

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ**

**ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

---

*На правах рукописи*



**Лукоянов Александр Александрович**

**РЕАКЦИЯ [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ  
НИТРОНАТОВ К АРИНАМ КАК НОВЫЙ ПУТЬ К СИНТЕЗУ  
N-O ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

(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 .....	4
1. Введение.....	5
2. Литературный обзор. Методы синтеза 1,2-бензизоксазолов и 1,2-бензизоксазолинов .....	9
2.1. Сборка 1,2-бензизоксазольного цикла .....	11
2.1.1. Получение бензизоксазолов из <i>o</i> -замещенных арил-оксимов. Синтез путем образования связи C-O.....	12
2.1.2. Синтез бензизоксазолов из <i>o</i> -гидроксиарил оксимов и иминов. Образование связи N-O. 18	
2.1.3. Синтез бензизоксазолов из циклических 1,3-дикарбонильных соединений.....	26
2.1.4. Создание бензольного кольца. Синтез из замещённых изоксазолов .....	28
2.1.5. Синтез бензизоксазолов по реакциям [3+2]-циклоприсоединения. Одновременное образование связей C-O и C-N.....	31
2.1.5.1. Получение бензизоксазолов из аринов .....	31
2.1.5.2. Синтез бензизоксазолов по реакциям циклоприсоединения нитрилоксидов к бензохинонам.....	35
2.1.6. Синтез бензизоксазолов через образование двойной связи C=N.....	36
2.1.7. Синтез бензизоксазол-N-оксидов и их перегруппировка в бензизоксазол .....	37
2.2. Получение солей бензизоксазолия .....	39
2.3. Синтез 2,3-дигидро-1,2-бензизоксазолов (бензизоксазолинов) .....	40
2.3.1. Синтез бензизоксазолинов из оснований Шиффа салициловых альдегидов.....	41
2.3.2. Получение бензизоксазолинов из производных 1,2-бензизоксазов.....	41
2.3.3. Синтез бензизоксазолинов через формирование бензольного фрагмента .....	43
2.3.4. Получение бензизоксазолинов путем реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к аринам.....	44
2.3.4. Получение бензизоксазолинов через Rh-катализируемая циклизации .....	47
2.4. Получение 1,2-бензизоксазолин-3-онов.....	48
3. Обсуждение результатов .....	52
3.1. Синтез исходных соединений .....	53
3.1.1. Синтез $\alpha$ -алкильных и $\alpha$ -незамещенных нитроалкенов .....	54
3.1.2. Синтез $\alpha$ -галогенированных нитроалкенов .....	56
3.2. Синтез циклических нитронатов .....	58
3.2.1. Получение шестичленных циклических нитронатов .....	58
3.2.2. Синтез пятичленных циклических нитронатов.....	62
3.3. Взаимодействие аринов с пятичленными- и 3-алкил-шестичленными циклическими нитронатами.....	64
3.3.1. Синтез стабильных бензаннелированных нитрозоацеталей.....	64
3.3.2. Объяснение механизма образования бензаннелированных нитрозоацеталей.....	71

3.3.3. Синтетические трансформации полученных нитрозоацеталей.....	73
3.4. Взаимодействие аринов с циклическими шестичленными нитронатами, незамещенными по 3-му положению .....	79
3.4.1. Синтез 3-арил-5,6-дигидро-4 <i>H</i> -1,2-оксазинов.....	79
3.4.2. Обсуждение механизма реакции .....	85
3.4.3. Синтетические трансформации полученных 3-арил-1,2-оксазинов .....	88
3.5. Взаимодействие аринов с 3-бром-1,2-оксазин- <i>N</i> -оксидами.....	91
3.5.1. Синтез 3-винил-бензизоксазолов.....	91
3.5.2. Предполагаемый механизм реакции аринов с 3-галоген-1,2-оксазин- <i>N</i> -оксидами.....	96
3.5.3. Синтетические трансформации 3-винил-1,2-бензизоксазолов.....	98
3.6. Заключение .....	103
4. Экспериментальная часть.....	106
4.1. Синтез исходных соединений .....	106
Синтез предшественников аринов.....	106
4.1.1. Синтез $\alpha$ -алкильных и $\alpha$ -незамещенных нитроалкенов .....	106
4.1.2. Синтез $\alpha$ -галогенированных нитроалкенов .....	111
4.2. Синтез циклических нитронатов .....	114
4.2.1. Синтез шестичленных нитронатов.....	114
4.2.2. Синтез пятичленных циклических нитронатов.....	127
4.3. Взаимодействие аринов с пятичленными- и 3 алкил шестичленными циклическими нитронатами.....	129
4.3.1. Синтез стабильных бензаннелированных нитрозоацеталей.....	129
4.3.3. Синтетические трансформации полученных нитрозоацеталей.....	149
4.4. Взаимодействие аринов с циклическими шестичленными нитронатами, незамещенными по 3-му положению .....	157
4.4.1. Синтез 3-арил-5,6-дигидро-4 <i>H</i> -1,2-оксазинов.....	157
4.4.3. Синтетические трансформации полученных 3-арил-1,2-оксазинов .....	168
4.5. Взаимодействие аринов с 3-бром-1,2-оксазин- <i>N</i> -оксидами.....	171
4.5.1. Синтез 3 винил-бензизоксазолов .....	171
4.5.3. Синтетические трансформации 3-винил-1,2-бензизоксазолов.....	180
5. Выводы.....	184
6. Список публикаций.....	185
7. Список литературы .....	186

## Список сокращений

An – 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

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

DEAD – диэтилазодикарбоксилат

DIAD – диизопропилазодикарбоксилат

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин

DMEDA – *N,N'*-диметилэтилендиамин

dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол

*m*CPBA – *мета*-хлорпербензойная кислота

NaHMDS – бис(триметилсилил)амид натрия

NCS – *N*-хлорсукцинимид

PfA – (бис(трифторацетокси)иод)бензол

TBHP – *трет*-Бутилгидропероксид

TFE – 2,2,2-трифторэтанол

ДБН – 1,5-диазабцикло[4.3.0]нонен-5

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

DMFDMA – *N,N*-диметилформамида диметилацеталь

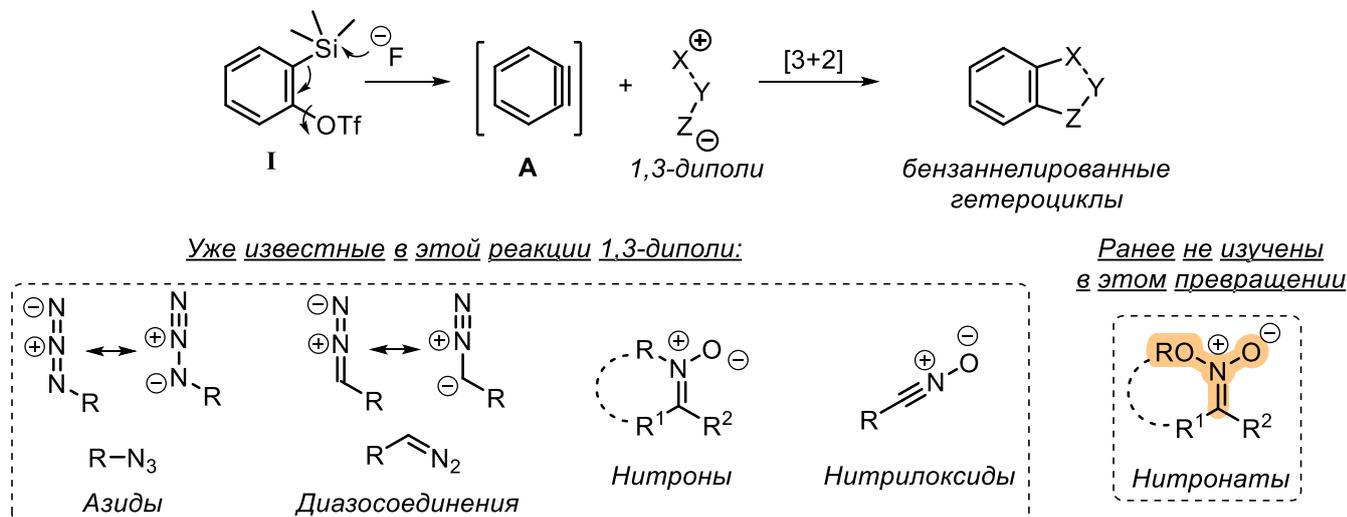
DMЭ – 1,2-диметоксиэтан

ДХЭ – 1,2-дихлорэтан

ЛДА – диизопропиламид лития

## 1. Введение

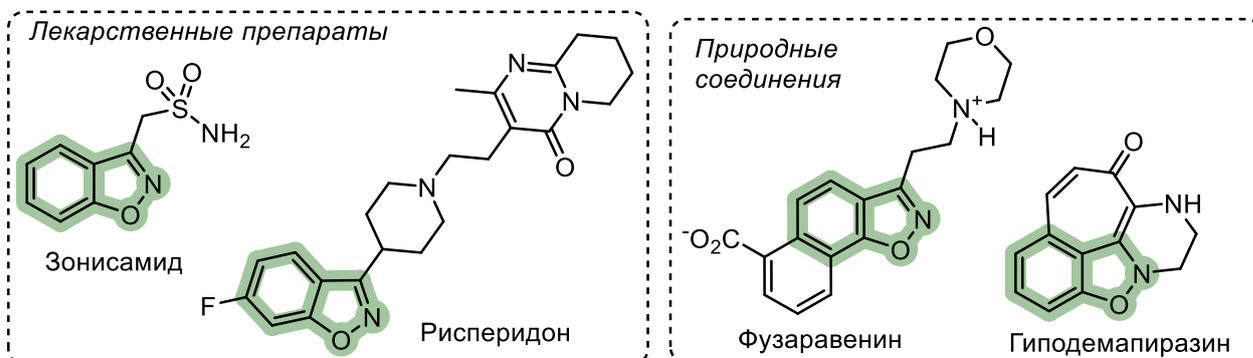
**Актуальность работы.** Арины (A) являются высокореакционными интермедиатами, легко вступающими во множество реакций, что позволяет использовать их для получения широкого спектра соединений, содержащих одно или несколько ароматических колец [1]. Несмотря на то, что история химии аринов насчитывает более 120 лет, наибольшее развитие она получила лишь с конца двадцатого века, когда Х. Кобаяши предложил использовать силиларилтрифлаты I для генерирования аринов в мягких условиях под действием источника фторида [2]. Одними из наиболее востребованных и хорошо изученных реакций аринов являются процессы циклоприсоединения, в частности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, позволяющие за одну стадию синтезировать азотистые бензаннелированные гетероциклы с одним или более гетероатомами. В настоящее время наиболее хорошо изучены процессы [3+2]-циклоприсоединения аринов с такими азотсодержащими 1,3-диполями, как азиды, диазосоединения, нитроны и нитрилоксиды (Схема 1). Эти реакции ведут к гетероциклическим системам бензотриазола, индазола, бензизоксазолина и бензизоксазола, соответственно.



**Схема 1.** Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием аринов.

Однако циклоприсоединение аринов с такими 1,3-диполями, как *O*-эфиры нитроновых кислот (нитронаты), в литературе ранее не было известно. Можно ожидать, что эта реакция будет приводить к бензаннелированным азот-кислородным гетероциклам – бензизоксазолинам или бензизоксазолам. Производные бензизоксазола проявляют разнообразную биологическую активность [3,4], а также могут использоваться для защиты растений в сельском хозяйстве [5,6]. Известны бензизоксазол-содержащие

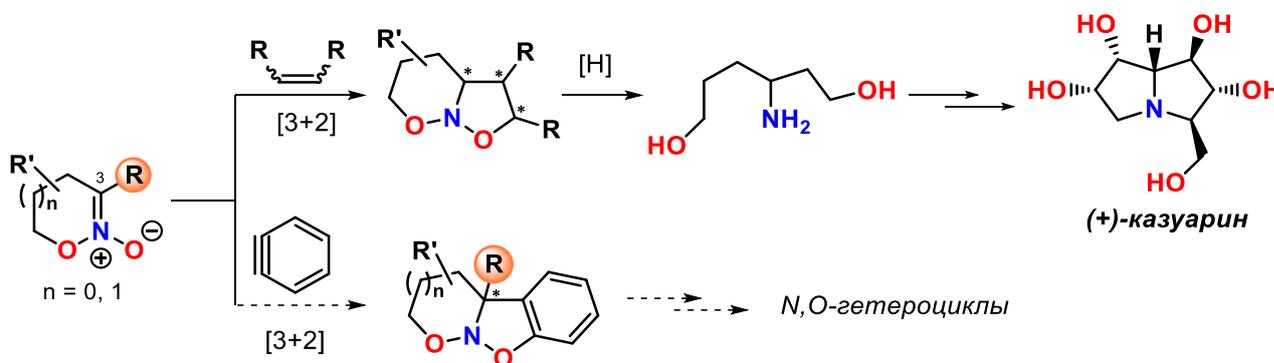
медицинские препараты – антиконвульсант Зонисамид и атипичный антипсихотик Рисперидон (Рисунок 1) [3,7,8], а также некоторые природные соединения, например, нафталин-аннелированный изоксазол Фузаравенин [9] и полициклический алкалоид Гиподемапиразин [10].



**Рисунок 1.** Примеры бензизоксазол- и бензизоксазолин-содержащих биологически активных молекул.

Несмотря на то, что описано множество методов получения бензизоксазолов и бензизоксазолинов, зачастую их полифункционализированные производные остаются труднодоступными. Поэтому, разработка новых методов их синтеза, в том числе с использованием реакций аринов, является актуальной задачей.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Циклические нитронаты являются удобными полупродуктами для синтеза стереохимически сложных молекул. Одним из наиболее важных превращений для этих соединений являются реакции [3+2]-циклоприсоединения, ведущие к циклоаддуктам (изоксазолидинам), дальнейшие трансформации которых позволяют получать целевые полифункционализированные азотсодержащие структуры (например, (+)-казуарин, Схема 2).



**Схема 2.** Реакции [3+2]-циклоприсоединения циклических нитронатов.

На данный момент наиболее хорошо изучено циклоприсоединение нитронатов с алкенами, намного меньше информации о взаимодействии с алкинами, однако реакции

нитронатов (циклических и ациклических) с аринами не были изучены. В данной работе впервые исследовано сочетание циклических нитронатов с *in situ* генерируемыми аринами, а также изучены закономерности, ключевым образом влияющие на результат этой реакции. Это обстоятельство характеризует новизну настоящей диссертационной работы.

В результате диссертационного исследования были разработаны методы направленного синтеза бензизоксазолинов (полициклических бензаннелированных нитрозоацеталей), 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов и труднодоступных 3-винил-1,2-бензизоксазолов, исходя из доступных циклических нитронатов и коммерческих предшественников аринов Кобаяши. Продемонстрирован синтетический потенциал полученных в ходе исследования соединений, в том числе в синтезе полизамещенных 1,3- и 1,4-аминоспиртов – ценных полупродуктов для задач медицинской химии. Таким образом, изученная в данной работе реакция аринов с циклическими нитронатами позволяет, используя всего один тип диполей, получать широкий спектр востребованных азот-кислородных гетероциклов и азотсодержащих молекул, что подчеркивает практическую значимость диссертационного исследования.

**Цель работы.** Целью данной работы является исследование реакции [3+2]-циклоприсоединения пяти- и шестичленных циклических нитронатов с *in situ* генерируемыми аринами, изучение химических свойств образующихся циклоаддуктов, а также разработка на основе этих процессов новых методов получения ценных для медицинской химии полупродуктов. В ходе работы были решены следующие **задачи**:

1. Исследование взаимодействия предшественников аринов с пяти- и шестичленными нитронатами с различными типами замещения. Изучение влияния условий реакции и природы заместителя R при атоме C(3) на результат реакции.

2. Изучение реакции [3+2]-циклоприсоединения *in situ* генерируемых аринов с 3-алкил-замещенными пяти- и шестичленными циклическими нитронатами. Разработка диастереселективного метода синтеза полициклических бензаннелированных нитрозоацеталей. Изучение стереохимических особенностей процесса и химических свойств полученных циклоаддуктов.

3. Исследование взаимодействия аринов и шестичленных циклических нитронатов, незамещенных по 3-му положению. Разработка метода получения 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов.

4. Изучение реакции циклоприсоединения аринов с 3-галоген-замещенными 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксидами. Разработка метода синтеза труднодоступных 3-винил-1,2-бензизоксазолов через фрагментацию первично образующихся циклоаддуктов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Реакция циклических нитронатов с *in situ* генерируемыми аринами протекает через первоначальное образование циклоаддуктов в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения.

2. В ходе процесса циклоприсоединения аринов с 3-алкил и 3-фенил-замещенными циклическими нитронатами образуются стабильные бензannelированные нитрозоацетали.

3. Реакция аринов с шестичленными циклическими нитронатами, незамещенными по 3-му положению, приводит к лабильным циклоаддуктам, которые претерпевают раскрытие изоксазолидинового цикла с образованием 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов.

4. При взаимодействии 3-бром-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксидов с аринами промежуточный циклоаддукт претерпевает фрагментацию по 1,2-оксазиновому циклу, давая 3-винил-1,2-бензизоксазолы.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований было опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных журналах, 1 обзор и 5 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

**Личный вклад автора** состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, а также доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель принимал непосредственное участие в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

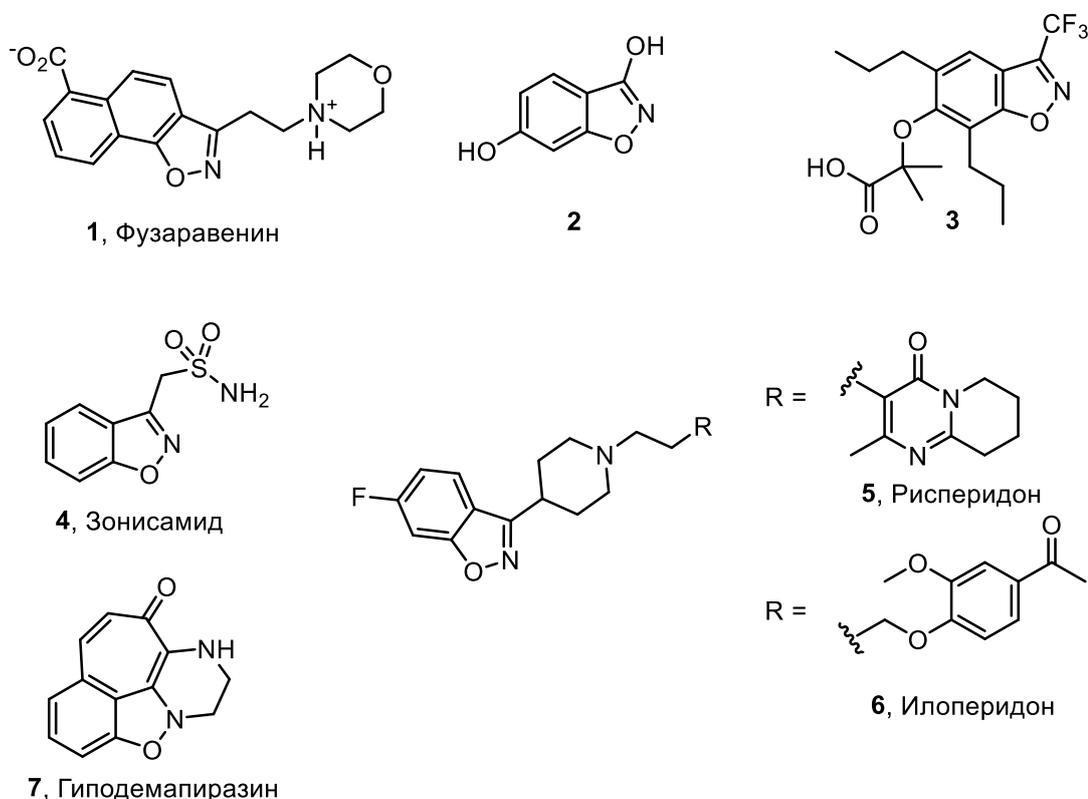
**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 206 страницах, содержит 11 рисунков, 100 схем, 3 таблицы и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

## 2. Литературный обзор.

### Методы синтеза 1,2-бензизоксазолов и 1,2-бензизоксазолинов

Гетероциклические соединения составляют почти половину известных органических соединений и находят разнообразное применение в медицине, агрохимии, материаловедении, химии полимеров [11]. Наиболее распространёнными представителями этого класса соединений являются различные азотсодержащие гетероциклы, которые входят в состав множества лекарственных препаратов [12]. Особый интерес представляют соединения с более чем одним гетероатомом в цикле, поскольку введение дополнительного гетероатома позволяет получить вещества с новой биологической активностью. В то же время, такие гетероциклические системы требуют более специфичных методов сборки. Стоит отметить, что многие азотсодержащие гетероциклы являются так называемыми «привелегированными» структурными фрагментами для задач медицинской химии. Особую значимость представляют соединения, которые содержат в своем составе изоксазольный фрагмент – пятичленный ненасыщенный азот-кислородный гетероцикл, в котором атомы азота и кислорода находятся в соседних положениях. Такие соединения нашли применение в различных сферах человеческой жизни, в частности, они используются в сельском хозяйстве [13] и, особенно, в медицине [14,15]. Родственные им бензаннелированные производные – 1,2-бензизоксазолы (бензо[d]изоксазолы, индоксазены) проявляют противогрибковую, антибактериальную, противораковую, противовоспалительную и анти-ВИЧ активность [3,4], а также могут использоваться для защиты растений в сельском хозяйстве [5,6]. Известно несколько природных соединений, содержащих бензизоксальный фрагмент в своей структуре. Так, описан нафталин-аннелированный изоксазол Фузаравенин **1**, существующий в форме цвиттер-иона, который был выделен из экстрактов почвенного гриба *F. avenaceum* SF-1502 [9]. Другим примером является простой по своей структуре алкалоид **2** (3,6-дигидрокси-1,2-бензизоксазол), который был выделен из фиолетовой хромобактерии (*Chromobacterium violaceum*) и проявлял селективную активность против грамотрицательных бактерий [10]. Но наиболее широкое применение нашли другие, синтезированные человеком препараты, на основе 1,2-бензизоксазола. Например, соединение **3** является двойным агонистом  $\alpha$ - и  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor, сокр. PPAR) с относительной селективностью по отношению к PPAR $\alpha$ , и может быть

потенциально использовано для лечения диабета второго типа и дислипидемии [16,17]. Бензизоксазольный фрагмент встречается во множестве уже одобренных медицинских препаратов. Наиболее известными примерами являются антиконвульсант Зонисамид **4** (продаваемый под торговой маркой Zonisgran), применяемый для лечения эпилепсии и болезни Паркинсона, а также атипичные антипсихотики (антипсихотические препараты) Рисперидон **5** и Илоперидон **6**, используемые для лечения шизофрении и биполярного расстройства (Рисунок 1) [3,7,8]. Как можно заметить, соединения **5** и **6** содержат атом фтора в 6-м положении бензизоксазольного цикла и, среди всего многообразия биологически активных молекул на основе бензизоксазола, именно производные 6-фторбензизоксазола являются наиболее распространенными и наиболее активными. Родственные бензизоксазолам соединения, а именно частично восстановленные производные – бензизоксазолины (2,3-дигидро-1,2-бензизоксазолы) также представляют отдельный интерес. Известен пример природного соединения – полициклического алкалоида Гиподемапиразина **7**, который был выделен из папоротника *Hypodematium sinense* [10], но более востребованы синтетически полученные *N*-ариллированные бензизоксазолины, проявляющие противомикробную активность [18,19].



