach to the total synthesis of (+)-5-epi-eudesm-4(15)-ene-1β,6β-diol / G. Parthasarathy, C. Besnard, E.P. Kündig // Chem. Commun. – 2012 – T. 48, № 91 – C. 11241.
- 110. Matsuda Y. Fungal Meroterpenoids / Y. Matsuda, I. Abe // Comprehensive Natural Products III Elsevier, 2020 C. 445–478.
- 111. Omura S. Pyripyropenes, highly potent inhibitiors of ACYL-CoA: cholesterol acyltransferase produced by Aspergillus fumigatus. / S. Omura, H. Tomoda, Y.K. Kim, H. Nishida // J. Antibiot. (Tokyo). 1993 T. 46, № 7 C. 1168–1169.
- 112. Li T. Concise formal synthesis of (+)-pyripyropene A / T. Li, G. Wu, S. Feng, X. Hu, W. Zhang, S. Tang, X. Xie, X. She // Tetrahedron. 2019 T. 75, № 29 C. 3939–3942.
- Nagamitsu T. Total Synthesis of (+)-Pyripyropene A, a Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase / T. Nagamitsu, T. Sunazuka, R. Obata, H. Tomoda, H. Tanaka, Y. Harigaya, S. Omura, A.B. Smith // J. Org. Chem. 1995 T. 60, № 25 C. 8126–8127.
- 114. Xiao W.-L. Triterpenoids from the Schisandraceae family / W.-L. Xiao, R.-T. Li, S.-X. Huang, J.-X. Pu, H.-D. Sun // Nat. Prod. Rep. 2008 T. 25, № 5 C. 871.
- 115. Shi Y.-M. Triterpenoids from the Schisandraceae family: an update / Y.-M. Shi, W.-L. Xiao, J.-X. Pu, H.-D. Sun // Nat. Prod. Rep. 2015 T. 32, № 3 C. 367–410.
- 116. Yagita R. Studies Toward the Total Synthesis of Schinortriterpenoids: Diastereoselective Synthesis of the Left-Hand Fragment / R. Yagita, K. Irie, C. Tsukano // Eur. J. Org. Chem. 2021 T. 2021, № 30 C. 4269–4272.
- 117. Wu J. Strophasterols A to D with an Unprecedented Steroid Skeleton: From the Mushroom Stropharia rugosoannulata / J. Wu, S. Tokuyama, K. Nagai, N. Yasuda, K. Noguchi, T. Matsumoto, H. Hirai, H. Kawagishi // Angew. Chem. Int. Ed. 2012 T. 51, № 43 C. 10820–10822.
- 118. Sato S. Synthesis of Strophasterols C, E, and F / S. Sato, S. Kuwahara // Org. Lett. 2020 T. 22, № 4 C. 1311–1315.
- 119. Senapati B.K. Recent progress in the synthesis of the furanosteroid family of natural products / B.K. Senapati // Org. Chem. Front. 2021 T. 8, № 11 C. 2608–2642.
- 120. Brian P.W. Viridin: a Highly Fungistatic Substance Produced by Trichoderma viride / P.W. Brian, J.G. Mcgowan // Nature. 1945 T. 156, № 3953 C. 144–145.
- 121. Ji Y. Total Synthesis of Viridin and Viridiol / Y. Ji, Z. Xin, H. He, S. Gao // J. Am. Chem. Soc. 2019 T. 141, № 41 – C. 16208–16212.
- 122. Tsuchiya T. KD16-U1, A NEW METABOLITE OF STREPTOMYCES: ISOLATION AND STRUCTURAL STUDIES / T. Tsuchiya, N. Mikami, S. Umezawa, H. Umezawa, H. Naganawa // J. Antibiot. (Tokyo). – 1974 – T. 27, № 8 – C. 579–586.
- 123. Bach G. Secondary Metabolites by Chemical Screening, 22. Gabosines, New Carba-sugars From Streptomyces / G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck // Liebigs Ann. Chem. – 1993 – T. 1993, № 3 – C. 241–250.
- 124. Huntley C.F.M. Reaction of COTC with Glutathione: Structure of the Putative Glyoxalase I Inhibitor / C.F.M. Huntley, D.S. Hamilton, D.J. Creighton, B. Ganem // Org. Lett. – 2000 – T. 2, № 20 – C. 3143–3144.
- 125. Shing T.K.M. Carbocyclization of Carbohydrates: Diastereoselective Synthesis of (+)-Gabosine F, (−)-Gabosine O, and (+)-4- *epi* -Gabosine O / T.K.M. Shing, K.H. So, W.S. Kwok // Org. Lett. 2009 T. 11, № 21 C. 5070–5073.
- 126. Adamczeski Madeline. Unusual anthelminthic oxazoles from a marine sponge / Madeline. Adamczeski, Emilio. Quinoa, Phillip. Crews // J. Am. Chem. Soc. – 1988 – T. 110, № 5 – C. 1598– 1602.
- 127. Molinski T.F. Developments in Marine Natural Products. Receptor-Specific Bioactive Compounds / T.F. Molinski // J. Nat. Prod. 1993 T. 56, № 1 C. 1–8.

- 128. Antonio J. Screening of Marine Invertebrates for the Presence of Ergosterol-Sensitive Antifungal Compounds / J. Antonio, T.F. Molinski // J. Nat. Prod. 1993 T. 56, № 1 C. 54–61.
- 129. Bull J.A. Stereocontrolled Total Synthesis of Bengazole A: A Marine Bisoxazole Natural Product Displaying Potent Antifungal Properties / J.A. Bull, E.P. Balskus, R.A.J. Horan, M. Langner, S.V. Ley // Angew. Chem. Int. Ed. 2006 T. 45, № 40 C. 6714–6718.
- 130. Enríquez-García Á. Total synthesis of the potent antifungal agents bengazole C and E / Á. Enríquez-García, S.V. Ley // Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 2009 T. 74, № 6 C. 887–900.
- 131. Schmitz F.J. Tedanolide: a potent cytotoxic macrolide from the Caribbean sponge Tedania ignis / F.J. Schmitz, S.P. Gunasekera, G. Yalamanchili, M.B. Hossain, D. Van Der Helm // J. Am. Chem. Soc. 1984 T. 106, № 23 C. 7251–7252.
- 132. Rinehart K.L. The 1994 Japan-U.S. Seminar on Bioorganic Marine Chemistry, Meeting Report / K.L. Rinehart, K. Tachibana // J. Nat. Prod. 1995 T. 58, № 3 C. 344–358.
- 133. Fleming K.N. Total Synthesis and Stereochemical Assignment of Myriaporones 1, 3, and 4 / K.N. Fleming, R.E. Taylor // Angew. Chem. 2004 T. 116, № 13 C. 1760–1762.
- 134. Taylor R.E. A Divergent Approach to the Myriaporones and Tedanolide: Completion of the Carbon Skeleton of Myriaporone 1 / R.E. Taylor, B.R. Hearn, J.P. Ciavarri // Org. Lett. – 2002 – T. 4, № 17 – C. 2953–2955.
- 135. Tsukamoto S. Aspermytin A: a new neurotrophic polyketide isolated from a marine-derived fungus of the genus Aspergillus / S. Tsukamoto, S. Miura, Y. Yamashita, T. Ohta // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004 – T. 14, № 2 – C. 417–420.
- 136. Inoue A. An Efficient Access to Aspermytin A and Oblongolide C through an Intramolecular Nitrile Oxide–Alkene [3+2] Cycloaddition / A. Inoue, M. Kanematsu, S. Mori, M. Yoshida, K. Shishido // Synlett. – 2012 – T. 24, № 01 – C. 61–64.
- 137. Tietze L.F. Stereoselective Synthesis of *trans* -Decalins via Intramolecular Ene Reactions; Synthesis of the Enantiomerically Pure Cadinane-Sesquiterpene Veticadinol / L.F. Tietze, U. Beifuss, J. Antel, G.M. Sheldrick // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988 T. 27, № 5 C. 703–705.
- 138. Nilewski C. Recent Advances in the Total Synthesis of Chlorosulfolipids / C. Nilewski, E.M. Carreira // Eur. J. Org. Chem. 2012 T. 2012, № 9 C. 1685–1698.