**Рисунок 1.** Примеры биологически активных соединений, содержащих фрагмент бензизоксазола (бензизоксазолина) в своем составе.

За последние 25 лет появилось множество новых методов получения гетероциклических систем бензизоксазола и бензизоксазолина, что связано с активным развитием как металл-катализируемых реакций кросс-сочетания, так и химии аринов. При этом, активно применяются и более классические, разработанные ранее методы сборки этих гетероциклов. В литературном обзоре будут рассмотрены синтетические методы получения 1,2-бензизоксазолов и бензизоксазолинов, отраженные в литературе с 1999 года, то есть, после последнего исчерпывающего обзора по синтезу и свойствам этих соединений [20]. Здесь будут рассмотрены как классические методы синтеза, так и более современные, и основной упор будет сделан именно на новых методологиях (в частности, реакциях диполярного присоединения к аринам и металл-катализируемых реакциях сочетания/циклизации).

### 2.1. Сборка 1,2-бензизоксазольного цикла

Существует множество синтетических методов, которые позволяют получать целевые бензизоксазолы из различных предшественников. На Схеме 1 в общем виде приведено несколько самых распространенных методов сборки 1,2-бензизоксазола. Классические подходы к этой гетероциклической системе основаны на замыкании пятичленного кольца. Они включают либо синтез через образование связи C–O (Схема 1, *путь а*), либо через образование связи N–O (Схема 1, *путь б*). В первом случае в качестве исходных соединений используют *орто*-замещенные арилоксимы **8**, а циклизация протекает в основных условиях. Второй подход основан на использовании *о*-гидрокси *N*-замещенных арил иминов **9**. Важно, что субстраты **8** и **9** могут быть легко получены из соответствующих карбонильных соединений, что делает два этих синтетических подхода к бензизоксазолам одними из старейших и наиболее используемых. Известны методы синтеза бензизоксазола, основанные на реакциях окисления его частично восстановленных производных (например, циклогексан-аннелированных изоксазолов **11**), которые можно получить из 1,3-дикарбонильных соединений **10** (Схема 1, *путь в*). Другая методология заключается в формировании бензольного кольца в полизамещенных изоксазолах **12** (Схема 1, *путь г*). Использование реакции [3+2]-циклоприсоединения аринов (или олефинов) с различными 1,3-диполями позволяет создавать пятичленный цикл в бензизоксазоле через одновременное образование C–C и C–O связей (Схема 1, *путь д*). Такой метод, как обработка кислотой *О*-арилированных оксимов **15**, основанный

на образовании пятичленного цикла через создание связи  $C=N$ , хорошо зарекомендовал себя в синтезе разных 3-аминобензизоксазолов, однако может быть использован и для синтеза других производных (Схема 1, *путь е*). Описанные выше методы, а также более частные, не приведенные на схеме, но используемые для получения бензизоксазолов, будут рассмотрены далее более подробно.

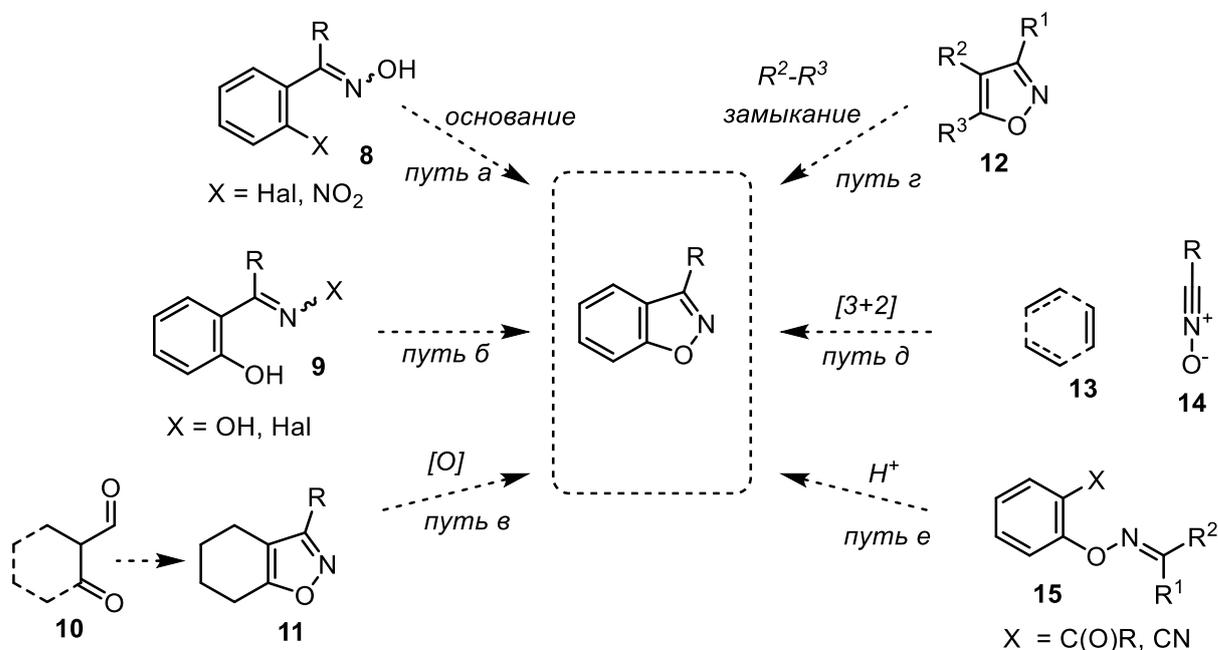
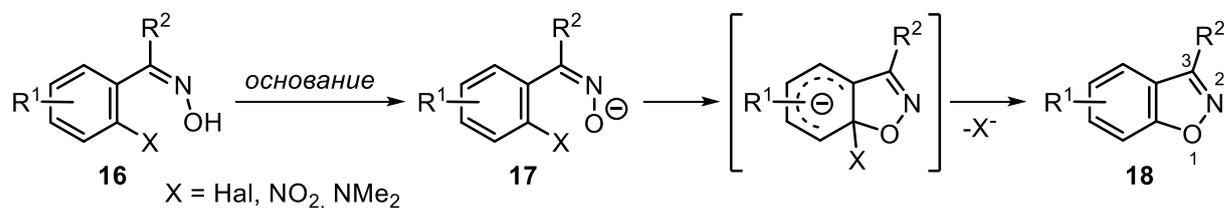


Схема 1. Основные подходы к синтезу 1,2-бензизоксазолов.

### 2.1.1. Получение бензизоксазолов из *o*-замещенных арил-оксимов. Синтез путем образования связи $C-O$

Замыкание пятичленного цикла под действием основания на арилоксимы **16**, содержащие уходящую группу в *орто*-положении, является одним из первых методов синтеза бензизоксазола [20], до сих пор не потерявшим свою актуальность (Схема 2). Для этой реакции обычно применяют такие основания, как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ , *t*-BuOK и другие, при этом процесс проводят в полярных растворителях спирты, диоксан, ТГФ, ДМФ и пр.). Однако, известны циклизации 2-галоген арилоксимов **16** ( $X = \text{Hal}$ ) без использования основания, при нагреве в ПЭГ-600 под действием микроволнового излучения [21]. Реакция начинается с депротонирования  $-\text{OH}$  группы и образования аниона оксима **17**. Последующая внутримолекулярная атака атомом кислорода по *орто*-положению ароматического кольца и элиминирование аниона  $X^-$  приводят к образованию целевого бензизоксазола **18**, с образованием связи  $C-O$ , по механизму нуклеофильного ароматического замещения ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ). В соответствии с механизмом, наличие

электронодонорных заместителей R<sup>1</sup> в ароматическом кольце снижает реакционную способность субстратов **16**, тогда как электроноакцепторные заместители способствуют циклизации.

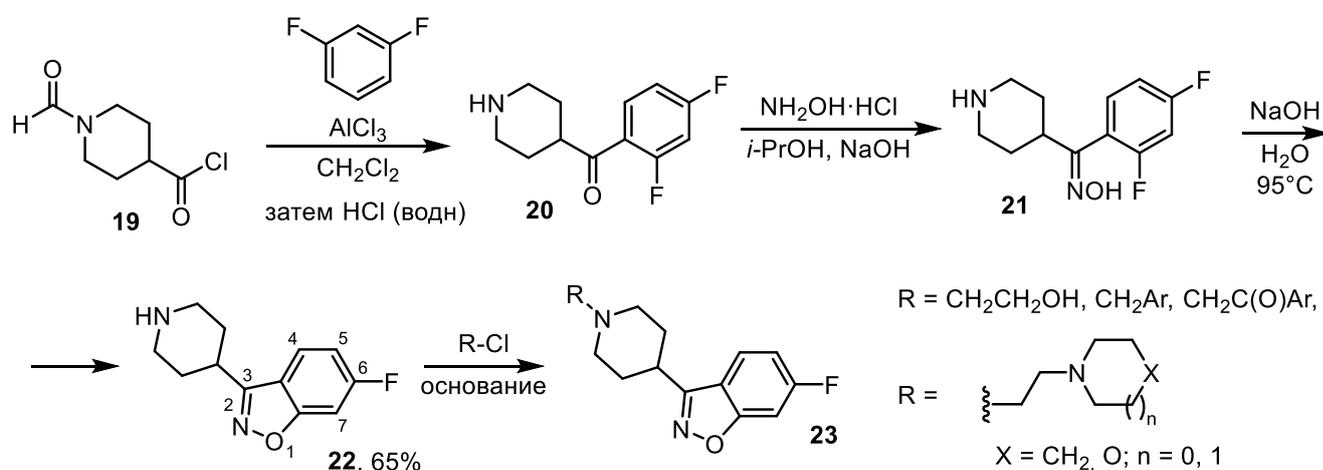


**Схема 2.** Общая схема синтеза бензизоксазолов путём циклизации оксимов **16**.

Реакционная способность *o*-замещенных арилоксимов **16** также напрямую зависит от природы уходящей группы X. Самую высокую реакционную способность демонстрируют фторпроизводные (X = F), однако могут быть использованы и другие галоген-замещенные оксимы (X = Br, Cl), а также *o*-нитроарилоксимы (X = NO<sub>2</sub>). Описан даже пример циклизации *o*-диметиламинооксимов (X = NMe<sub>2</sub>) [22], несмотря на то, что диметиламино-группа является плохим нуклеофугом. Другим ключевым фактором реакции циклизации является конфигурация исходного оксима **16**. Согласно литературным данным, только *Z*-изомер вступает в реакцию, образуя бензизоксазол, в то время как *E*-изомер приводит к образованию побочных продуктов [20,23]. Тем не менее, следует учитывать возможность изомеризации оксимино-группы в условиях реакции, поэтому в основном используют смеси *E/Z*- изомеров оксимов. Несмотря на то, описанный выше подход к синтезу бензизоксазола известен уже более столетия, он по-прежнему остается одним из наиболее распространенных путей к разнообразным производным бензизоксазола. Ниже будут рассмотрены недавние примеры использования этой реакции, а также её модификации.

С использованием реакции замыкания пятичленного цикла под действием основания был разработан метод синтеза фармакологически значимых 6-фтор-1,2-бензизоксазолов [24–26]. Необходимый для реакции циклизации *o*-фтороксим **21** был получен из соответствующего хлорангидрида **19** с помощью реакции Фриделя-Крафтса, с последующим взаимодействием карбонильного соединения **20** с гидрохлоридом гидроксиламина. Стадия циклизации была проведена путём обработки соединения **21** водным раствором NaOH при температуре 95°C. В результате был получен 6-фтор-

бензизоксазол **22** с выходом 65% \* [27]. (Соединение **23** является предшественником многих биологически активных соединений, в частности, Илоперидона **6**, потому для него был разработан практичный синтез в проточном реакторе [28], в водной среде). Реакция полупродукта **22** с различными алкилхлоридами позволила получить широкий спектр 3-замещённых бензизоксазолов **23** (Схема 3), которые проявляют сильные ингибирующие свойства в отношении ацетилхолинэстеразы и обладают антибактериальной активностью. Подобный синтетический подход был использован для получения других 6-галоген-3-замещённых 1,2-бензизоксазолов, которые могут быть использованы в качестве блокаторов натриевых каналов, противосудорожных средств [29] и новых потенциальных ингибиторов коррозии [30].

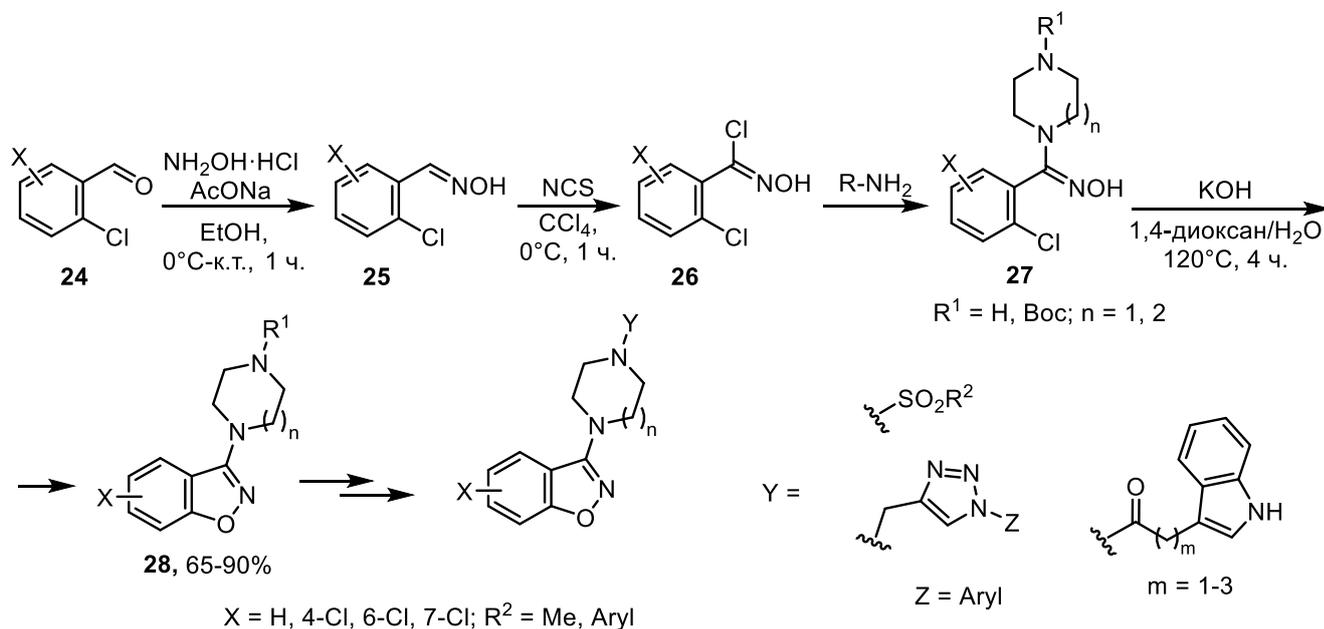


**Схема 3.** Синтез производных 6-фтор-бензизоксазола **22** и **23**.

Подход, основанный на замыкании пятичленного цикла под действием основания, может быть использован не только для синтеза 3-алкилзамещенных бензизоксазолов. Эта реакция была модифицирована для получения фармакологически значимых 3-аминозамещенных производных [31–33], в частности, бензизоксазолов **28**, содержащих циклический амин в 3-м положении (Схема 4) [34–36]. Для этого последовательно проводили реакцию 2-хлорбензальдегидов **24** с гидроксиламином и *N*-хлорсукцинимидом, что привело к образованию замещенных 2-хлор-*N*-гидроксибензимидазилхлоридов **26**. Дальнейшее замещение атома хлора под действием избытка соответствующих циклических аминов дало желаемые предшественники **27**. Циклизация в основных условиях (нагревание с КОН в смеси диоксан/вода) привела к образованию 3-амино-замещённых бензизоксазолов **28** с хорошими выходами.

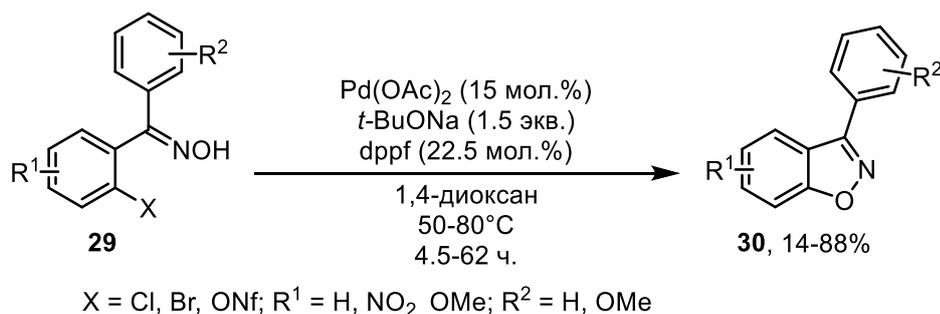
\* Здесь и далее выход указан только на финальную стадию получения гетероциклической системы бензизоксазола.

Последующая функционализация атома азота пиперазинового кольца позволила получить широкий спектр биологически активных производных, содержащих сульфонильный, триазольный или индольный фрагменты.



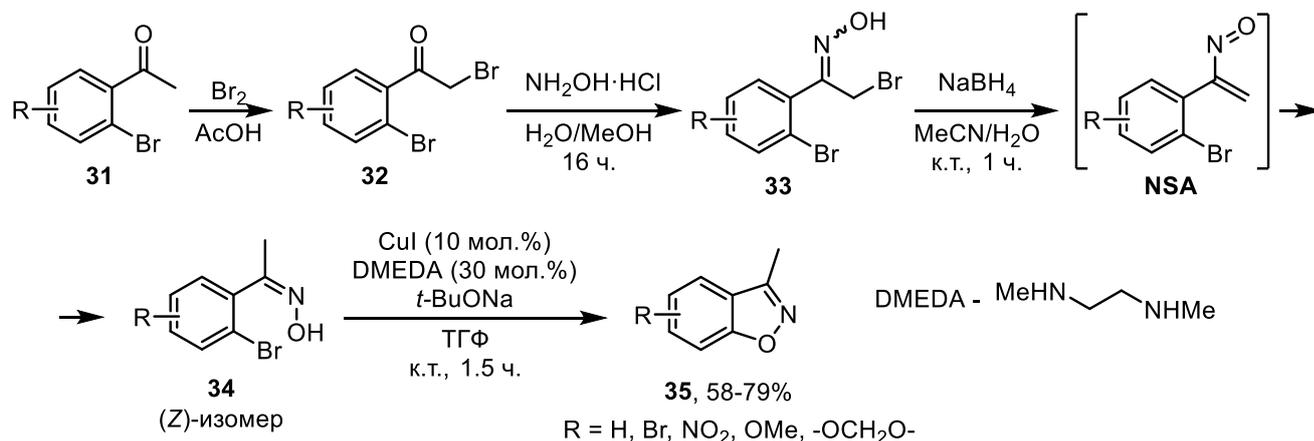
**Схема 4.** Синтез 3-аминозамещенных бензизоксазолов.

Для проведения реакции в более мягких условиях (например, без нагрева со щелочью при высокой температуре), можно активировать уходящую группу, используя катализ комплексами переходных металлов. В литературе описаны реакции циклизации *o*-замещённых арилоксимов **29**, катализируемые соединениями палладия (Схема 5) [37,38]. Реакция 2-галогенарилоксимов ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ) и *t*-BuONa в присутствии 15 мол.% Pd(OAc)<sub>2</sub> при умеренном нагревании приводила к образованию 3-арилбензизоксазолов **30** с высокими выходами до 88%. Однако при использовании в качестве исходных соединений соответствующих арилноафлатов ( $X = \text{ONf}$ ), обычно хорошо вступающих в реакции кросс-сочетания, происходило значительное снижению выхода целевого бензизоксазола до 14% [38].