- 139. Umezawa T. Recent progress toward synthesis of chlorosulfolipids: total synthesis and methodology / T. Umezawa, F. Matsuda // Tetrahedron Lett. 2014 T. 55, № 19 C. 3003–3012.
- 140. Yoshimitsu T. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Danicalipin A / T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka // Org. Lett. 2011 T. 13, № 5 C. 908–911.
- 141. Fischer S. Synthesis and Biological Evaluation of Bromo- and Fluorodanicalipin A / S. Fischer, N. Huwyler, S. Wolfrum, E.M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. 2016 T. 55, № 7 C. 2555–2558.
- 142. Wang X. Fungal biofilm inhibitors from a human oral microbiome-derived bacterium / X. Wang, L. Du, J. You, J.B. King, R.H. Cichewicz // Org. Biomol. Chem. 2012 T. 10, № 10 C. 2044.
- 143. Pultar F. Mutanobactin D from the Human Microbiome: Total Synthesis, Configurational Assignment, and Biological Evaluation / F. Pultar, M.E. Hansen, S. Wolfrum, L. Böselt, R. Fróis-Martins, S. Bloch, A.G. Kravina, D. Pehlivanoglu, C. Schäffer, S. LeibundGut-Landmann, S. Riniker, E.M. Carreira // J. Am. Chem. Soc. 2021 T. 143, № 27 C. 10389–10402.
- 144. Nagoshi C. Synergistic Effect of [10]-Gingerol and Aminoglycosides against Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) / C. Nagoshi, S. Shiota, T. Kuroda, T. Hatano, T. Yoshida, R. Kariyama, T. Tsuchiya // Biol. Pharm. Bull. – 2006 – T. 29, № 3 – C. 443–447.
- 145. Lee H. [6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells / H. Lee, E. Seo, N. Kang, W. Kim // J. Nutr. Biochem. 2008 T. 19, № 5 C. 313–319.
- 146. Vijendra Kumar N. New scalable and eco-friendly synthesis of gingerols / N. Vijendra Kumar, P. Srinivas, B.K. Bettadaiah // Tetrahedron Lett. 2012 T. 53, № 24 C. 2993–2995.
- 147. Asakawa Y. Chemical Constituents of *Alnus firma* (BETULACEAE). I. Phenyl Propane Derivatives Isolated from *Alnus firma* / Y. Asakawa // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1970 T. 43, № 7 C. 2223–2229.

- 148. Romanski J. Total synthesis of (5S)-dihydroyashabushiketol / J. Romanski, P. Nowak, C. Chapuis, J. Jurczak // Tetrahedron Asymmetry. 2011 T. 22, № 7 C. 787–790.
- 149. Stierle A.A. The Berkeleyamides, Amides from the Acid Lake Fungus *Penicillum rubrum* / A.A. Stierle, D.B. Stierle, B. Patacini // J. Nat. Prod. 2008 T. 71, № 5 C. 856–860.
- 150. Sperry J. Total Synthesis and Absolute Configuration of (–)-Berkeleyamide A / J. Sperry, E.B.J. Harris, M.A. Brimble // Org. Lett. 2010 T. 12, № 3 C. 420–423.
- 151. Sugiyama R. 5-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, New Membrane-Interacting Lipophilic Metabolites Produced by Combined Culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis* / R. Sugiyama, S. Nishimura, T. Ozaki, S. Asamizu, H. Onaka, H. Kakeya // Org. Lett. – 2015 – T. 17, № 8 – C. 1918–1921.
- 152. Sugiyama R. Discovery and Total Synthesis of Streptoaminals: Antimicrobial [5,5]-Spirohemiaminals from the Combined-Culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis* / R. Sugiyama, S. Nishimura, T. Ozaki, S. Asamizu, H. Onaka, H. Kakeya // Angew. Chem. – 2016 – T. 128, № 35 – C. 10434–10438.
- 153. Reddell P.W. Spiroketals / P.W. Reddell, V.A. Gordon // пат. WO2007070984A1 2007.
- 154. Dong L. Anticancer Agents from the Australian Tropical Rainforest: Spiroacetals EBC-23, 24, 25, 72, 73, 75 and 76 / L. Dong, H. Schill, R.L. Grange, A. Porzelle, J.P. Johns, P.G. Parsons, V.A. Gordon, P.W. Reddell, C.M. Williams // Chem. Eur. J. 2009 T. 15, № 42 C. 11307–11318.
- 155. Ghosh A.K. Enantioselective Total Synthesis of (+)-EBC-23, a Potent Anticancer Agent from the Australian Rainforest / A.K. Ghosh, C.-S. Hsu // J. Org. Chem. 2021 T. 86, № 9 C. 6351–6360.
- 156. Dilman A.D. Novel Convenient Method for the Synthesis of N,N-Bis(trimethylsilyloxy)enamines / A.D. Dilman, A.A. Tishkov, I.M. Lyapkalo, S.L. Ioffe, Yu.A. Strelenko, V.A. Tartakovsky // Synthesis. – 1998 – T. 1998, № 02 – C. 181–185.
- 157. Zhao S. An efficient synthesis of 2-isoxazolines from α-haloketone oximes and dimethyl sulfonium salts / S. Zhao, H. Wang, S. Sun, H. Guo, Z. Chen, J. Wang, L. Wang, S. Liang, G. Wang // Tetrahedron Lett. 2019 T. 60, № 4 C. 382–385.
- 158. Bravo P. The reaction of keto-stabilized sulphonium and arsonium ylides with α-chlorooximes / P. Bravo, G. Gaudiano, P.P. Ponti, C. Ticozzi // Tetrahedron. 1972 T. 28, № 14 C. 3845–3854.
- 159. Boyko Y.D. Conjugated nitrosoalkenes as Michael acceptors in carbon–carbon bond forming reactions: a review and perspective / Y.D. Boyko, V.S. Dorokhov, A.Y. Sukhorukov, S.L. loffe // Beilstein J. Org. Chem. 2017 T. 13 C. 2214–2234.
- 160. Naumovich Y.A. Addition of HO-Acids to N , N -Bis(oxy)enamines: Mechanism, Scope and Application to the Synthesis of Pharmaceuticals / Y.A. Naumovich, I.S. Golovanov, A.Yu. Sukhorukov, S.L. loffe // Eur. J. Org. Chem. – 2017 – T. 2017, № 41 – C. 6209–6227.
- 161. Ratts K.W. A New Rearrangement of Sulfonium Ylides / K.W. Ratts, A.N. Yao // J. Org. Chem. 1968 – T. 33, № 1 – C. 70–75.
- 162. Harrison T. Piperidine-ether based hNK1 antagonists 1: Determination of the relative and absolute stereochemical requirements / T. Harrison, B.J. Williams, C.J. Swain, R.G. Ball // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1994 – T. 4, № 21 – C. 2545–2550.
- 163. Worrall D.E. Alcoholic Ammonia as a Reagent in the Nitrostilbene Series / D.E. Worrall // J. Am. Chem. Soc. 1935 T. 57, № 11 C. 2299–2301.
- 164. Clagett M. Organocopper intermediates. Synthesis of 2-isoxazoline N-oxides and cyclopropanes / M. Clagett, A. Gooch, P. Graham, N. Holy, B. Mains, J. Strunk // J. Org. Chem. – 1976 – T. 41, № 25 – C. 4033–4035.
- 165. Kumaran G. Effect of the α-Alkyl Substituent of Conjugated Nitroolefins on the Formation of Cyclic Nitronic Esters vs. Nitrocyclopropanes in Their Reaction With Sulfur Ylides / G. Kumaran, G.H. Kulkarni // Synthesis. – 1995 – T. 1995, № 12 – C. 1545–1548.

- 166. Zhu C.-Y. Synthesis of isoxazoline N-oxides and its application in the formal synthesis of dehydroclausenamide / C.-Y. Zhu, X.-L. Sun, X.-M. Deng, J.-C. Zheng, Y. Tang // Tetrahedron. 2008 T. 64, № 23 C. 5583–5589.