**Схема 5.** Синтез 3-арил-1,2-бензизоксазолов **32** путем Pd-катализируемой реакции циклизации оксимов **31**.

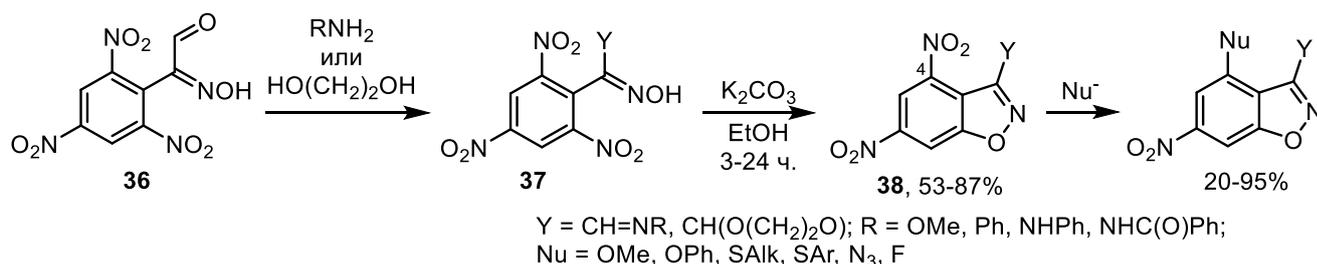
Дорогостоящие палладиевые катализаторы для реакции металл-катализируемого замыкания пятичленного цикла бензизоксазола можно заменить на более доступные соли меди (I) [23,39]. Например, Тойс и коллеги осуществили катализируемую медью циклизацию *Z*-изомеров оксимов в присутствии CuI [23]. Необходимые *Z*-оксимы **34** были селективно синтезированы из соответствующих 2-бромацетофенонов **31** в три этапа: α-галогенирование до фенацилбромидов **32**, реакция с гидроксиламином с получением бромоксимов **33** и восстановление с NaBH<sub>4</sub>, предположительно протекающее через промежуточное образование нитрозоалкена NSA (Схема 6). Стадию циклизации проводили в мягких условиях с использованием 10 мол.% CuI и *N,N*-диметилэтилендиамина (DMEDA) в качестве лиганда при комнатной температуре. В результате были получены целевые гетероциклы **35** с хорошими выходами. Авторы также показали, что предложенное превращение имеет каталитическую природу, поскольку обработка *Z*-оксима основанием и DMEDA в отсутствие соли меди не приводила к образованию бензизоксазола. Однако сразу после добавления иодида меди (I) реакция протекала практически мгновенно. Дополнительно было показано, что в условиях реакции не происходит *E/Z*-изомеризации оксима, поскольку при проведении реакции с *E*-изомером не наблюдалось образования целевого продукта. Этот факт обуславливает необходимость селективного получения *Z*-изомеров оксимов для этой реакции [23].



**Схема 6.** Cu-катализируемая реакция получения бензизоксазолов из *Z*-оксимов **36**.

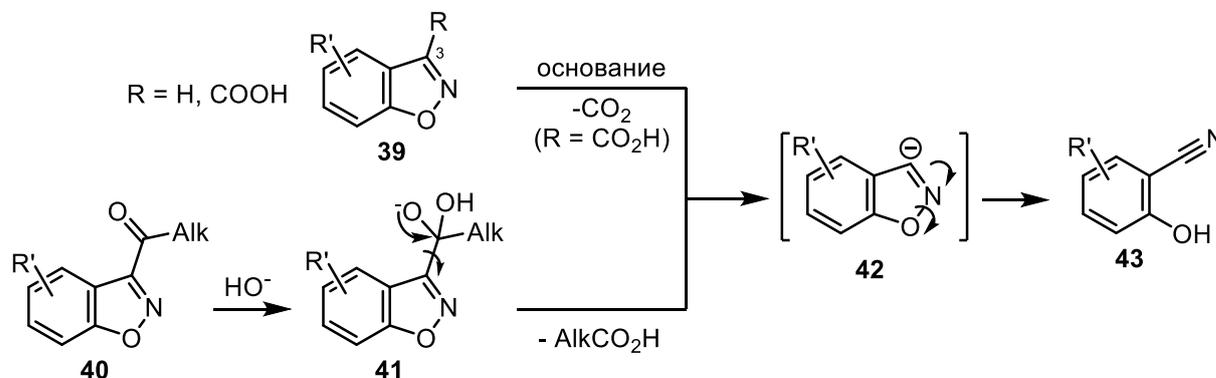
Как было отмечено ранее, бензизоксазолы могут быть легко синтезированы из *o*-нитроарилоксимов в присутствии оснований [40,41]. Шевелев и его коллеги сообщили, что производные полинитроарилоксимов могут служить удобными субстратами для синтеза бензизоксазола (Схема 7) [41]. Для этого формильную группу альдегидоксимов **36** защитили с получением имино-производных ( $Y = \text{CH}=\text{NR}$ ) или диоксолана

(Y = CH(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) **37**. Обработка полученных защищённых оксимов карбонатом калия в этаноле привела к замещению одной нитрогруппы с образованием 4,6-динитробензизоксазолов **38** с хорошими выходами. Полученные 4,6-динитробензизоксазолы могут быть использованы в качестве исходных соединений для синтеза более сложных гетероциклических систем, таких как 4-нитро-6,7-фуроксанобензо[d]изоксазолы [42]. Кроме того, соединения **38** можно модифицировать путём селективного замещения нитрогруппы в 4-м положении различными нуклеофилами, такими как OAlk, OAr, SAlk, азид- и фторид-анионы.



**Схема 7.** Синтез бензизоксазолов **38** из *o*-нитрозамещенных арилоксимов **36**.

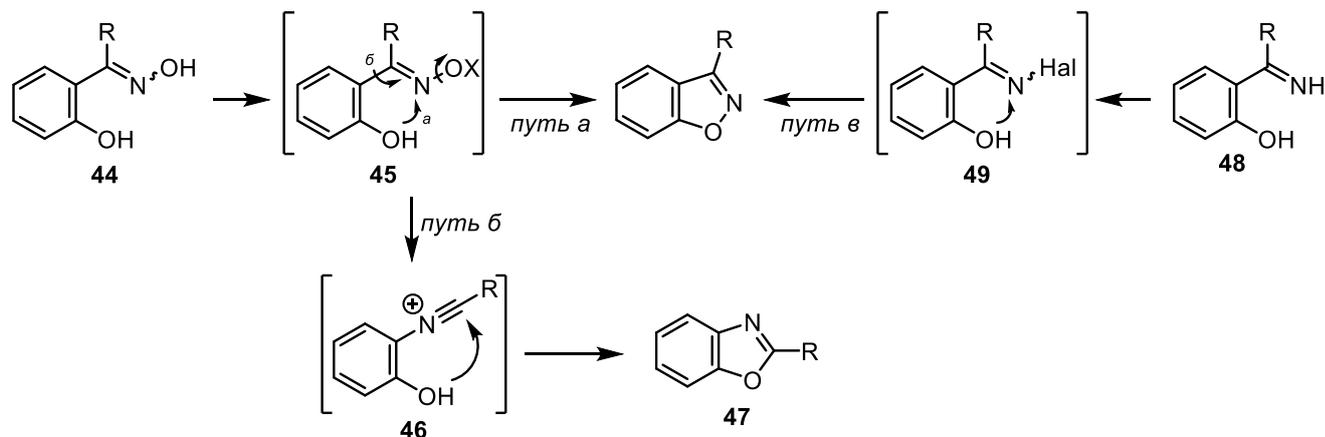
Несмотря на высокую синтетическую значимость реакции циклизации *o*-замещённых арилоксимов под действием основания, этот метод имеет определённые ограничения. В частности, данный подход практически непригоден для синтеза бензизоксазолов, содержащих такие заместители в 3-м положении, как R = H, CO<sub>2</sub>H (**39**) и C(O)Alk (**40**) (Схема 8). В этих случаях первоначально образующийся бензизоксазол может подвергаться либо отщеплению протона, либо декарбоксилированию/деацилированию при атоме С-3 (элиминирование по Кемпу), что приводит к разрыву связи N-O в анионе **42** и образованию соответствующих салицилонитрилов **43** [20,43].



**Схема 8.** Возможные побочные реакции при синтезе бензизоксазолов путем циклизации *o*-замещенных **42,43** под действием основания.

### 2.1.2. Синтез бензизоксазолов из *o*-гидроксиарил оксимов и иминов. Образование связи N–O.

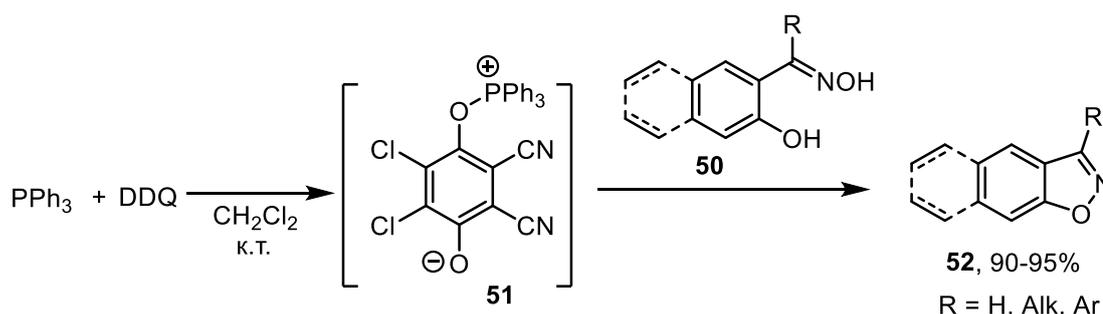
Вторым по распространённости методом получения бензизоксазолов является синтез из производных 2-гидроксибензоильных соединений. Этот подход основан на нуклеофильном замещении при атоме азота фенольным гидроксидом, что позволяет получить целевую гетероциклическую систему. Существуют две основные стратегии синтеза. Первая заключается в циклизации 2-гидроксиарилоксимов **44** через формальную реакцию дегидратации (Схема 9, *путь а*). Для этого гидроксильную группу оксима сначала превращают в хорошую уходящую группу ОХ, чтобы можно было осуществить последующую циклизацию. Однако стоит учитывать, что конкурирующим процессом может стать перегруппировка Бекмана (**45**→**46**), приводящая к образованию бензо[*d*]оксазолов **47** в качестве побочных продуктов (*путь б*) [44–46]. Вторая стратегия основана на циклизации *N*-галоген-2-гидроксиарилиминов **49**, которые получают из соответствующих иминов **48** (схема 10, *путь в*). Вне зависимости выбора стратегии, данный подход приводит к бензизоксазолам через образование связи N–O.



**Схема 9.** Общая схема синтеза бензизоксазолов путем циклизации производных 2-гидроксибензоильных соединений **44** и **48**.

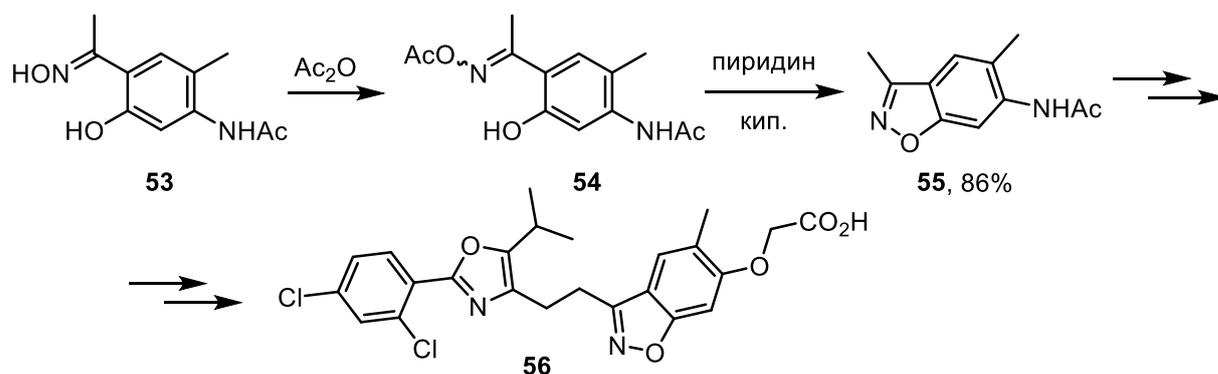
Основной задачей при синтезе бензизоксазолов из 2-гидроксиарилоксимов является активация гидроксильной группы оксима с целью её последующего замещения. Для этого можно использовать различные реагенты. Например, циклизацию 2-гидроксиарилоксимов **44** в соответствующие бензо- и нафтоизоксазолы можно осуществлять под действием диэтилхлорфосфата [47,48], AgO в присутствии *N*-метилморфолин-*N*-оксида [49], CDI [45,50] или системы силикагель/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при облучении микроволновым излучением [51]. Однако наиболее распространённым вариантом является использование внутримолекулярной реакции Мицунобу. Для этой

циклизации могут быть использованы такие реагенты, как азодикарбоксилаты [52,53] и фосфакумулены ( $R_3P=C=C=O$ ) [54]. Современная и более эффективная модификация этой реакции включает в себя использование системы DDQ/ $PPh_3$  [55–58]. Считается, что в этом случае сначала происходит образование аддукта **51**, который превращает гидроксигруппу оксима в хороший нуклеофуг –  $Ph_3PO$ . Дальнейшая реакция циклизации протекает почти мгновенно, в мягких условиях и с отличными выходами, что было продемонстрировано на примере синтеза бенз- и нафтоизоксазолов **52** из оксимов **50** (Схема 10).



**Схема 10.** Реакция циклизации оксимов **53** при под действием системы DDQ/ $PPh_3$ .

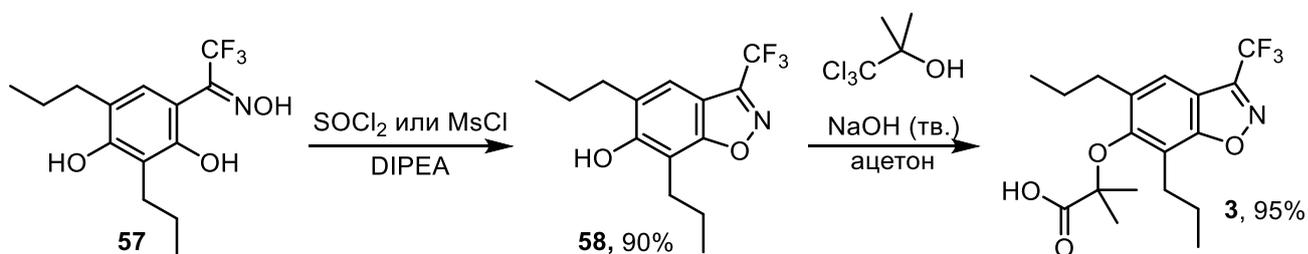
Другим методом активации *N-OH* группы является её преобразование в *O*-ацильный фрагмент. Для этого, сначала проводят реакцию исходных *o*-гидроксиарилоксимов с ацилирующими агентами (фенольная *OH*-группа при этом не затрагивается). Стадию циклизации осуществляют путем обработки полученных *O*-ацильных производных основанием (триэтиламин, пиридин или гидрид натрия), что приводит к замещению *OAc* группы при атоме азота и образованию целевых бензизоксазолов с хорошими выходами [6,59–63]. Наиболее распространённым вариантом является применение этой двустадийной методики, включающей ацилирование гидроксиарилоксимов уксусным ангидридом (как правило, эту стадию проводят без растворителя). В частности, такой метод был успешно использован для синтеза бензизоксазол-содержащего соединения **56**, которое является селективным агонистом  $PPAR\delta$  (Схема 11) [64]. Ключевое промежуточное производное бензизоксазола **55** было синтезировано путём последовательного ацилирования исходного оксима **53** и последующей циклизации *O*-ацилоксима **54** в среде пиридина.



**Схема 11.** Синтез бензизоксазола **55** из оксима **53** под действием  $\text{Ac}_2\text{O}$  и пиридина.

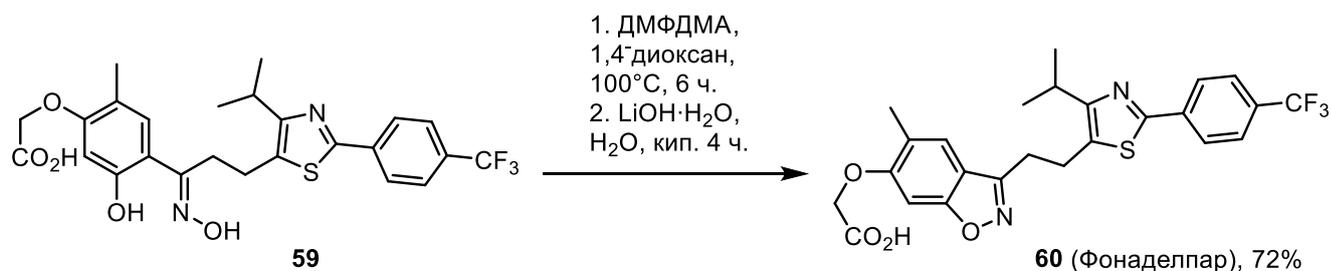
Сообщалось, что циклизацию подобных *O*-ацилированных оксимов можно осуществить не только при обработке основанием, но и при нагревании в глубоком вакууме [65], а также под воздействием микроволнового излучения [66].

Циклизацию гидроксиарилосимов можно также проводить с использованием различных производных сульфоновых кислот. В основном применяют реакцию с сульфонилхлоридами –  $\text{TsCl}$  [46,67],  $\text{MsCl}$  или  $\text{SOCl}_2$  [17,68] в присутствии триэтиламина. Взаимодействие с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) распространено меньше, однако оказалось хорошо применимо для синтеза бенз- и хинолин-аннелированных изоксазолов [69]. Основанный на использовании сульфонилхлоридов подход был использован для синтеза упомянутого ранее соединения **3**, которое является двойным агонистом  $\alpha$ - и  $\gamma$ -PPAR (Схема 12) [17]. В этом синтезе промежуточный бензизоксазол **58** был получен с высокими выходами (до 90%) под воздействием либо  $\text{MsCl}$ , либо  $\text{SOCl}_2$  на оксим **57**. Дальнейшая реакция Барджеллини привела к образованию целевого производного  $\alpha$ -арилоксиизомасляной кислоты **3** с выходом до 95%. Авторы исследования показали, что этот процесс может быть масштабирован до килограммовых количеств.



**Схема 12.** Синтез биологически активного бензизоксазола **3** через циклизацию гидроксиоксима **57** под действием производных сульфоновых кислот.

Для циклизации гидроксарилоксимов в бензизоксазолы можно применять димилацеталь диметилформаида (ДМФДМА) [70,71]. С использованием этого реагента арилоксим **59** был превращение в агонист PPAR $\delta$  – Фонаделпар (**60**), который применяют для лечения рассеянного склероза (Схема 13) [71]. Нужно отметить, что авторам не удалось осуществить эту циклизацию, используя более распространённый метод - ацилирование оксима Ac<sub>2</sub>O и последующую обработку пиридином.

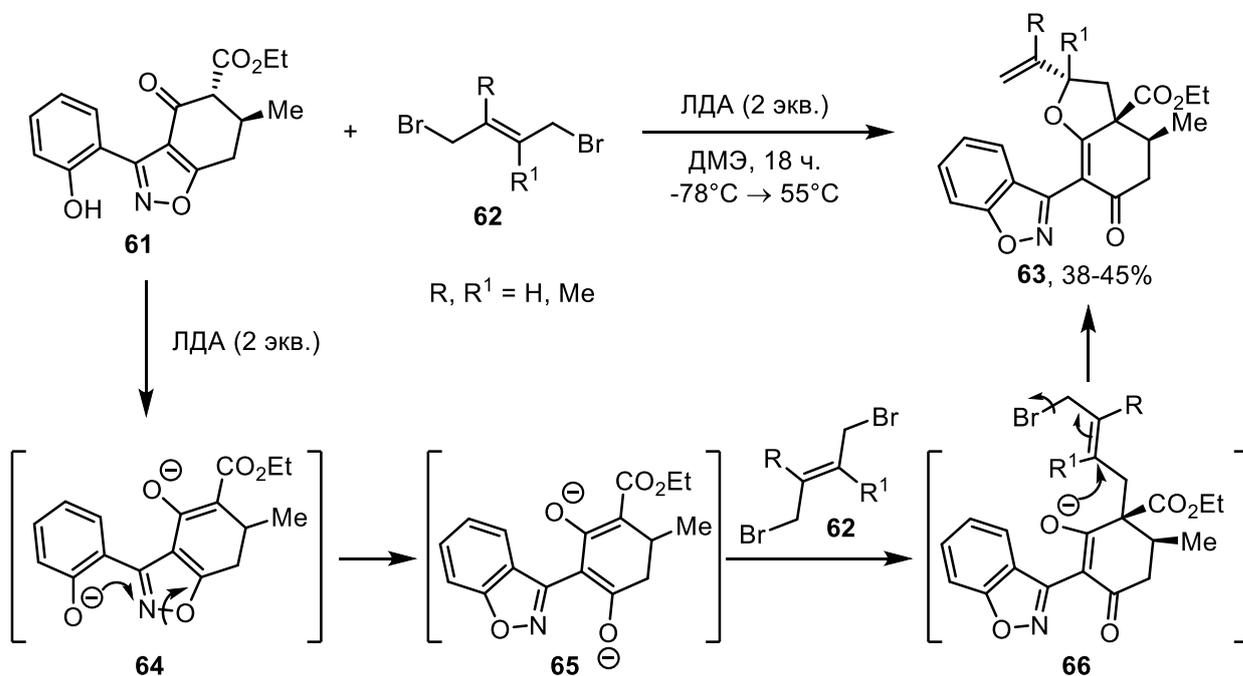


**Схема 13.** Синтез Фонаделпара **60** циклизацией оксима **59** под действием DMF-DMA.

В перечисленных выше примерах уходящая группа на атоме азота была представлена мезилатным (OMs), тозилатным (OTs), карбоксилатным (OAc) фрагментами, и, в конечном итоге, не входила в состав молекулы образующегося бензизоксазола. Однако, эта группа может быть более сложной по своей структуре, при этом связанной с атомом углерода оксима. В таком случае, циклизация будет приводить бензизоксазолу, содержащему в 3-м положении углеродную цепь, либо цикл заданного размера.

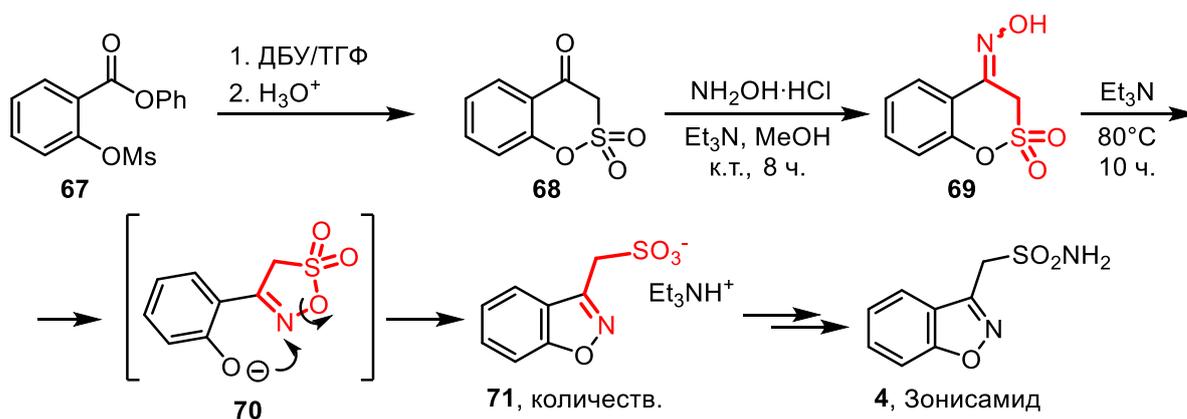
Впервые такая интересная реакция была продемонстрирована группой Сузуки на примере трансформации циклогексан-аннелированного изоксазола **61** в бензизоксазолы **63** (Схема 14) [72]. Обработка производного 3-(2-гидроксифенил)-изоксазола **61** диизопропиламинидом лития (ЛДА) и аллилдибромидом **62** в диметоксиэтаноле приводила к тандемному процессу алкилирования-циклизации с образованием структурно сложных бензизоксазол-содержащих соединений **66**. Один из предложенных авторами механизмов начинается с двойного депротонирования субстрата **61** двумя эквивалентами ЛДА и образованием дианиона **64**. Он претерпевает циклизацию, с разрывом связи N–O изоксазола, образуя бензизоксазолный интермедиат **65**. В данном случае, уходящая группа на атоме азота представлена полифункциональным циклогексенолом. Дальнейшее алкилирование интермедиата **65** дибромидом **62** и последующая S<sub>N</sub>2' циклизация в анионе **66** даёт замещённые бензизоксазолы **63** в виде одного диастереомера. Интересно, что использование 1,4-дибромбут-2-ина в качестве источника дибромидов позволяет получать

производные, содержащие алленовый фрагмент. Несмотря на то, что выходы описанной реакции являются достаточно умеренными (не превышают 45%), это превращение демонстрирует принципиальную возможность получения бензизоксазолов из 3-(2-гидроксиарил)-изоксазолов.



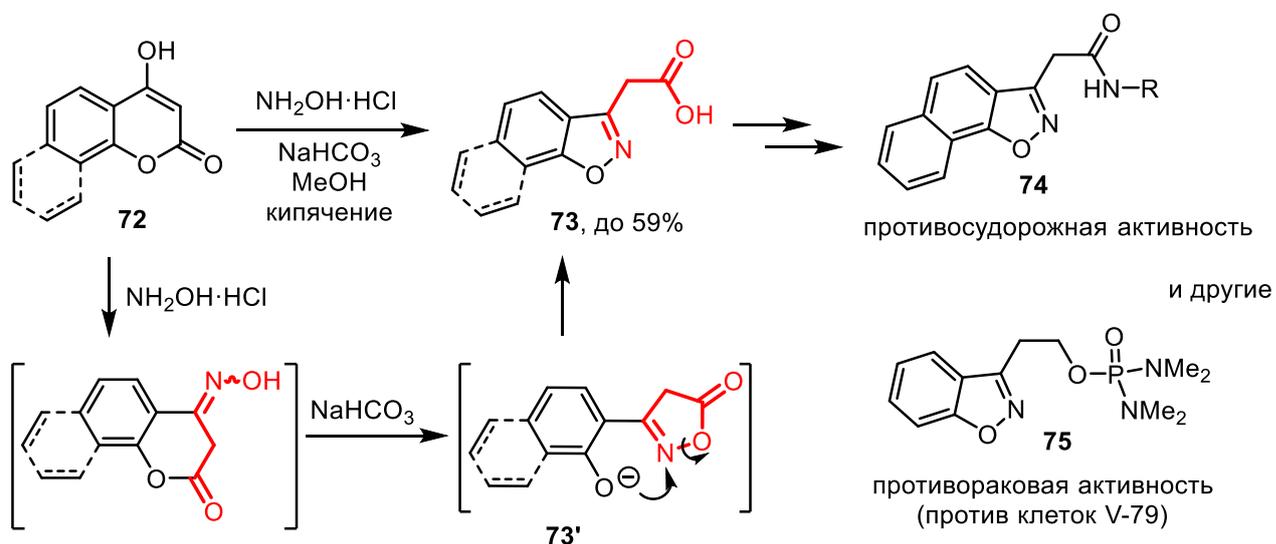
**Схема 14.** Синтез бензизоксазолов **63** из 3-(2-гидроксифенил)-изоксазолов **61**.

Стратегия, позволяющая включить уходящую группу при атоме азота в состав образующегося бензизоксазола, недавно была использована для синтеза Зонисамида **4** [73]. Этот элегантный синтез начинается с обработки мезилата **67** основанием, в результате чего путем внутримолекулярной циклизации образуется бензаннелированный сульфон **68**, реакция которого с гидроксиламином дает оксим **69** (Схема 15). Ключевой стадией этого синтеза является обработка полученного оксима триэтиламином. Вероятно, этот процесс протекает через циклизацию оксиминогруппы по сульфоно-фрагменту с образованием оксатиазольного интермедиата **70**. В этом случае уходящая группа на атоме азота является сульфометильным фрагментом  $-\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ . Внутримолекулярная рециклизация **70** фенолят-анионом дает с количественным выходом производное сульфометилзамещенного бензизоксазола **71**, дальнейшая трансформация которого позволяет получить целевой Зонисамид **4**.



**Схема 15.** Синтез Зонисамида **4** из циклического сульфона **69**.

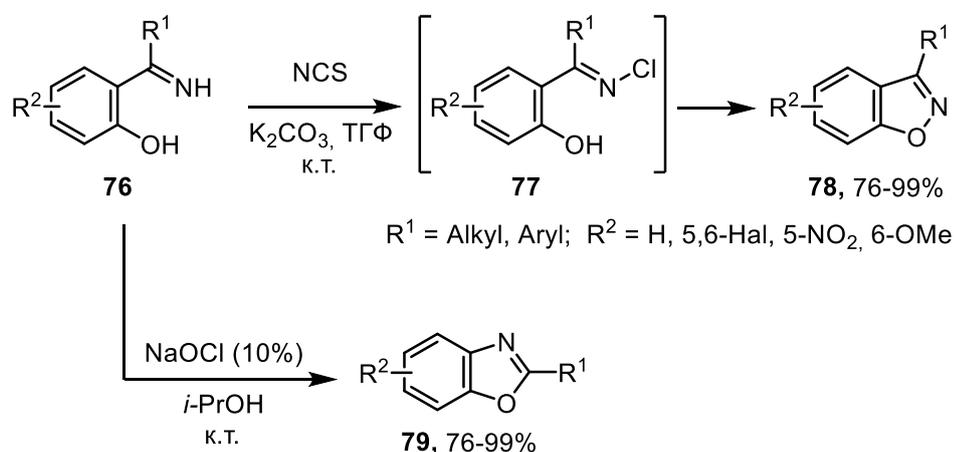
Подобным образом протекает реакция синтеза бензизоксазол-3-уксусных кислот **73** из 4-гидроксикумаринов **72** под действием гидроксиламина (Схема 16). Сначала происходит образование оксима, который под действием основания внутримолекулярно замыкается оксимино-группой по карбонильной группе, давая изоксазолоновый интермедиат **73'** (уходящая группа – карбоксиметильный фрагмент  $-CH_2CO_2^-$ ). Его рециклизация ведет к бенз- и нафтоизоксазолуксусным кислотам **73**, дальнейшие трансформации которых позволяют получать различные 3-замещенные производные (например, производные нафтоизоксазола **74** или фосфородиамидаты бензизоксазола **75**) с многообещающей биологической активностью (Схема 16) [74,75].



**Схема 16.** Синтез бенз- и нафтоизоксазолуксусных кислот **73** из гидроксикумаринов.

Рассмотренные в этом разделе методы были основаны на использовании производных 2-гидроксиарил оксимов в качестве исходных соединений (либо интермедиатов – **64,70,73'**, Схемы 14-16). Альтернативным подходом к получению бензизоксазолов через образование связи *N–O* является синтез из *o*-гидроксиарил *N*-галогениминов. В 2011-м

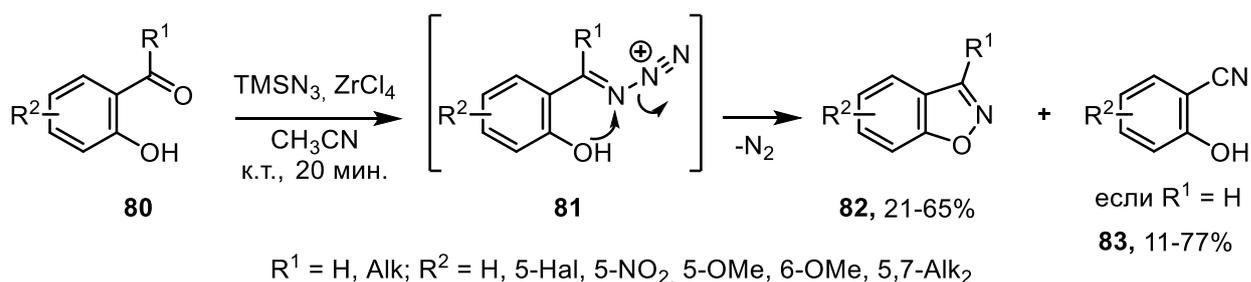
году Чен сообщил о новом селективном *one-pot* синтезе бензизоксазолов из *N*-кетиминов **76** [76]. Сначала их обрабатывали галогенирующим агентом – *N*-хлорсукцинимидом (NCS), что приводило к образованию *N*-хлориминов **77** *in situ*. Далее в основных условиях происходит циклизация посредством замещения атома хлора при атоме азота. Тщательный подбор условий этой реакции (использование K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ТГФ) позволил селективно синтезировать бензизоксазолы **78** с отличными выходами вплоть до количественных (Схема 17). В этой же работе авторы показали, что при обработке *N*-H иминов **76** 10% водным NaOCl в изопропаноле происходит селективное образование изомерных бенз[d]оксазолов **79**. Позднее предложенный метод синтеза бензизоксазолов через хлорирование иминов был распространен на получение различных биологически активных бензизоксазол-содержащих соединений.[77,78]



**Схема 17.** Синтез бензизоксазолов через хлорирование иминов.

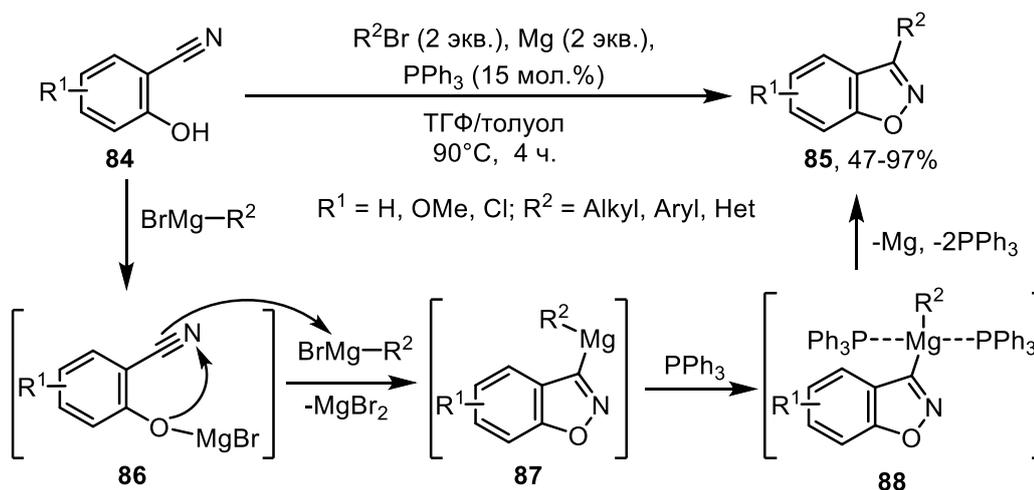
В некоторых случаях 1,2-бензизоксазолы могут быть получены непосредственно из 2-гидроксибензоильных производных **80**. Обычно это происходит при кипячении их с гидроксиламин-*O*-сульфоновой кислотой (H<sub>2</sub>NOSO<sub>3</sub>H) [79] или гидроксиламином [80–82]. Интересным примером является обработка субстратов **80** триметилсилилазидом в ацетонитриле в присутствии ZrCl<sub>4</sub>, предложенная Нимнуалом и соавторами (Схема 18) [83]. В этом случае происходит образование интермедиата **81**, в котором уходящая группа при атоме азота представлена диазонием N<sub>2</sub><sup>+</sup>. Целевые бензизоксазолы образуются посредством экстружии молекулы азота из этого интермедиата. Немаловажно, что такой подход позволяет синтезировать бензизоксазолы **82** даже из салицилальдегидов (R<sup>1</sup> = H) с удовлетворительными выходами. Однако зачастую все равно наблюдается образование соответствующих салицилонитрилов **83** в значительных количествах. Авторы также

отметили, что эту реакцию можно применять для селективного получения изомерных бензо[d]оксазолов, если вместо  $ZrCl_4$  использовать TfOH.



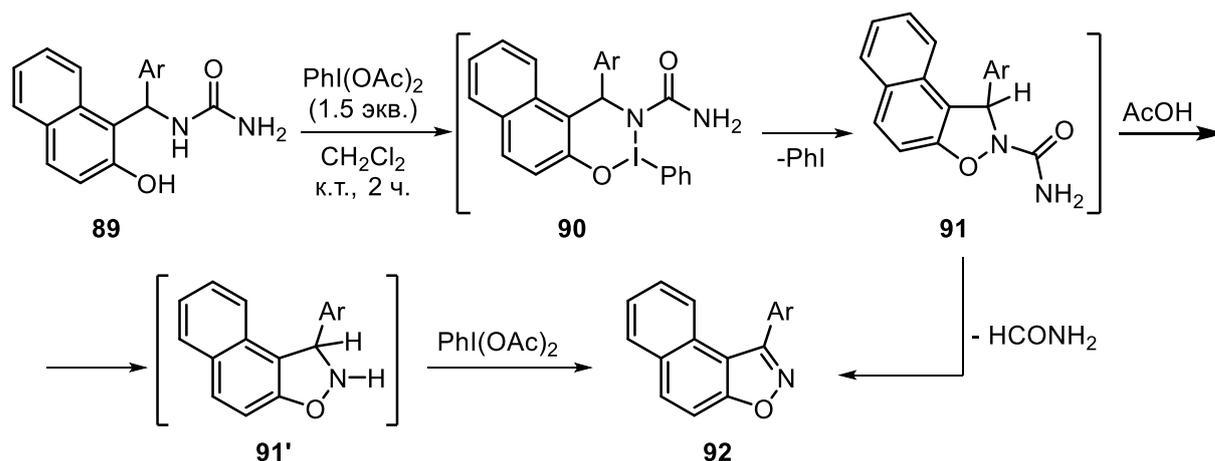
**Схема 18.** Синтез бензизоксазолов из 2-гидрокси бензоильных соединений и  $TMSN_3$ .

Синтез бензизоксазолов через образование связи  $N-O$  можно также осуществлять, используя в качестве исходных соединений не только производные 2-гидрокси-бензоильных соединений. Например, в 2017-м году был разработан необычный однореакторный метод получения различных 3-замещенных бензизоксазолов из салицилонитрилов **84** и различных органических бромидов в присутствии магния и  $PPh_3$  (Схема 19) [84]. Этот подход основан на использовании реакции по типу Барбье-Гриньяра, которая позволяет за один шаг создавать связь  $C(3)-R^2$  и пятичленный фрагмент гетероцикла. Что касается механизма этой необычной реакции, авторы считают, что сначала происходит образование интермедиата **86**, в котором происходит атака атома кислорода по атому азота цианогруппы, давая карбанион, который реагирует со вторым эквивалентом реактива Гриньяра, в результате чего образуется магниевый интермедиат **87**. Дальнейшее взаимодействие с трифенилфосфином и восстановительное элиминирование магния в интермедиате **88** приводит к образованию целевых бензизоксазолов с хорошими выходами. В эту реакцию способны вступать как алкил-, так и арил- (гетарил)бромиды, что позволяет получать 3-алкил, 3-арил и 3-гетарилзамещенные бензизоксазолы, соответственно. В то же время, необходимость использования двух эквивалентов галогенпроизводного является одним из существенных недостатков этого метода.



**Схема 19.** Синтез бензизоксазолов **85** через циклизацию салицилонитрилов **84**.

Шелке и Караде предложили другой необычный синтез гетероциклической системы бензизоксазола, а именно нафто[1,2-d]изоксазолов **92** путем окисления 1-амидоалкил-2-нафтолов **89** с помощью  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  [85]. Сначала в ходе реакции образуется шестичленный циклический промежуточный продукт **90**, который подвергается восстановительному элиминированию иодбензола с образованием связи *N-O*. Целевые 3-арилнафтоизоксазолы **92** получают либо путем элиминирования формамида из нафтоизоксазолинового интермедиата **91** (как считают авторы), либо гидролизом карбамидного фрагмента и последующим окислением интермедиата **91'** под действием избытка бис(ацетокси)иодбензола (Схема 20).

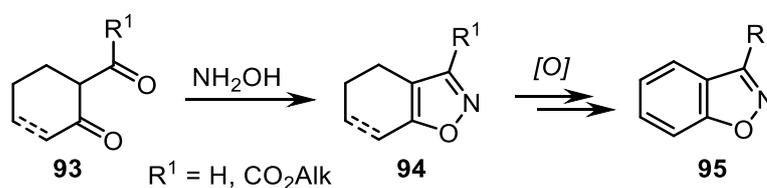


**Схема 20.** Синтез нафтоизоксазолов **92** путем окислительной циклизации нафтолов **89**.

### 2.1.3. Синтез бензизоксазолов из циклических 1,3-дикарбонильных соединений

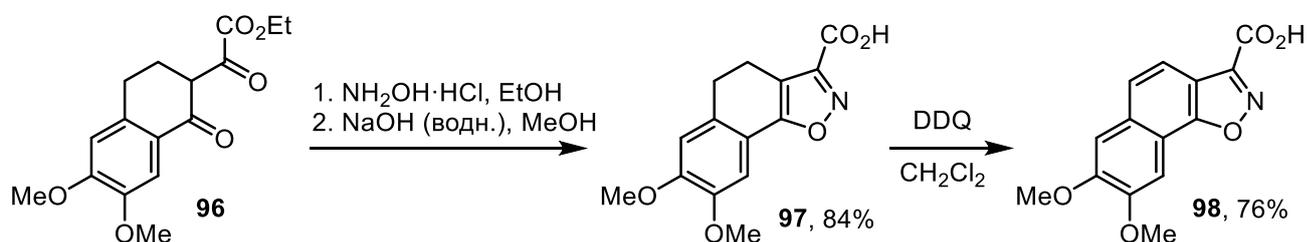
1,2-Бензизоксазолы и нафтоизоксазолы можно синтезировать путем окисления соответствующих насыщенных производных. Для получения последних используют

реакцию гидроксилamina с 1,3-дикарбонильными соединениями **93**, которая приводит к частично восстановленному производному бензизоксазола **94** с дигидро- или тетрагидро-бензольным фрагментом. Дальнейшее окислительное создание C=C связи(ей) позволяет получить целевой бензизоксазольный каркас **95** в одну или несколько стадий (Схема 21). Преимуществом этого подхода является возможность синтеза 1,2-бензизоксазолов, незамещенных по 3-му положению ( $R^1 = H$ ), а также бензизоксазол-3-карбоновых кислот ( $R^1 = COOH$ , после омыления соответствующих сложных эфиров), получение которых путем циклизации оксимов *o*-гидроксibenzoильных производных весьма затруднительно (см. Схему 8).