- 167. Lukoyanov A.A. Nitronate-aryne cycloaddition as a concise route to stereochemically complex fused benzisoxazolines and amino alcohols / A.A. Lukoyanov, A.A. Tabolin, Y.V. Nelyubina, S.A. Aksenova, A.Yu. Sukhorukov // Org. Biomol. Chem. 2023 T. 21, № 18 C. 3871–3880.
- 168. Righi P. Silicon-Tethered 1,3-Dipolar Cycloaddition of 4-Hydroxy-2-isoxazoline 2-Oxides / P. Righi, E. Marotta, A. Landuzzi, G. Rosini // J. Am. Chem. Soc. – 1996 – T. 118, № 39 – C. 9446–9447.
- 169. An J. Enantioselective Construction of Oxa- and Aza-Angular Triquinanes through Tandem [4 + 1]/[3 + 2] Cycloaddition of Sulfur Ylides and Nitroolefins / J. An, L.-Q. Lu, Q.-Q. Yang, T. Wang, W.-J. Xiao // Org. Lett. 2013 T. 15, № 3 C. 542–545.
- 170. Righi P. Linear Aminopolyhydroxylated Structures Through Rapid Domino Assembly of a Highly Functionalized Heterotricyclic System and Its Selective Cleavage / P. Righi, E. Marotta, G. Rosini // Chem. Eur. J. 1998 T. 4, № 12 C. 2501–2512.
- 171. Okladnikov I.V. Catalytic Reductive Recyclization of Functionalized Isoxazoline N -Oxides to Pyrrolizidine-3-ones / I.V. Okladnikov, S.A. Aksenova, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // J. Org. Chem. – 2024 – T. 89, № 1 – C. 379–394.
- 172. Zhong C. Concise Asymmetric Synthesis of Fully Substituted Isoxazoline- N -Oxide through Lewis Base Catalyzed Nitroalkene Activation / C. Zhong, L.N.S. Gautam, J.L. Petersen, N.G. Akhmedov, X. Shi // Chem. – Eur. J. – 2010 – T. 16, № 29 – C. 8605–8609.
- 173. Yang L.-H. Open-Ring Butenolides from a Marine-Derived Anti-Neuroinflammatory Fungus Aspergillus terreus Y10 / L.-H. Yang, H. Ou-Yang, X. Yan, B.-W. Tang, M.-J. Fang, Z. Wu, J.-W. Chen, Y.-K. Qiu // Mar. Drugs. – 2018 – T. 16, № 11 – C. 428.
- 174. Boekelheide V. Rearrangements of N-Oxides. A Novel Synthesis of Pyridyl Carbinols and Aldehydes
 / V. Boekelheide, W.J. Linn // J. Am. Chem. Soc. 1954 T. 76, № 5 C. 1286–1291.
- 175. Kokuev A.O. Acylation of Nitronates: [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of *in Situ* Generated N Acyloxy, N -oxyenamines / A.O. Kokuev, Y.A. Antonova, V.S. Dorokhov, I.S. Golovanov, Y.V. Nelyubina, A.A. Tabolin, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe // J. Org. Chem. 2018 T. 83, № 18 C. 11057–11066.
- 176. He S. Nitric oxide inhibitory constituents from the barks of Cinnamomum cassia / S. He, K.-W. Zeng, Y. Jiang, P.-F. Tu // Fitoterapia. – 2016 – T. 112 – C. 153–160.
- 177. Zhao P. Phenylpropanoid and dibenzofuran derivatives from Crataegus pinnatifida with antiproliferative activities on hepatoma cells / P. Zhao, R. Guo, Y.-Y. Zhang, H. Zhang, G.-D. Yao, B. Lin, X.-B. Wang, X.-X. Huang, S.-J. Song // Bioorganic Chem. 2019 T. 93 C. 103354.
- 178. Sukhorukov A.Yu. A General Metal-Assisted Synthesis of α-Halo Oxime Ethers from Nitronates and Nitro Compounds / A.Yu. Sukhorukov, M.A. Kapatsyna, T.L.T. Yi, H.R. Park, Y.A. Naumovich, P.A. Zhmurov, Y.A. Khomutova, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky // Eur. J. Org. Chem. – 2014 – T. 2014, № 36 – C. 8148–8159.