**Схема 21.** Общая схема синтеза бензизоксазолов из 1,3-дикарбонильных соединений.

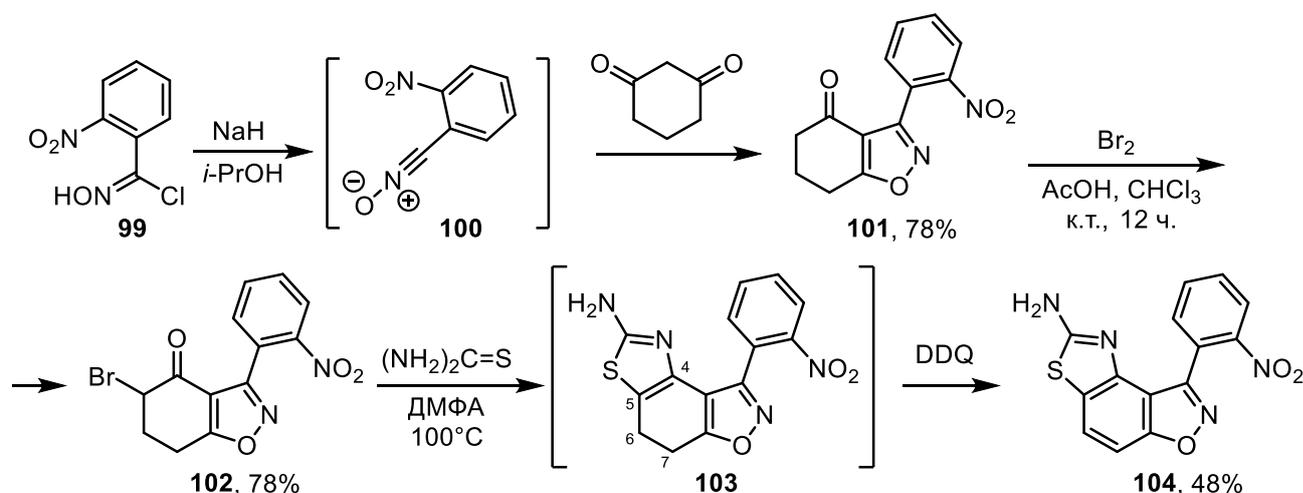
Такой подход успешно используется для получения арилзамещенных бензизоксазолов [86,87], индолоизоксазолов [88] и различных биоактивных производных нафтоизоксазол-3-карбоновых кислот [89,90]. Например, как показано на Схеме 22, конденсация карбонильного соединения **96** с гидроксилaminом и последующее омыление сложного эфира водным раствором NaOH дают производное дигидронафтаизоксазола **97**. Дальнейшую ароматизацию (создание C=C связи) осуществляют в мягких условиях окислением с помощью DDQ, получая целевое замещенное производное нафтоизоксазол-3-карбоновой кислоты **98** [90].



**Схема 22.** Синтез нафтоизоксазола **98** из 1,3-дикетона **96**.

Другим методом синтеза частично гидрогенизированных производных бензизоксазола является циклоконденсация нитрилоксидов, либо их предшественников, с 1,3-дикетонами в присутствии основания [91,92] (реакция нитрилоксидов с карбонильными соединениями, содержащими электроноакцепторную группу в  $\alpha$ -положении, может быть использована как удобный метод синтеза полифункциональных

изоксазолов [93]). Этот подход был использован для получения труднодоступной гетероциклической системы аминотиазоло[4,5-е]бензизоксазола **104**. Для этого хлороксим **99** (гидроксимоил хлорид) обрабатывают основанием (гидридом натрия), что приводит к образованию оксида нитрила **100** *in situ* (Схема 23). Его дальнейшая реакция с 1,3-циклогександионом дает гидрогенизированный бензизоксазол **101**. Для получения целевого продукта **104** авторы использовали следующую последовательность: бромирование, циклизация полученного  $\alpha$ -бромкетона **102** с тиомочевинной (образование связи  $C_4=C_5$ ), и окисление интермедиата **88** под действием DDQ (создание второй двойной связи –  $C_6=C_7$ ) [94].



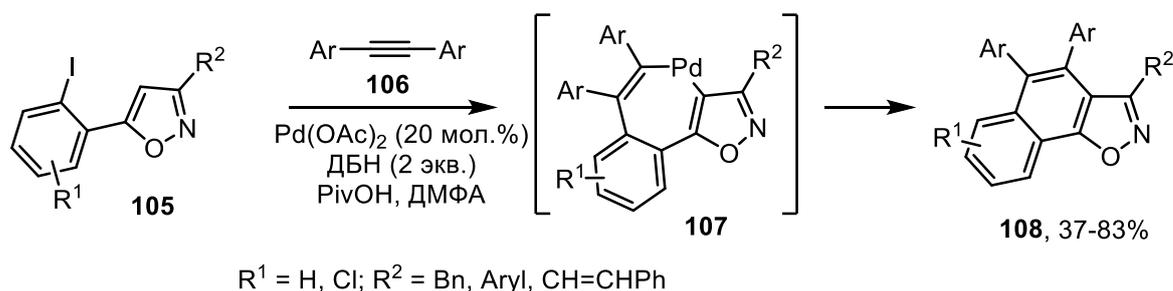
**Схема 23.** Синтез бензизоксазола **89** из ненасыщенных производных **86-88**.

Примечательно, что был описан прямой синтез бензизоксазолов посредством реакции ненасыщенного 1,3-дикарбонильного соединения **77** с гидрохлоридом гидроксилamina в спиртовом растворе KOH в отсутствие какого-либо окислителя [95].

#### 2.1.4. Создание бензольного кольца. Синтез из замещённых изоксазолов

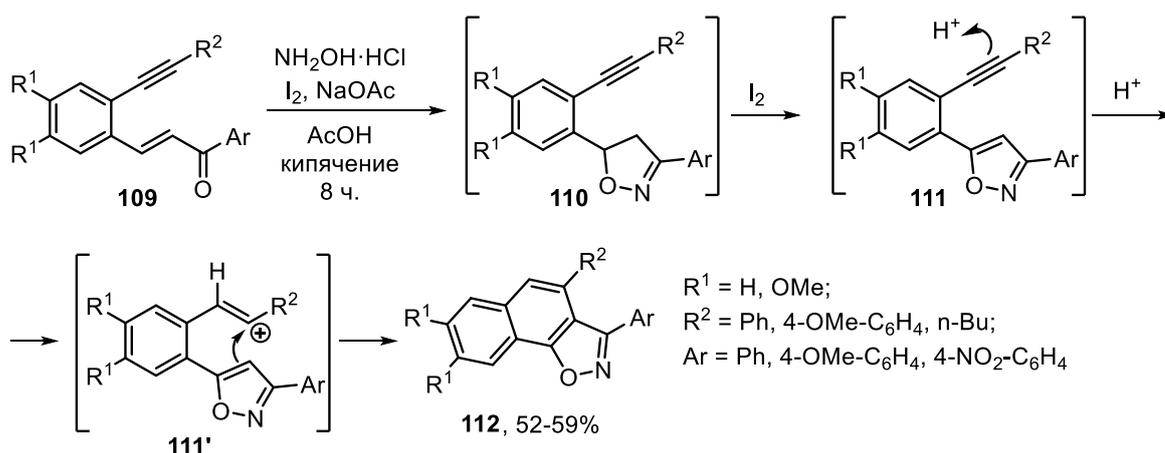
Синтез бензизоксазольного каркаса можно осуществлять не только через замыкание пятичленного кольца, но и путём образования бензольного фрагмента. Этот подход основан на реакциях аннелирования различных замещённых производных изоксазола. Например, конденсированные с нафталином изоксазолы **108** могут быть легко синтезированы из 5-иодарил-изоксазолов **105** и симметричных диарилацетиленов **106** путём аннелирования, катализируемого палладием [96]. Вероятный механизм реакции включает внедрение алкина и активацию  $C-H$  связи ядра изоксазола с образованием семичленного палладациклического интермедиата **107**. Последующее восстановительное элиминирование даёт целевые нафто[2,1-*d*]изоксазолы **108** (Схема 24). Такой метод

позволяет получать продукты, имеющие различные заместители как в изоксазольном, так и нафталиновом фрагменте.



**Схема 24.** Синтез бензизоксазолов **108** из 4-арлизоксазолов и алкинов **106**.

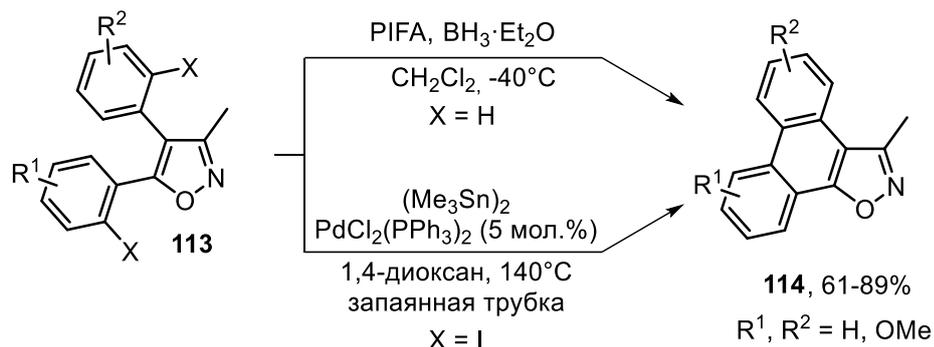
Другой подход к синтезу нафтоизоксазолов подобного строения представляет собой двухэтапную процедуру, основанную на использовании *o*-алкинил-халконов [97]. При кипячении халконов **109** с гидрохлоридом гидроксилamina и иода в уксусной кислоте сначала происходит тандемная реакция окислительной циклоконденсации (**109**→**110**→**111**). Впоследствии промежуточный 5-арлизоксазол **111** претерпевает реакцию электрофильного гидроарилрования под действием уксусной кислоты, вероятно, через образование интермедиата **111'** [98], циклизация которого дает конечные нафтоизоксазолы **112** (Схема 25). Если в эту реакцию вводить халконы на основе хинолина, можно получить более сложные бензизоксазолы, конденсированные с хинолином (изоксазолоакридины).



**Схема 25.** Синтез бензизоксазолов через циклизацию алкинил халконов.

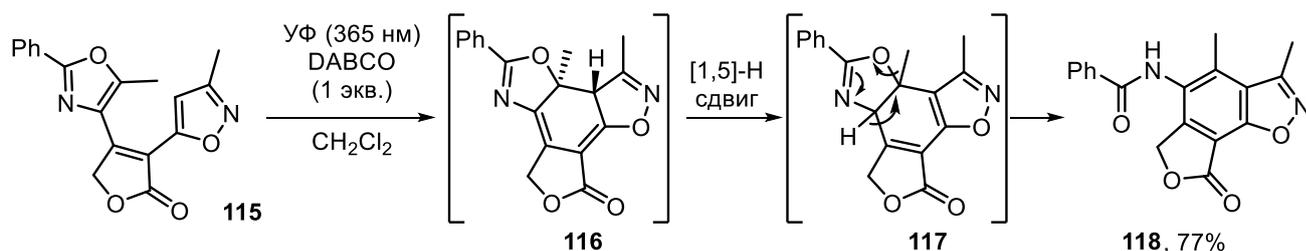
В свою очередь 4,5-диарлизоксазолы могут быть преобразованы в другой тип полиарен-конденсированных изоксазолов. Так, циклизация 4,5-бис(арил)-замещённых изоксазолов **113** в окислительных условиях (PIFA и  $\text{NH}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ) [99,100] или посредством катализируемого палладием внутримолекулярного биарильного сочетания

(нагревание в запаянном сосуде с  $\text{Me}_3\text{Sn}_2$  и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  в 1,4-диоксане,  $\text{X}=\text{I}$ ) [100,101] является удобным подходом к синтезу фенантро[9,10-d]изоксазолов **114** (Схема 26).



**Схема 26.** Синтез фенантроизоксазолов **114** из диарлизоксазолов **115**.

Недавно была описана новая общая процедура синтеза бензаннелированных гетероциклов [102]. Этот подход включает фотоциклизацию 1,2-дигетарилэтенов и может быть использован в качестве метода бензаннелирования гетероциклов. Большой массив исходных дигетарилэтенов был использован для получения широкого спектра различных бензоконденсированных гетероциклов, таких как хинолины, изохинолины, бензотиофены и другие. Среди них было продемонстрировано успешное получение 1,2-бензизоксазола. Так, облучение изоксазол-содержащего дигетарилэтена **115** длинноволновым УФ-светом (365 нм) привело к образованию бензольного кольца бензизоксазола путём последовательного [1,5]-H сдвига в сгенерированном интермедиате **116** и ароматизации в **117**, в конечном итоге позволило получить высокофункционализированный бензизоксазол **118** с хорошим выходом (Схема 27).



**Схема 27.** Синтез бензизоксазола **118** фотоциклизацией дигетарилэтилена **115**.

Создание бензольного кольца на предварительно сформированном изоксазольном фрагменте открывает возможности для введения разнообразных заместителей в целевом бензизоксазольном каркасе. Этот метод был успешно применён для синтеза полигидрокси-замещённых производных [103,104]. Например, при циклизации метиламино-замещённого изоксазола **120** с защищённым пираном **119** в основных

условиях получили полициклический продукт **121**. Дальнейшее его окисление с использованием реагента Дэвиса и последующая фрагментация соединения **122** при обработке раствором дигидрофосфата натрия позволили получить производное 4,5-дигидроксибензизоксазола **123**, хотя выход продукта был сравнительно небольшим (схема 28).

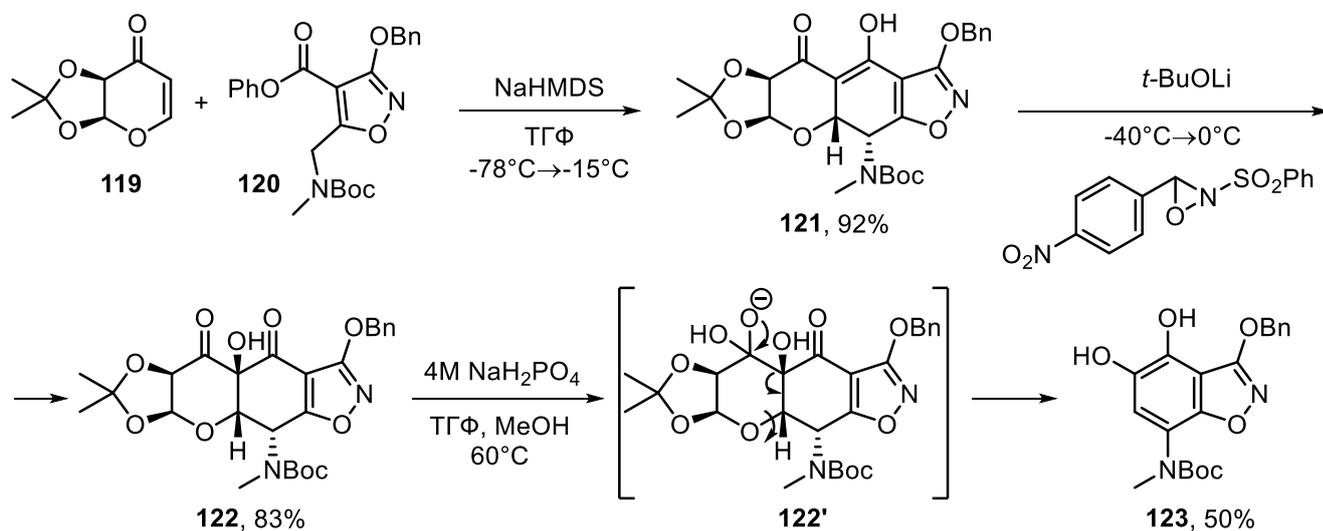


Схема 28. Синтез дигидроксибензизоксазола **108**.

### 2.1.5. Синтез бензизоксазолов по реакциям [3+2]-циклоприсоединения.

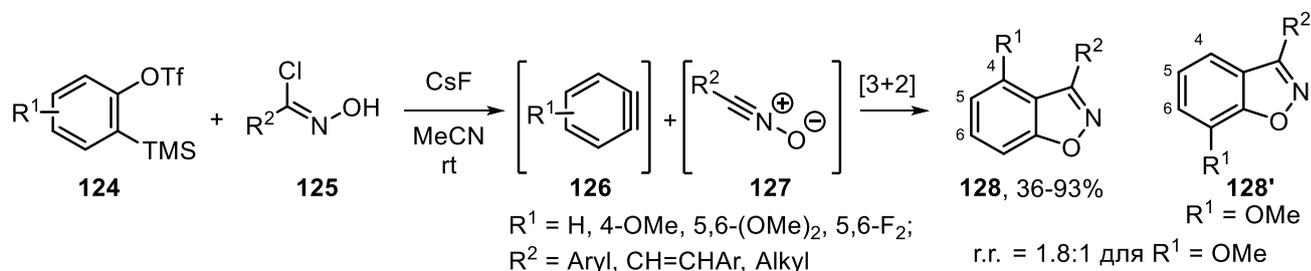
#### Одновременное образование связей C–O и C–N

##### 2.1.5.1. Получение бензизоксазолов из аринов

За последние 20 лет реакции циклоприсоединения высокореакционноспособных аринов с различными 1,3-диполями (в основном, с нитрилоксидами) стали эффективным методом синтеза бензоконденсированных гетероциклов [105], и особенно 1,2-бензизоксазолов [106]. До 2009 года было описано лишь несколько примеров синтеза бензизоксазола из аринов, при этом выходы были довольно умеренными [20]. Однако настоящее «возрождение» аринового метода получения бензизоксазола произошло, когда для лабораторного использования были предложены удобные и стабильные прекурсоры аринов – *o*-силиларилтрифлаты **124** (предшественники аринов Кобаяши).

Как показано на Схеме 29, при обработке силиларилтрифлатов **124** и хлороксимов **125** (гидроксимоилхлоридов) источником фторид-иона происходило *in situ* образование двух крайне реакционноспособных интермедиатов – аринов **126** и нитрилоксидов **127**. В этой реакции было необходимо использовать избыток фторид-иона, поскольку он приводил не только к генерации арина, но также выступал в роли основания для образования нитрилоксида. Таким образом, медленное добавление

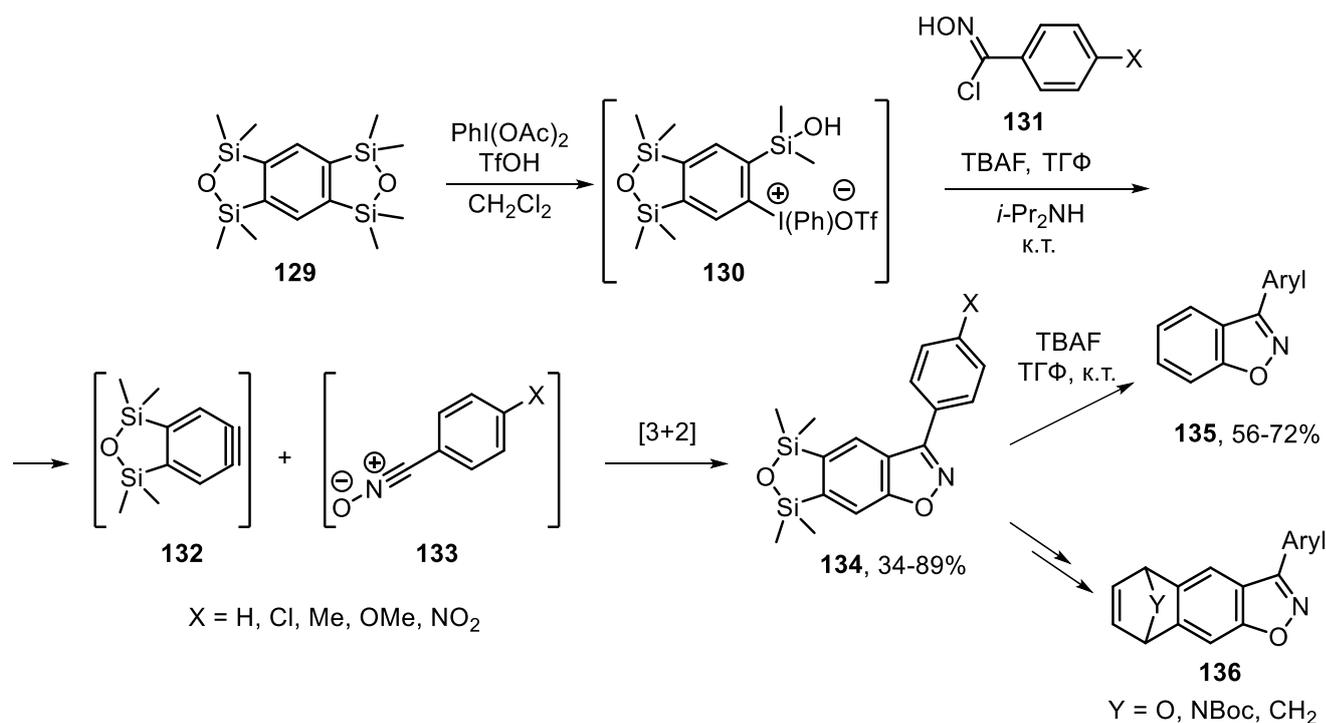
гидроксимоилхлоридов **125** к предшественникам арина **124** в присутствии 6 экв. CsF в ацетонитриле при комнатной температуре позволило получить множество замещенных бензизоксазолов **128** с высокими выходами и с удовлетворительной региоселективностью (для несимметрично замещенного арина  $R^1 = \text{OMe}$ , соотношение **128**:**128'** = 1.8:1) [107]. Эта же реакция может быть эффективно проведена с TBAF в ТГФ вместо CsF [108,109].