- 179. Noverges B. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of α-Halomethyl Oxime Ethers and Site-Selective Cross-Coupling of Dihalo Derivatives / B. Noverges, C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio // Adv. Synth. Catal. – 2013 – T. 355, № 11–12 – C. 2327–2342.
- 180. Noverges B. Palladium-Catalyzed Suzuki Carbonylative Reaction of α-Halomethyl Oxime Ethers: A Regioselective Route to Unsymmetrical 1,3-Oxyiminoketones / B. Noverges, M. Medio-Simón, G. Asensio // Adv. Synth. Catal. – 2014 – T. 356, № 17 – C. 3649–3658.
- 181. Noverges B. Palladium-Catalyzed Alkoxy- and Aminocarbonylation of α-Halomethyl Oxime Ethers: Synthesis of 1,3-Alkoxyimino Esters and 1,3-Alkoxyimino Amides / B. Noverges, M. Medio-Simón, G. Asensio // Adv. Synth. Catal. – 2015 – T. 357, № 2–3 – C. 430–442.
- 182. Noverges Pedro B. Influence of the Ligand of Palladium(0) Complexes on the Rate of the Oxidative Addition of Aryl and Activated Alkyl Bromides: Csp² –Br versus Csp³ –Br Reactivity and Selectivity

/ B. Noverges Pedro, M. Medio-Simón, A. Jutand // ChemCatChem. – 2017 – T. 9, № 12 – C. 2136– 2144.

- 183. Morriello G.J. Fused bicyclic pyrrolizinones as new scaffolds for human NK1 antagonists / G.J. Morriello, R.J. DeVita, S.G. Mills, J.R. Young, P. Lin, G. Doss, G.G. Chicchi, J. DeMartino, M.M. Kurtz, K.-L.C. Tsao, E. Carlson, K. Townson, A. Wheeldon, S. Boyce, N. Collinson, N. Rupniak, S. Moore // Bioorg. Med. Chem. – 2008 – T. 16, № 5 – C. 2156–2170.
- 184. Buono F.G. Development of Multikilogram Continuous Flow Cyclopropanation of N -Benzylmaleimide through Kinetic Analysis / F.G. Buono, M.C. Eriksson, B.-S. Yang, S.R. Kapadia, H. Lee, J. Brazzillo, J.C. Lorenz, L. Nummy, C.A. Busacca, N. Yee, C. Senanayake // Org. Process Res. Dev. – 2014 – T. 18, № 11 – C. 1527–1534.
- 185. Armani E. Reaction of aldehydes and ketones with t-butyl bromide-dimethyl sulphoxide / E. Armani, A. Dossena, R. Marchelli, G. Casnati // Tetrahedron. 1984 T. 40, № 11 C. 2035–2039.
- 186. Sabounchei S.J. A new Pd(II) complex of a sulfur ylide; Synthesis, X-ray characterization, theoretical study and catalytic activity toward the Suzuki–Miyaura reaction / S.J. Sabounchei, A. Yousefi, M. Ahmadianpoor, A. Hashemi, M. Bayat, A. Sedghi, F.A. Bagherjeri, R.W. Gable // Polyhedron. 2016 T. 117 C. 273–282.
- 187. Ratts K.W. Stable Sulfonium Ylids / K.W. Ratts, A.N. Yao // J. Org. Chem. 1966 T. 31, № 4 C. 1185–1188.
- 188. Cao Z. Synthesis of Dimethyl Aryl Acylsulfonium Bromides from Aryl Methyl Ketones in a DMSO-HBr System / Z. Cao, D. Shi, Y. Qu, C. Tao, W. Liu, G. Yao // Molecules. – 2013 – T. 18, № 12 – C. 15717–15723.
- 189. Stahl I. Diastereomere Cyclopropane aus Benzylidensulfuranen und Chalkonen / I. Stahl, S. Schomburg, H.O. Kalinowski // Chem. Ber. 1984 T. 117, № 6 C. 2247–2260.