**Схема 29.** Циклоприсоединение нитрилоксидов к аринам.

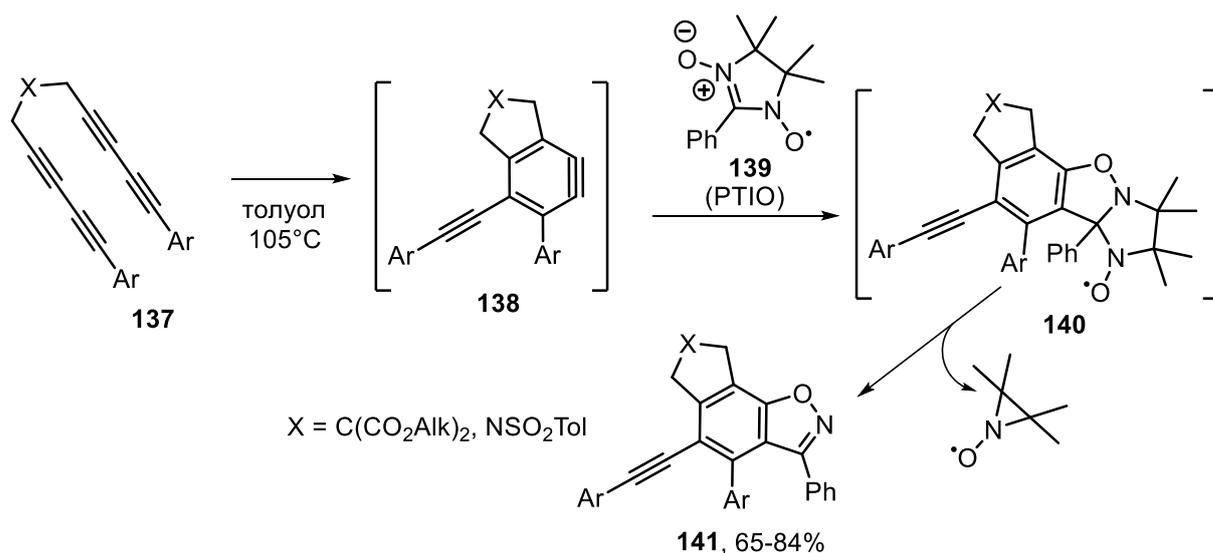
Несмотря на то, что в качестве исходных соединений для синтеза бензизоксазолов обычно используются различные силиларилтрифлаты [110–112], было предложено множество других предшественников аринов, пригодных для этой реакции. Среди них можно выделить *o*-(триметилсилил)фенилтриметилсилиловые эфиры [113], арилбороновые кислоты [114–122], *o*-(иодфенил)трифлаты [123–129] и антраниловую кислоту [130].

Отдельно хочется отметить пример синтеза бензизоксазолов из такого предшественника арина как бензобис(оксадисилол) **129** (Схема 30). Его последовательная обработка с помощью  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  и TBAF в ТГФ дает оксадисилол-конденсированный арин **132** через промежуточное образование иодониевой соли **130**. Дальнейшая реакция с нитрилоксидом **133**, генерированным *in situ* из хлороксима **131**, приводит к соответствующим оксадисилол-конденсированным 3-арилбензизоксазолам **134** с высокими выходами. Оксадисилольный фрагмент в продукте **134** можно удалить обработкой TBAF, чтобы получить 3-арилбензизоксазолы **135**. Также соединения **134** можно рассматривать как новый предшественник арина, и превратить их, например, в производные бензизоксазола **136** путем реакции с различными 1,3-диенами.



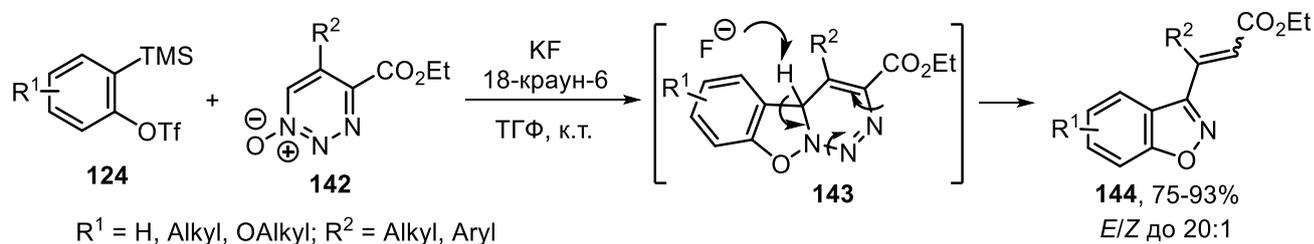
**Схема 30.** Синтез бензизоксазолов из бисоксацилольного предшественника арина **129**.

Несмотря на то, что нитрилоксиды являются наиболее распространёнными реагентами для получения бензизоксазолов из аринов, в этой реакции можно использовать и другие 1,3-диполи. Недавно было показано интересное циклоприсоединение нитрона **139**, содержащего фрагмент *N*-оксида (РТЮ, 2-фенил-4,4,5,5-тетраметилимидазолин-3-оксид-1-оксил) с аринами, полученными из различных типов прекурсоров [131]. При использовании тетраинового прекурсора **137** в толуоле гексадегидро-реакция Дильса-Альдера приводила к образованию алкинил-замещённого промежуточного арина **138**. Циклоприсоединение к нему молекулы РТЮ (**139**) и дальнейшая фрагментация промежуточного бензизоксазолина **140** привели к образованию полифункционализированных 3-фенилбензизоксазолов **141** с хорошими выходами (Схема 31). Реакция РТЮ с предшественником арина Кобаяши и фторидом цезия в ацетонитриле также привела к 3-фенилбензизоксазолам.



**Схема 31.** Синтез бензизоксазолов из тетраинов **137** и нитрона **139**.

Совсем недавно, в 2024 году, синтез бензизоксазолов был осуществлен путем реакции предшественников арина **124** с другим типом 1,3-диполей, а именно 1,2,3-триазин-1-оксидами **142**.<sup>[132]</sup> В ходе этой реакции первоначально образуется циклоаддукт **143**, который подвергается циклофрагментации с экструзией N<sub>2</sub>, в результате чего образуются 3-алкенилбензизоксазолы **144** с высокими выходами и диастереоселективностью (Схема 32).



**Схема 32.** Синтез 3-винилбензизоксазолов **144** из аринов из триазин-*N*-оксидов **142**.

Ещё одним неочевидным превращением с участием аринов является образование бензизоксазолов при окислении замещенных 2-аллиланилинов **145** с помощью *m*CPBA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [133]. Предполагаемый механизм этого превращения показан на Схеме 33. На первом этапе происходит окисление исходного анилина до нитрозосоединения **147**. Последующая циклизация в *N*-гидроксиазетидиновый интермедиат (**147**→**148**→**149**) и его окисление привели к *in situ* образованию арина **150** и нитрилоксида **151**. В результате дальнейшей реакции [3+2]-циклоприсоединения происходило образование 3-винилбензизоксазолов **156** с хорошими выходами. Примечательно, что окислительные

условия этой реакции никак не затронули олефиновый (аллильный) фрагмент исходной молекулы.

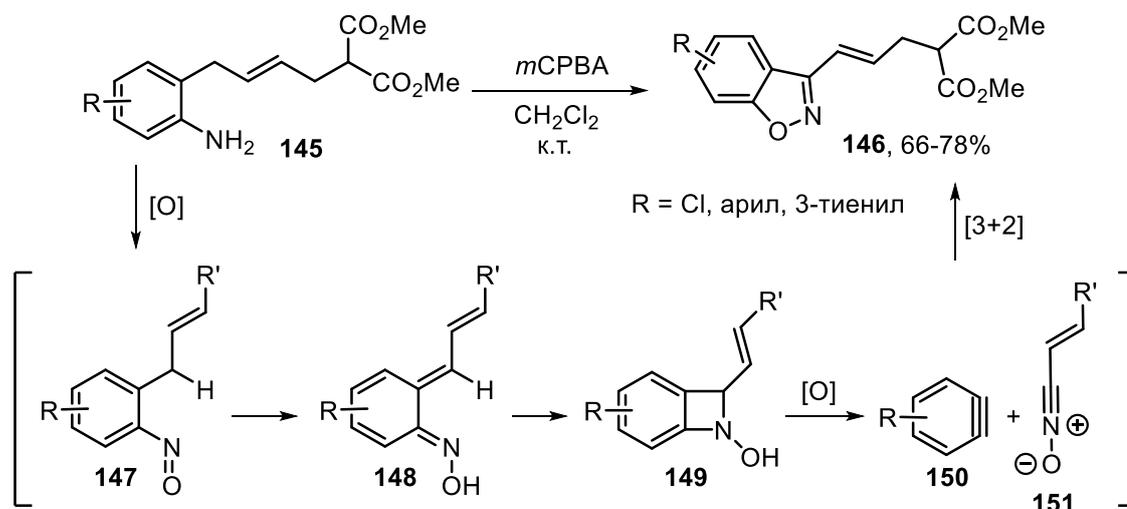
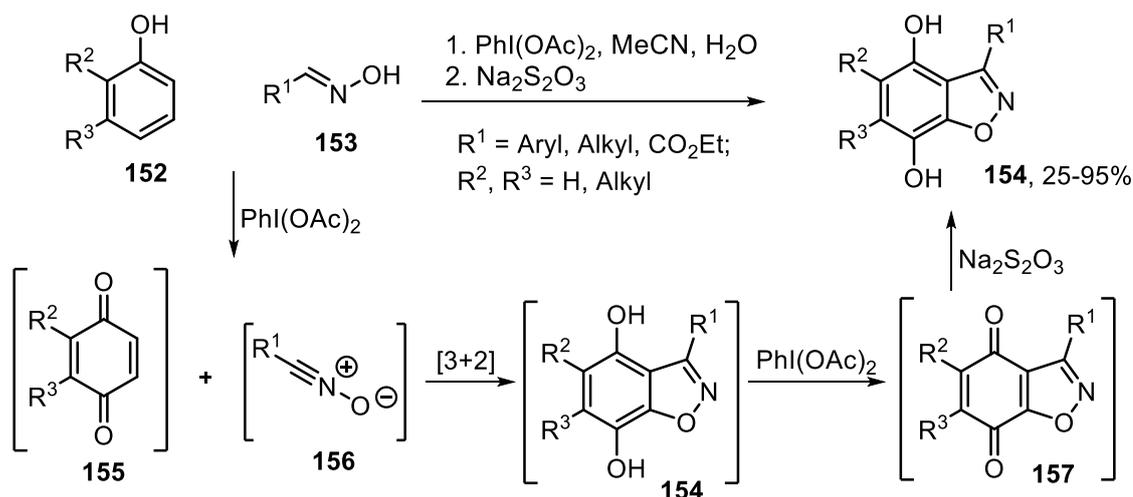


Схема 33. Синтез винилбензизоксазолов **146** через окисление аллиланилинов **145**.

### 2.1.5.2. Синтез бензизоксазолов по реакциям циклоприсоединения нитрилоксидов к бензохинонам

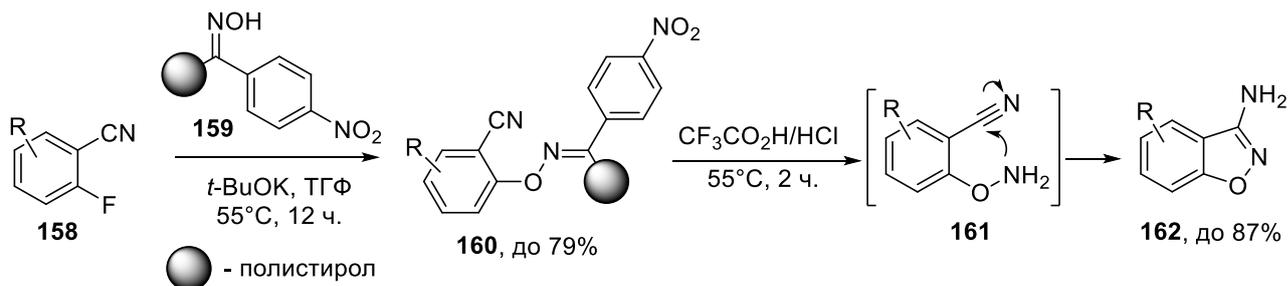
Как было показано выше, реакция циклоприсоединения нитронов к аринам является простым и удобным методом получения бензизоксазолов. Другим не менее эффективным подходом к синтезу этих гетероциклов является реакция [3+2]-циклоприсоединения между нитрилоксидами и более доступными соединениями – бензохинонами [134]. Достаточно интересным примером такой реакции является однореакторный синтез 4,7-дигидробензизоксазолов **154** в водной среде [135]. В этом случае под действием диацетата иодбензола на замещенные фенолы **152** и альдоксимы **153** были сгенерированы *in situ* оба активных интермедиата – 1,4-бензохиноны **155** и нитрилоксиды **156** соответственно. Дальнейшее [3+2]-циклоприсоединение, окисление полученного бензизоксазола **154** в условиях реакции избыточным  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  и последующее восстановление хинона **157** тиосульфатом натрия привели к широкому спектру замещенные 4,7-дигидробензизоксазолы **154** с хорошими выходами вплоть до 95% (Схема 34). Подобные реакции, основанные на циклоприсоединении нитрилоксидов с другими «замаскированными» бензохинонами, также являются вполне эффективными методами получения бензизоксазолов [136,137].



**Схема 34.** Синтез бензизоксазолов **154** путем циклоприсоединения нитрилоксидов к хинонам, сгенерированным *in situ* из фенолов.

### 2.1.6. Синтез бензизоксазолов через образование двойной связи $C=N$

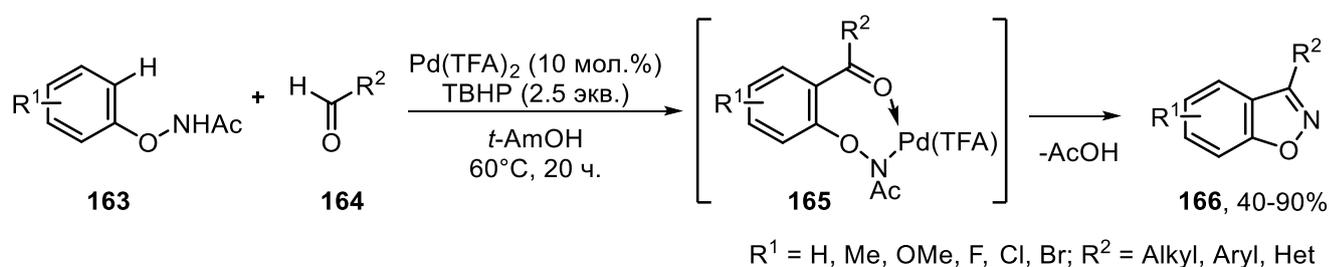
Синтез бензизоксазолов через образование двойной связи  $C=N$  в основном используется для получения 3-аминобензизоксазолов. Этот подход похож на метод получения бензизоксазолов из *o*-замещенных арилоксимов под действием основания (см. главу 2.1.1), но с обратной последовательностью образования связей, а именно, на первом этапе образуется связь  $C-O$ , а затем следует образование связи  $C=N$ . В этом случае синтез начинается с взаимодействия *o*-галогенированных бензонитрилов **158** с источником оксима (ацетоноксим [138], оксимная смола Кайзера **159** [139,140], или регенерируемая «фтористая оксимная метка» [141]), которое дает соответствующий *O*-ариллированный оксим **160** по реакции ароматического замещения (Схема 35). При кислотной обработке происходит гидролиз двойной связи оксима  $C=N$ , а дальнейшая циклизация свободной  $\text{NH}_2$ -группы полученного гидросиламина **161** по цианогруппе дает целевые 3-амино бензизоксазолы **162** [139,140]. Обработка *o*-галогенированных бензонитрилов строения **158** ацетогидроксамовой кислотой ( $\text{AcNHONH}$ ) в основных условиях также позволяет получать 3-амино-бензизоксазолы в одну стадию [142,143].



**Схема 35.** Синтез 3-аминобензизоксазолов через образование  $C=N$  связи.

С использованием метода синтеза бензизоксазолов через образование  $C=N$  связи можно получать также 3-алкил или 3-арил-1,2-бензизоксазолы, если вместо бензонитрилов **158** в превращение, приведенное на Схеме 35, вводить ацето- или бензофеноны [31, 138,144].

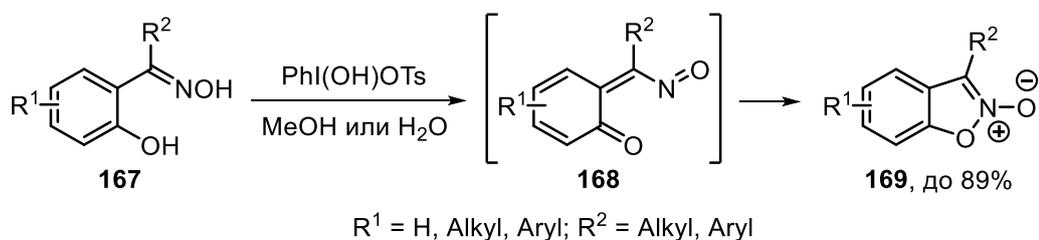
Существует еще один метод сборки бензизоксазолов через формирование связи  $C=N$ , основанный на использовании катализируемой палладием реакции формального межмолекулярного [4+1]-аннелирования [145]. Так, взаимодействие *N*-феноксиацетамидов **163** с различными альдегидами **164** в присутствии 10 мол.%  $Pd(TFA)_2$  дало с хорошими выходами соответствующие 3-замещённые бензизоксазолы **166**, предположительно через образование интермедиата **165** (Схема 36). Эта реакция оказалась применима для различных субстратов, включая ароматические, гетероциклические и алифатические альдегиды, что позволяет варьировать заместитель  $R^2$  в 3-м положении целевого гетероцикла.



**Схема 36.** Получение бензизоксазолов по реакции [4+1]-аннелирования.

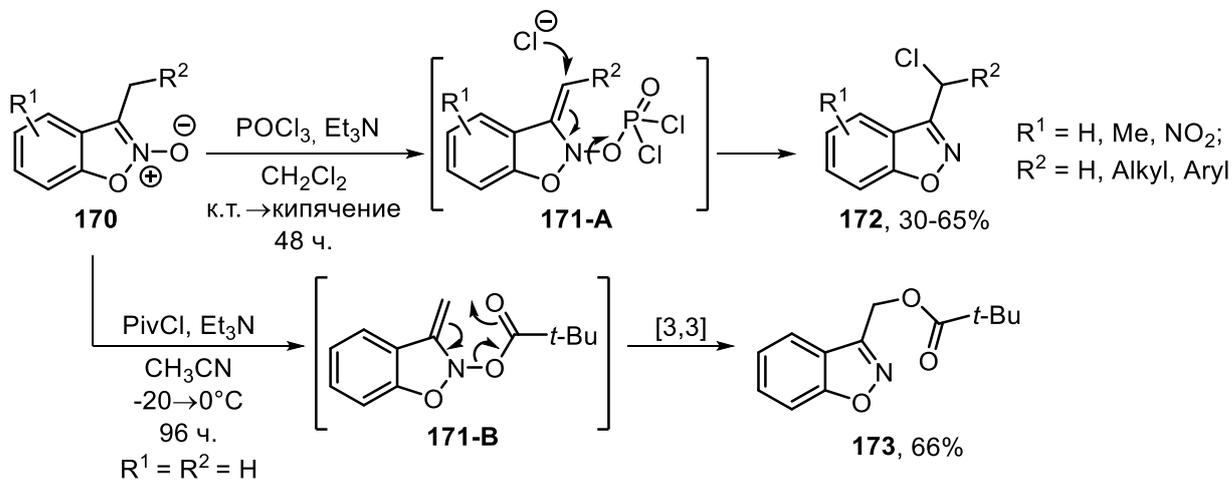
### 2.1.7. Синтез бензизоксазол-*N*-оксидов и их перегруппировка в бензизоксазол

1,2-Бензизоксазол-*N*-оксиды нельзя синтезировать, используя прямое окисление уже сформированного бензизоксазольного каркаса [20]. Тем не менее, эти соединения можно эффективно получать, используя альтернативный подход, а именно окислительную циклизацию 2-гидроксиарил кетоксимов **167** с разными окислителями, такими как  $PhI(OAc)_2$  [146], тетраацетат свинца ( $Pb(OAc)_4$ ) [58,147], перборат натрия ( $NaBO_3$ ) [148], реагент Козера (гидрокситозилокси иодбензол  $PhI(OH)OTs$ , НТІВ) [149,150], гипохлорит натрия  $NaOCl$  [151,152], система оксид серебра и *N*-метилморфолин-*N*-оксид  $AgO/NMMO$  [49,153], или *N*-хлорсукцинимид [154]. Реакция включает окисление исходного оксима до нитрозо *o*-хинонметида **168**, последующая циклизация которого приводит к образованию соответствующих 3-замещённых бензизоксазол-*N*-оксидов **169** с достаточно высокими выходами (Схема 37).



**Схема 37.** Синтез бензизоксазол-*N*-оксидов окислительной циклизацией оксимов **167**.

В свою очередь, полученные бензизоксазол-*N*-оксиды могут быть использованы в качестве предшественников для синтеза замещенных бензизоксазолов. Например, 3-хлорметил-бензизоксазолы могут быть эффективно получены посредством перегруппировки Бёкельхайда бензизоксазол-*N*-оксидов [151]. Для этого проводят обработку соответствующих 3-алкилбензизоксазол-*N*-оксидов **170** оксихлоридом фосфора  $\text{POCl}_3$  в присутствии основания, что позволяет получать с хорошими выходами 3-хлорметилзамещенные производные бензизоксазола **172** посредством перегруппировки промежуточного *N,N*-бис(окси)енамина **171-A** (Схема 38). Аналогичным образом, ацилирование 3-метил-бензизоксазол-*N*-оксида пивалоил хлоридом  $\text{PivCl}$  сопровождается *in situ* [3,3]-перегруппировкой интермедиата **171-B**, приводящей к 3-ацилокиметил-бензизоксазолу **173** [155].

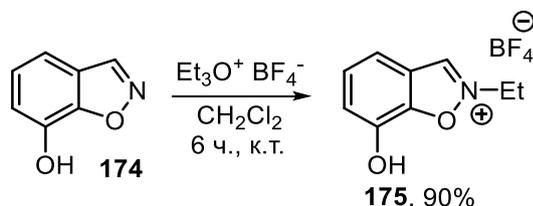


**Схема 38.** Синтез бензизоксазолов из их *N*-оксидов.

Как можно заметить, использование последовательности реакций, отображенных на Схемах 37,38 (а именно, окислительной циклизации и последующей дезоксигенации/С-3 функционализации), является еще одним эффективным и достаточно удобным методом синтеза бензизоксазолов из уже упомянутых ранее соединений – гидроксиарил оксимов, наряду с методами, описанными в разделе 2.1.2.

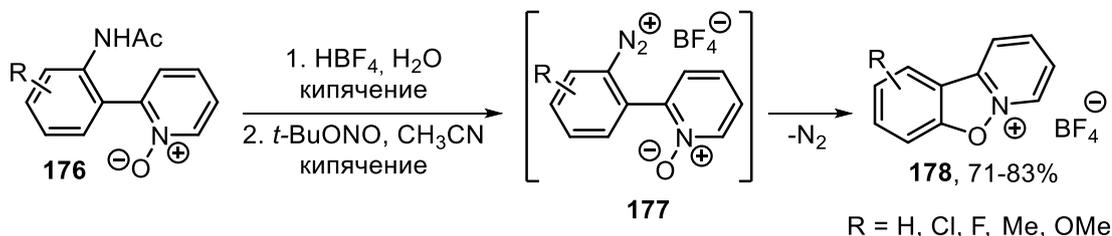
## 2.2. Получение солей бензизоксазолия

Поскольку бензизоксазол является азотсодержащим гетероциклом, стоит ожидать, что атом азота в его составе можно кватернизовать с образованием соответствующих солей 1,2-бензизоксазолия. В действительности, эти соединения могут быть получены несколькими способами. Наиболее очевидным и распространенным является прямая кватернизация атома азота в уже имеющемся бензизоксазольном фрагменте с использованием сильных алкилирующих агентов. В основном для этих целей применяют диметилсульфат [156] и тетрафторбораты триалкилоксония [137,157]. Так, при обработке 7-гидроксибензизоксазола **174** тетрафторборатом триэтилоксония была получена соль **175** с высоким выходом (Схема 39) [157]. При необходимости синтеза конкретной соли можно произвести дальнейшую замену аниона в полученном соединении (используя анионный обмен) [156].



**Схема 39.** Синтез солей бензизоксазолия прямым алкилированием атома азота.

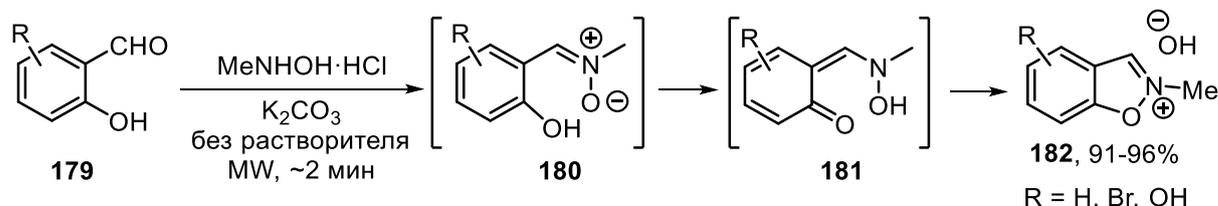
Для получения структурно более сложных, аннелированных солей бензизоксазолия (таких как солей бензизоксазоло[2,3-а]пиридиния [158] и бензизоксазоло[2,3-б]изохинолиния [159]) используется другой подход. Он основан на диазотировании ароматических *N*-оксидов **176**, что приводит к генерированию *in situ* соли диазония **177**, которая претерпевает внутримолекулярную циклизацию с выделением молекулы азота  $N_2$  и образованием бензаннелированной соли **178** (Схема 40) [158].



**Схема 40.** Синтез аннелированных солей бензизоксазолия.

Стоит отметить, что в литературе представлен еще один, достаточно неоднозначный и вызывающий сомнения метод синтеза солей бензизоксазолия (Схема 41). Он представляет собой получение гидроксидов *N*-метилбензизоксазолия **182 one-pot**

с использованием микроволнового облучения смеси салицилового альдегида **179**, гидрохлорида *N*-метилгидроксиламина и поташа [160]. Наиболее вероятно, что на первом этапе происходит образование ожидаемого в этой реакции продукта – нитрона **180**, однако авторы утверждают, что он претерпевает дальнейшую таутомеризацию с образованием гидроксиламина (хинонметида **181**), который циклизуется в целевую соль бензизоксазолия **182**.



**Схема 41.** Получение гидроксидов бензизоксазолия.

Однако, авторы сообщают, что при проведении этой реакции с *N*-фенилгидроксиламином образуется лишь ожидаемый *N*-фенилнитрон. Единственным доказательством образования солей **182** можно считать отсутствие сигнала фенольного гидроксила *-OH* в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР (в диапазоне 11.9–13.3 м.д.), который хорошо наблюдается для продуктов реакции с *N*-фенилгидроксиламином. В то же время, наиболее интенсивные пики в ИК-спектрах полученных солей и *N*-фенилнитронов – идентичные. Этот факт заставляет сомневаться в достоверности структуры **182**, поскольку остальные данные, приведенные авторами (а именно результаты масс-спектрометрии и элементного анализа), только подтверждают брутто-формулу, но не позволяют подтвердить строение. Более того, предложенный авторами метод выглядит простым и эффективным, однако не был использован кем-либо в дальнейшем для получения подобных солей.

### 2.3. Синтез 2,3-дигидро-1,2-бензизоксазолов (бензизоксазолинов)

2,3-Дигидробензизоксазолы, известные также как 1,2-бензизоксазолины, являются частично гидрогенизированными производными бензизоксазола. Методы их получения во многом схожи с описанными ранее стратегиями получения бензизоксазолов (см. Схему 1). Находят применение такие методы, как циклизация оснований Шиффа салициловых альдегидов **183** (образование связи *N–O*, Схема 42, *путь а*), или же трансформации уже существующего бензизоксазольного каркаса **184** (*путь б*). Другим многообещающим подходом является образование бензольного кольца, для чего используют в качестве исходных соединений карбены Фишера **185** (*путь в*). Однако, в

настоящее время одним из наиболее надежных и используемых способов получения 1,2-бензизоксазолинов является использование реакции [3+2]-циклоприсоединения аринов с различными 1,3-диполями, в основном нитронами **187** (путь *г*).

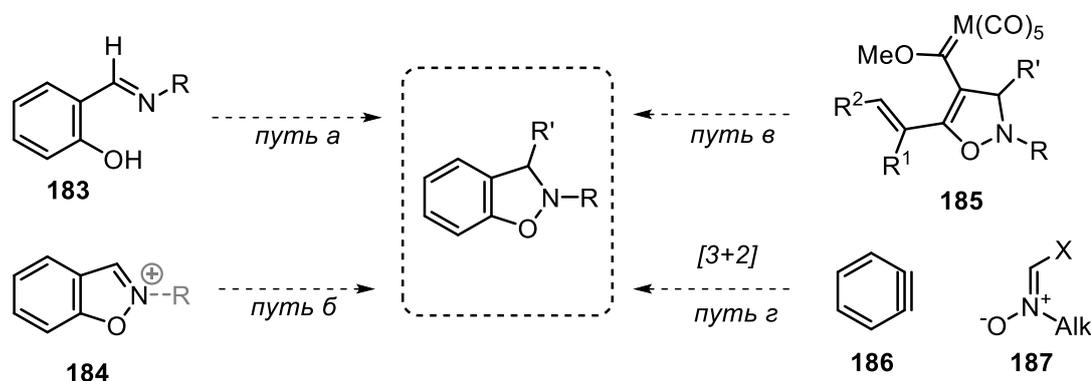


Схема 42. Общие методы синтеза 1,2-бензизоксазолинов.

### 2.3.1. Синтез бензизоксазолинов из оснований Шиффа салициловых альдегидов

Простой и эффективный способ синтеза бензизоксазолинов был предложен научной группой Сарина [18,161,162]. Для этого салициловый альдегид **188** сначала превращали в 2-гидроксифенил имины **189** по реакции с анилинами. При дальнейшей циклизации оснований Шиффа (через образование связи *N–O*) под действием системы ДМСО- $I_2$ - $H_2SO_4$  удалось получить с неплохими выходами соответствующие *N*-арил-бензизоксазолины **190** (Схема 43), которые проявляли противогрибковую и противомикробную активности. Несмотря на доступность всех реагентов и простоту предложенного подхода, он, однако, не нашел широкого применения в синтезе этих гетероциклов.

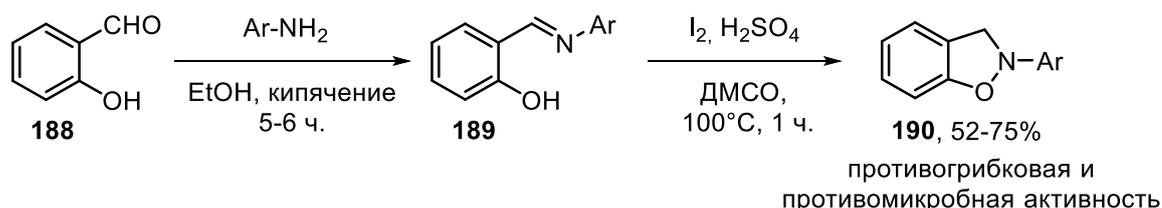
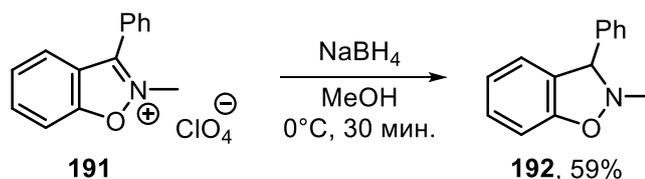


Схема 43. Синтез бензизоксазолинов **190** из оснований Шиффа.

### 2.3.2. Получение бензизоксазолинов из производных 1,2-бензизоксазов

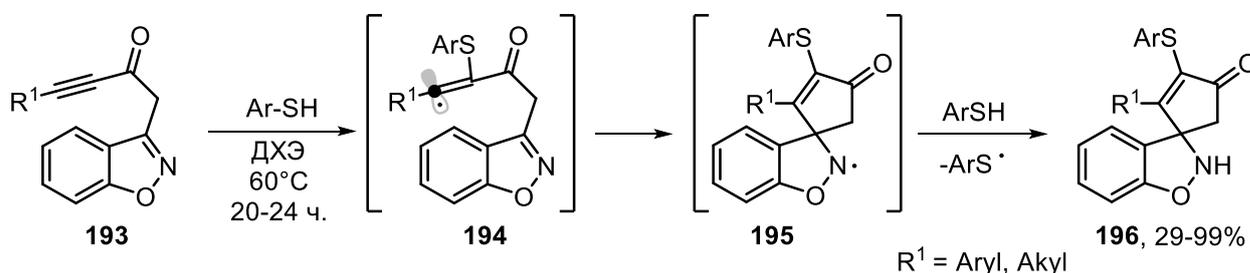
Несмотря на то, что прямое восстановление 1,2-бензизоксазолов не позволяет синтезировать бензизоксазолины [20], эти гетероциклы можно получить, осуществляя превращения на уже сформированном фрагменте бензизоксазола. Одним из таких методов является реакция восстановления солей *N*-алкилбензизоксазолиния **191** под

действием боргидрида натрия в метаноле. В результате, в мягких условиях и за непродолжительное время образуется целевой *N*-алкил-бензизоксазолин **192** [156].



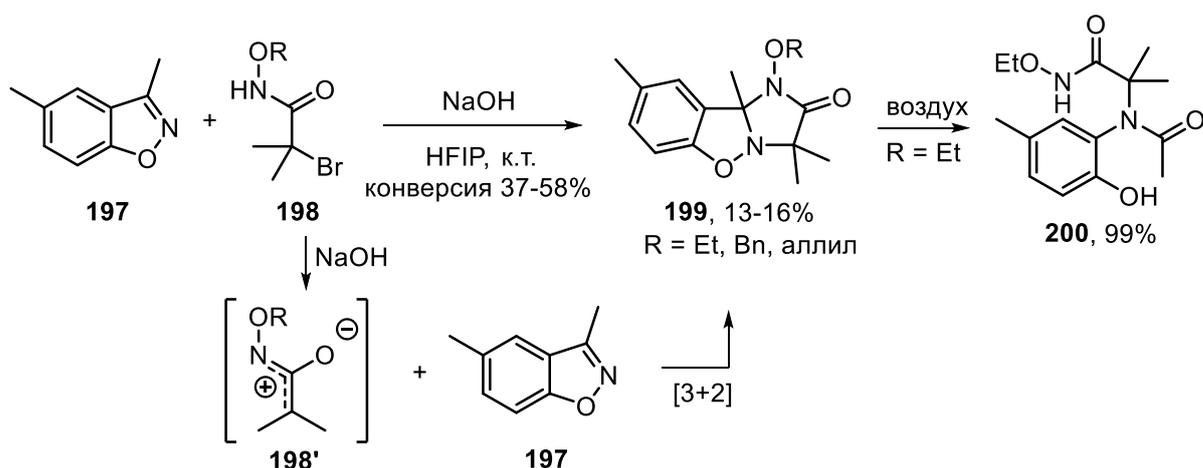
**Схема 44.** Получение бензизоксазолинов восстановлением солей бензизоксазолия.

Прочие методы превращения бензизоксазолов в бензизоксазолины основаны на реакциях циклизации. Достаточно эффективным способом является радикальная внутримолекулярная спироциклизация бензизоксазолсодержащих алкинил кетонов, сопровождающаяся деароматизацией. Так, при обработке соединений **193** тиофенолами ArSH происходит присоединение тиол-радикала к тройной связи с образованием винил-радикала **194**, циклизация которого через атаку по двойной связи  $C=N$  приводит к радикалу **195** и, затем, к спиросочленённым бензизоксазолинам **196** (Схема 45) [163]. Авторы сообщили, что наилучшие результаты достигаются именно при использовании ароматических тиолов, в то время как проведение реакции с алифатическими тиолами приводило к образованию целевых бензизоксазолинов лишь в следовых количествах.



**Схема 45.** Синтез бензизоксазолинов **196** путем внутримолекулярной радикальной спироциклизации бензизоксазолов **193**.

Для получения бензизоксазолинов можно осуществить реакцию аннелирования бензизоксазолов по  $C=N$  связи. Это было продемонстрировано на примере взаимодействия 3,5-диметилбензизоксазола **197** с азаоксиаллильными катионами **198'**, полученными из  $\alpha$ -бромгидроксаматов **198** под действием основания в гексафторизопропанол (Схема 46). В результате этой реакции происходило образование бензизоксазолинов **199** (которые можно рассматривать как продукт формального [3+2]-циклоприсоединения к бензизоксазолу), однако процесс протекал с низким выходом и невысокой конверсией [164]. Некоторые из полученных продуктов оказались неустойчивы, и под действием воздуха легко превращались в амиды **200**.



**Схема 46.** Аннелирование бензизоксазола **197** с азоксиаллил катионами.

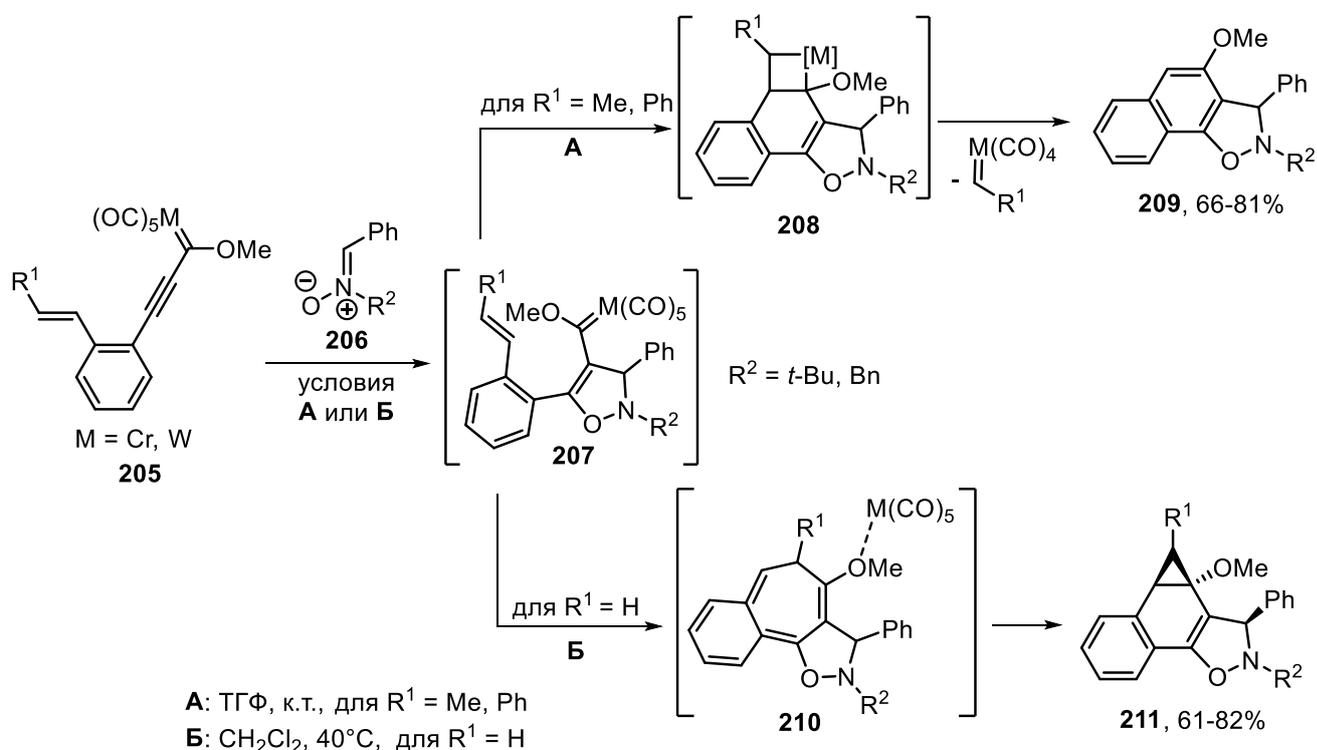
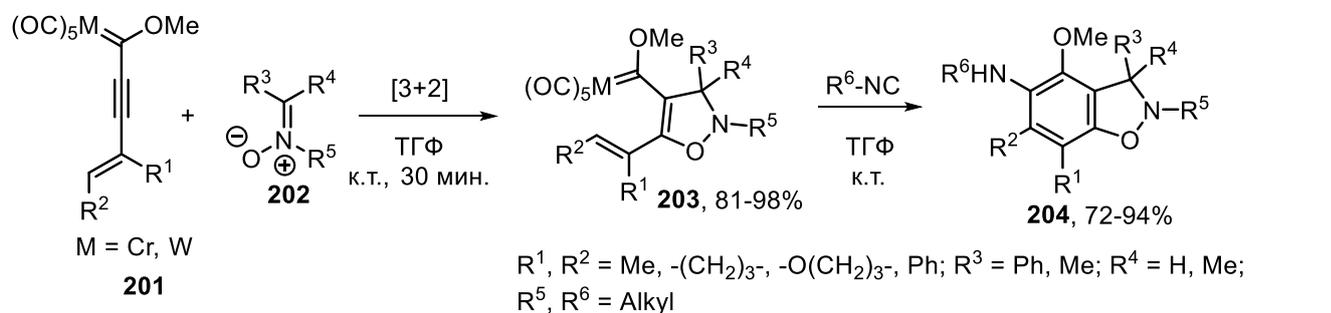
Несмотря на все ограничения и недостатки методов, представленных на Схемах 45 и 46, важно отметить, что они демонстрируют принципиальную возможность синтеза бензизоксазолинов из бензизоксазолов путем присоединения связи  $C=N$ .

### 2.3.3. Синтез бензизоксазолинов через формирование бензольного фрагмента

Надстройка бензольного кольца на уже собранном 2,3-дигидроизоксазольном каркасе является удобным методом, позволяющим получать высокофункционализированные производные бензизоксазолинов. О таком подходе к синтезу этих соединений сообщил Барлуенга. Он предложил использовать реакцию стабильных диенильных карбенов Фишера с изоцианидами. Необходимые для этой реакции хромовые и вольфрамовые карбены **203** были синтезированы по реакции региоселективного [3+2]-циклоприсоединения алкенилэтинилкарбеновых комплексов **201** к нитронам **202**. Дальнейшая реакция с двумя эквивалентами изоцианидов  $R^6NC$  привела к аннелированию с образованием бензольного кольца и позволила с высокими выходами получить полизамещённые производные 5-аминобензизоксазолинов **204** (Схема 47) [165]. Стоит отметить, что эту реакцию можно также осуществить в одnoreакторном исполнении (без выделения аддуктов **203**), хотя постадийная методика обычно дает более высокие выходы.

Позже Барлуенга модифицировал этот подход для синтеза 2,3-дигидронафто[2,1-d]изоксазолов **209** из соответствующих стирол-содержащих карбенов Фишера **205** без выделения промежуточных продуктов. В этом случае, реакция циклоприсоединения исходного карбена **205** с нитроном **206** давала изоксазолин-замещенные карбены **207**. В случае, когда  $R^1 \neq H$ , карбен претерпевал внутримолекулярную реакцию метатезиса ( $207 \rightarrow 208 \rightarrow 209$ ) с образованием целевых нафтoконденсированных изоксазолинов **206**.

Однако, если в реакцию вводили субстрат, содержащий терминальную двойную связь ( $R^1=H$ ), то вместо бензизоксазолина наблюдалось образование продукта циклопропанирования **211**, видимо, из соответствующего семичленного интермедиата **210** [166].