- 190. Sukhorokov A.Yu. The Chemistry of *N* , *N* -Bis(siloxy)enamines. Part 8.A General Method for the Preparation of α-Azido Oximes from Aliphatic Nitro Compounds / A.Yu. Sukhorokov, I.V. Bliznets, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, Y.A. Strelenko, S.L. Ioffe // Synthesis. 2005 № 7 C. 1077–1082.
- 191. Dilman A.D. Determination of the Nucleophilicities of *N*,*N* -Bis(silyloxy)enamines / A.D. Dilman, S.L. loffe, H. Mayr // J. Org. Chem. 2001 T. 66, № 9 C. 3196–3200.
- 192. Tabolin A.A. Rearrangement of 3-alkylidene-2-siloxy-tetrahydro-1,2-oxazines (ASENA). A new approach toward the synthesis of 3-α-hydroxyalkyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines / A.A. Tabolin, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe // Tetrahedron. 2009 T. 65, № 23 C. 4578–4592.
- 193. Agafonov N.E. Henry condensation under high pressure 2. Effect of aromatic aldehyde type and pressure on the yield of ?-nitrostyrenes and secondary processes / N.E. Agafonov, I.P. Sedishev, A.V. Dudin, A.A. Kutin, G.A. Stashina, V.M. Zhulin // Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. 1991 T. 40, № 2 C. 366–372.
- 194. Malykhin R.S. An Intramolecular Nitroso-Meerwein–Ponndorf–Verley–Oppenauer Reaction to Access Fused Pyrrolidine Scaffolds / R.S. Malykhin, S.A. Aksenova, A.Yu. Sukhorukov // Org. Lett. 2024 T. 26, № 2 C. 450–455.
- 195. Kawai Y. Asymmetric reduction of nitroalkenes with baker's yeast / Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh // Tetrahedron Asymmetry. – 2001 – T. 12, № 2 – C. 309–318.
- 196. Wang Z. Tandem Michael Addition–Cyclization of Nitroalkenes with 1,3-Dicarbonyl Compounds Accompanied by Removal of Nitro Group / Z. Wang, G. Yue, X. Ji, H. Song, P. Yan, J. Zhao, X. Jia // J. Org. Chem. – 2021 – T. 86, № 20 – C. 14131–14143.
- 197. Winterton S.E. Discovery of Cytochrome P450 4F11 Activated Inhibitors of Stearoyl Coenzyme A Desaturase / S.E. Winterton, E. Capota, X. Wang, H. Chen, P.L. Mallipeddi, N.S. Williams, B.A. Posner, D. Nijhawan, J.M. Ready // J. Med. Chem. 2018 T. 61, № 12 C. 5199–5221.
- 198. Akula P.S. Catalyst- and Substituent-Controlled Switching of Chemoselectivity for the Enantioselective Synthesis of Fully Substituted Cyclobutane Derivatives via 2 + 2 Annulation of

Vinylogous Ketone Enolates and Nitroalkene / P.S. Akula, B.-C. Hong, G.-H. Lee // Org. Lett. – 2018 – T. 20, № 24 – C. 7835–7839.

- 199. Sukhorukov A.Yu. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 1. Asymmetric Synthesis and Stereochemical Assignment of (+)- and (-)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3 *H* -pyrrolizin-3-one / A.Yu. Sukhorukov, Y.D. Boyko, S.L. Ioffe, Y.A. Khomutova, Y.V. Nelyubina, V.A. Tartakovsky // J. Org. Chem. 2011 T. 76, № 19 C. 7893–7900.
- 200. Blanco H. Supramolecular Columnar Liquid Crystals with Tapered-Shape Simple Pyrazoles Obtained by Efficient Henry/Michael Reactions / H. Blanco, V. Iguarbe, J. Barberá, J.L. Serrano, A. Elduque, R. Giménez // Chem. – Eur. J. – 2016 – T. 22, № 14 – C. 4924–4930.
- 201. Li S. Enantioselective hydrogenation of α,β-disubstituted nitroalkenes / S. Li, K. Huang, X. Zhang // Chem. Commun. – 2014 – T. 50, № 64 – C. 8878.
- 202. Zhmurov P. A Novel Entry to 3,4,5-Trisubstituted 2-Pyrrolidones from Isoxazoline-N-oxides / P. Zhmurov, P. Ushakov, R. Novikov, A. Sukhorukov, S. Ioffe // Synlett. 2018 T. 29, № 14 C. 1871–1874.
- 203. Hall M.I. Alkenes from Alcohols by Tandem Hydrogen Transfer and Condensation / M.I. Hall, S.J. Pridmore, J.M.J. Williams // Adv. Synth. Catal. 2008 T. 350, № 13 C. 1975–1978.
- 204. Li S. Enantioselective hydrogenation of α,β-disubstituted nitroalkenes / S. Li, K. Huang, X. Zhang // Chem. Commun. – 2014 – T. 50, № 64 – C. 8878.
- 205. Vidal-Albalat A. Catalytic enantioselective epoxidation of nitroalkenes / A. Vidal-Albalat, K. Świderek, J. Izquierdo, S. Rodríguez, V. Moliner, F.V. González // Chem. Commun. 2016 T. 52, Nº 65 C. 10060–10063.
- 206. Blay G. New Highly Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Cu^{II} and a C₁ -Symmetric Aminopyridine Ligand, and Its Application to the Synthesis of Miconazole / G. Blay, L.R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J.R. Pedro // Chem. Eur. J. 2008 T. 14, № 15 C. 4725–4730.
- 207. Qiong Ji Y. Catalytic anti-selective asymmetric Henry (nitroaldol) reaction catalyzed by Cu(I)– amine–imine complexes / Y. Qiong Ji, G. Qi, Z.M.A. Judeh // Tetrahedron Asymmetry. – 2011 – T. 22, № 24 – C. 2065–2070.
- 208. Manoni F. Catalytic asymmetric Tamura cycloadditions involving nitroalkenes / F. Manoni, U. Farid,
 C. Trujillo, S.J. Connon // Org. Biomol. Chem. 2017 T. 15, № 6 C. 1463–1474.
- 209. Rajkumari K. Waste-to-useful: a biowaste-derived heterogeneous catalyst for a green and sustainable Henry reaction / K. Rajkumari, D. Das, G. Pathak, S.L. Rokhum // New J. Chem. – 2019 – T. 43, № 5 – C. 2134–2140.
- 210. Cheng L. A Highly syn -Selective Nitroaldol Reaction Catalyzed by Cu^{II} –Bisimidazoline / L. Cheng, J. Dong, J. You, G. Gao, J. Lan // Chem. Eur. J. 2010 T. 16, № 23 C. 6761–6765.
- 211. Zhao S. An efficient synthesis of 2-isoxazolines from α-haloketone oximes and dimethyl sulfonium salts / S. Zhao, H. Wang, S. Sun, H. Guo, Z. Chen, J. Wang, L. Wang, S. Liang, G. Wang // Tetrahedron Lett. 2019 T. 60, № 4 C. 382–385.
- 212. Naumovich Y.A. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of α-nitroxy-oxime derivatives from nitronates / Y.A. Naumovich, V.E. Buckland, D.A. Sen'ko, Y.V. Nelyubina, Y.A. Khoroshutina, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe // Org. Biomol. Chem. 2016 T. 14, № 16 C. 3963–3974.
- 213. Malykhin R.S. Reversible pH-dependent cyclization of hydroxy-substituted gem-chloronitroso compounds to isoxazoline N-oxides and 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine N-oxides / R.S. Malykhin, A.Yu. Sukhorukov // Russ. Chem. Bull. 2024 T. 73, № 5 C. 1303–1311.
- 214. Lukoyanov A.A. Nitronate-aryne cycloaddition as a concise route to stereochemically complex fused benzisoxazolines and amino alcohols / A.A. Lukoyanov, A.A. Tabolin, Y.V. Nelyubina, S.A. Aksenova, A.Yu. Sukhorukov // Org. Biomol. Chem. 2023 T. 21, № 18 C. 3871–3880.
- 215. Lancelot S.F. Substituent effects on the ionization reaction of β-mesylate phenethyl radicals / S.F. Lancelot, F.L. Cozens, N.P. Schepp // Org Biomol Chem. 2003 T. 1, № 11 C. 1972–1979.