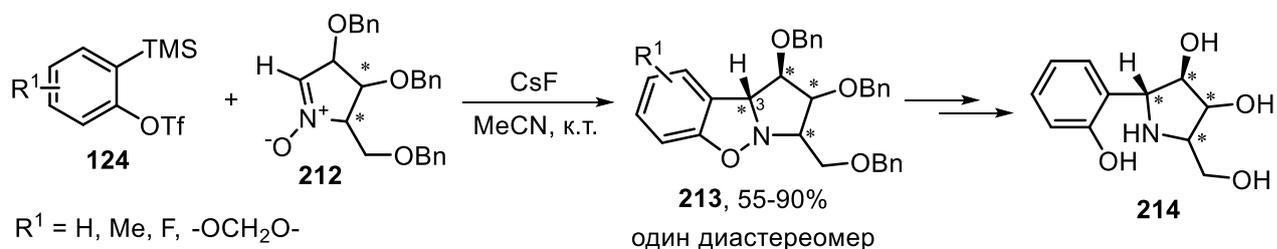


**Схема 47.** Синтез бензизоксазолинов с использованием карбенов Фишера.

### 2.3.4. Получение бензизоксазолинов путем реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к аринам

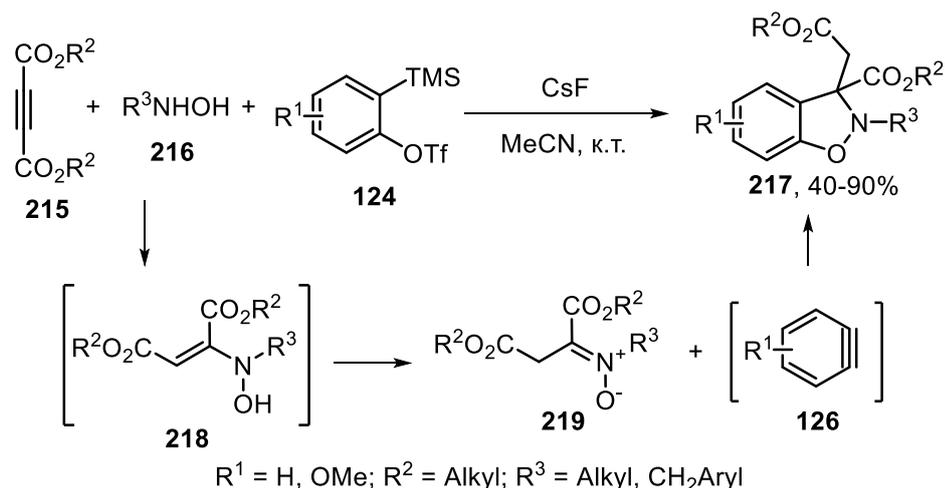
Как и в случае синтеза 1,2-бензизоксазолов, наиболее простым и удобным подходом к сборке бензизоксазолинов является использование реакций [3+2]-циклоприсоединения аринов с 1,3-диполями различной природы. Классическим методом является циклоприсоединение нитронов с *in situ* генерированными аринами. Первые примеры такого процесса описаны в начале 2000-х годов Хаджосом и Данишефским [167][168], а начиная с 2010 года его начали изучать более детально [169,170].

Циклоприсоединение нитронов с аринами, полученными из различных типов предшественников, отображено во множестве работ [114–121, 123–129,171], однако именно силиарилтрифлаты **124** являются наиболее используемыми для синтеза бензизоксазолинов из аринов. Одним из наиболее интересных примеров является сочетание аринов с хиральными циклическими нитронами, полученными из сахаров [172]. Так, реакция нитронов **212** на основе пентозы с ариновым прекурсором Кобаяши и фторидом цезия приводила к высокодиастереоселективному циклоприсоединению. В результате происходило образование полизамещенных бензизоксазолинов **213** в виде одного диастереомера с *цис*-расположением мостикового атома водорода при С-3 и соседней OBn группы (Схема 48). При помощи восстановительного расщепления связи *N-O* и удаления защитных групп авторам удалось превратить полученные циклоаддукты **213** в аза-С-арилгликозиды **214**.



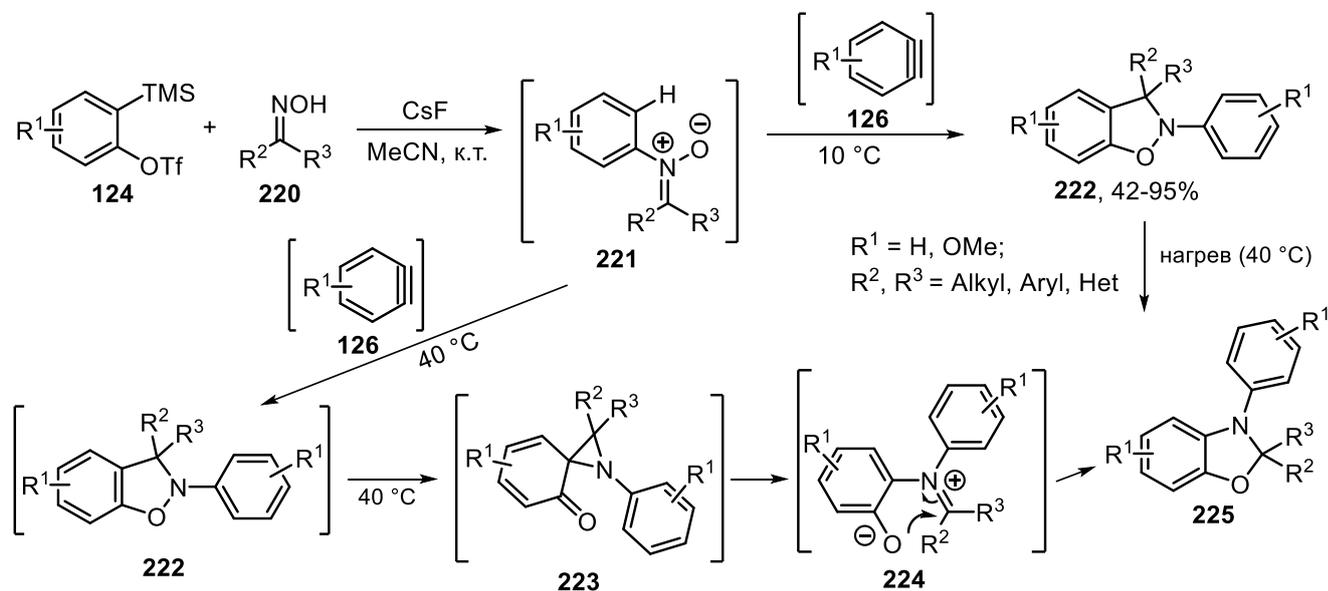
**Схема 48.** Получение бензизоксазолинов из хиральных нитронов.

Синтез бензизоксазолинов можно осуществлять и в таком варианте, когда оба реагента для циклоприсоединения – и арин, и нитрон будут генерироваться в реакционной смеси *in situ*. Это было успешно продемонстрировано на примере одnoreакторного метода синтеза бензизоксазолинов из гидроксилминов **216**, электронодефицитных алкинов **215** и прекурсоров аринов **124**. На первом этапе присоединение первичных гидроксилминов к ацетилендикарбоксилатам приводило к образованию *N*-гидроксиенаминов **218**, которые претерпевали таутомеризацию, давая нитроны **219**. Их циклоприсоединение с арином **126**, также сгенерированным *in situ*, позволяло получить *N*-алкилированные бензизоксазолин-3-карбоксилаты **217** с выходами до 90% (Схема 49) [173].



**Схема 49.** Синтез бензизоксазолинов из *in situ* генерированных нитронов.

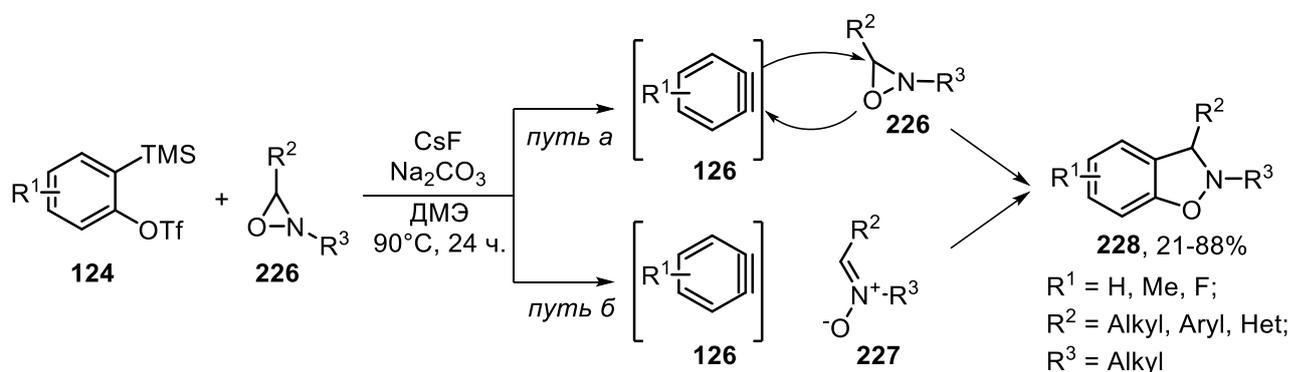
Существует еще один необычный метод синтеза бензизоксазолинов через *in situ* генерацию нитронов [174]. Он основан на реакции *N*-арилнитрона **211** с арином **126**, генерируемых из кетоксима **220** и арилтрифлата **124**. [3+2]-Циклоприсоединение при низкой температуре дает с хорошим выходом *N*-ариллированные бензизоксазолины **222**. Однако осуществление реакции при более высокой температуре (40°C) приводит к селективному образованию изомерных дигидробензоксазолов **220** (Схема 50). Нагревание продуктов **222** также приводило к перегруппировке в дигидробенз[*d*]оксазолы **225** (через интермедиаты **223** и **224**).



**Схема 50.** Синтез бензизоксазолинов **222** из аринов и кетоксимов **225**.

Такие соединения как оксазиридины являются изомерами нитронов, а также могут быть использованы как их предшественники, и потому способны демонстрировать схожее поведение в реакциях циклоприсоединения. Учитывая этот факт, Ларок

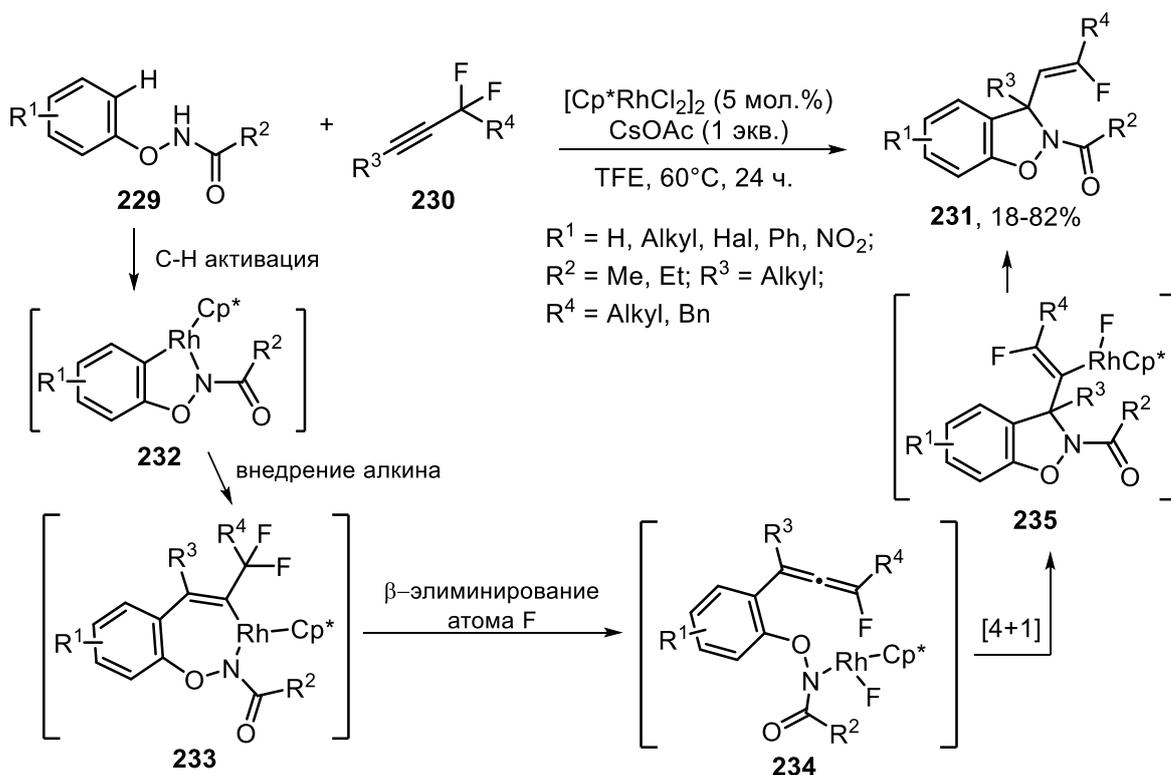
предложил высокоэффективный метод синтеза бензизоксазолинов путем [3+2]-циклоприсоединения оксазиридинов к *in situ* генерируемым аринам [175]. При взаимодействии субстратов **226** с арилтрифлатом **124** и фторидом цезия в диметоксиэтаноле была получена серия *N*-алкилированных замещённых бензизоксазолинов **228**. Можно предложить два возможных механизма образования продукта. В первом случае происходит внедрение арина **126** по связи C–O оксазиридинового кольца по согласованному механизму (Схема 51, *путь а*). Другой возможный механизм включает образование нитрона **227** *in situ* посредством разрыва связи C–O в исходном оксазиридине **226** (*путь б*) и последующее [3+2]-циклоприсоединение.



**Схема 51.** Синтез бензизоксазолинов через присоединение оксазиридинов к аринам.

### 2.3.4. Получение бензизоксазолинов через Rh-катализируемая циклизация

Катализируемые родием реакции [4+1]-аннелирования нашли широкое применение для синтеза различных пятичленных гетероциклов. Однако, на данный момент есть лишь одно упоминание об использовании такого подхода для синтеза бензизоксазолинов. А именно, это катализируемая родием Rh(III) редокс-нейтральная реакция [4+1]-аннелирования *N*-фенокси амидов **229** с дифторалкинами **230**, в результате которой происходит образование *N*-ацилированных монофторалкил бензизоксазолинов **231** (Схема 52) [176]. Процесс их получения является многостадийным, включающим последовательную C–H активацию (**229**→**232**), внедрение алкина (**232**→**233**), β-элиминирование атома фтора с образованием алленового интермедиата (**233**→**234**), внутримолекулярную реакцию [4+1]-циклизации (**234**→**235**) и протолиз связи C–Rh (**235**→**231**). При необходимости ацильную группу с атома азота можно удалить обработкой продуктов **231** тремя эквивалентами алюмогидрида лития.

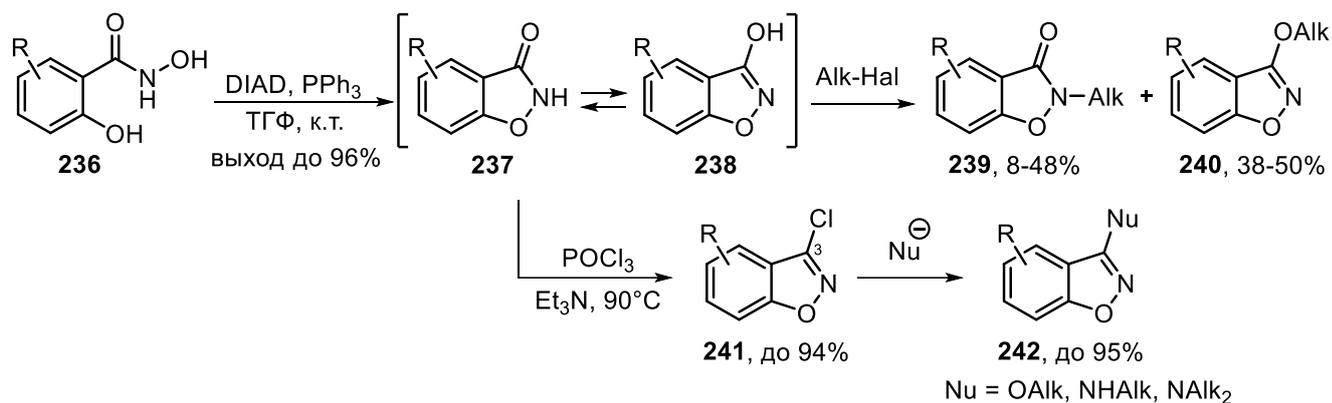


**Схема 52.** Синтез бензизоксазолинов путём Rh-катализируемого [4+1]-аннелирования.

#### 2.4. Получение 1,2-бензизоксазолин-3-онов

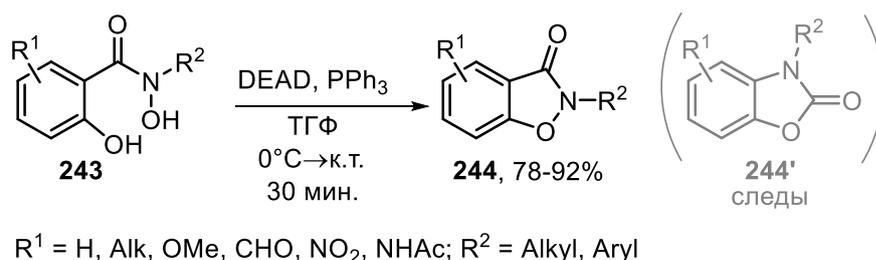
3-Гидрокси-1,2-бензизоксазолы **238** могут существовать в виде своей второй таутомерной формы – 1,2-бензизоксазолин-3-онов **237**. Эти соединения проявляют разнообразную биологическую активность в частности, антиоксидантную и противораковую [3,177], что делает синтез их производных достаточно важной практической задачей. Синтетические методы получения бензизоксазолин-3-онов во многом аналогичны уже описанным ранее способам сборки бензизоксазолов (см. главы 2.1.1. и 2.1.2: образование связей C–O и N–O, соответственно). Наиболее распространенный подход к синтезу незамещенных по атому азота бензизоксазолин-3-онов **237** основан на циклизации 2-гидроксиарил гидроксамовых кислот **236** под действием CDI [178–184], DIAD/PPh<sub>3</sub> [185,186], SOCl<sub>2</sub> [177] или NaOCl [187] (через образование связи N–O, ср. Схемы 10,12). Однако дальнейшее прямое алкилирование приводит к образованию продуктов как N-, так и O-алкилирования (**239** и **240**, соответственно), и потому не может быть использовано для селективного получения N-замещенных производных (Схема 53) [184]. Тем не менее, N-незамещенные бензизоксазолин-3-оны **237** используются в качестве предшественников для селективного получения 3-хлор-1,2-бензизоксазолов **241** [178,183]. Путем

нуклеофильного замещения атома хлора эти соединения можно превратить в бензизоксазолы **242**, содержащие алкокси- или амино-группу в положении С-3 [188,189].



**Схема 53.** Получение и функционализация бензизоксазолинонов.

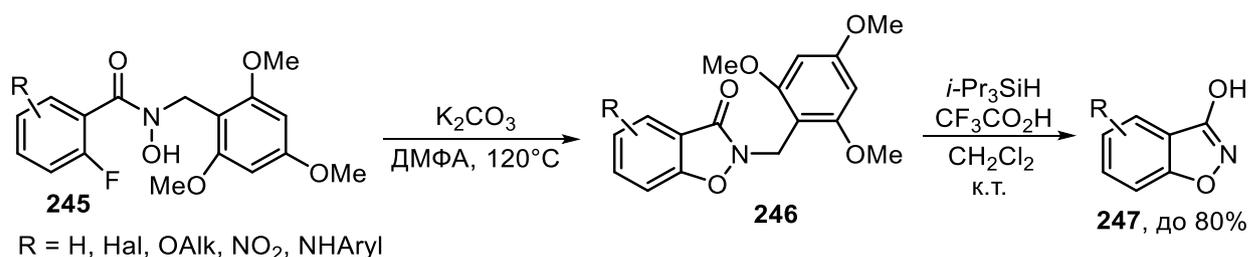
Очевидно, что для эффективного синтеза *N*-замещенных бензизоксазолин-3-онов следует использовать в качестве исходных соединений производные *N*-замещенной гидроксамовой кислоты [190,191]. Первая успешная циклизация *N*-алкил- и *N*-арил-гидроксамовых кислот **243** была осуществлена с использованием реагента Мицунобу (DEAD/PPh<sub>3</sub>) [192]. В результате чего удалось в мягких условиях получить различные *N*-замещенные 1,2-бензизоксазолин-3-оны **244** с высокими выходами (Схема 54). Более того, этот подход позволил минимизировать побочные реакции, такие как перегруппировка Лоссена, которая приводит к образованию изомерных бензизоксазолинонов **244'**.



**Схема 54.** Синтез *N*-замещенных бензизоксазолинонов **244** в условиях реакции Мицунобу.

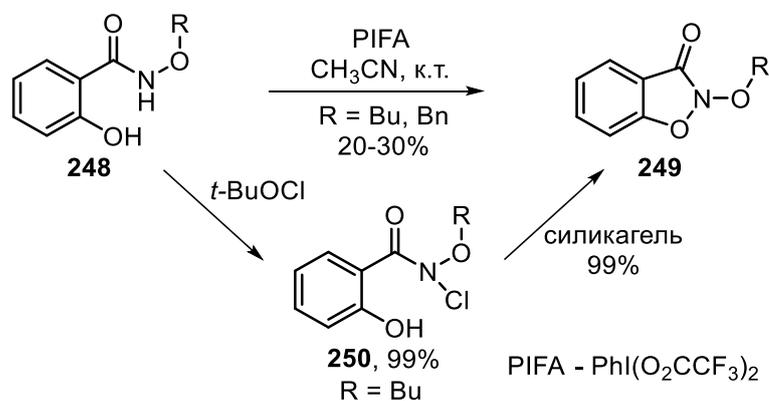
Циклизация 2-галогенарил гидроксамовых кислот **245** под действием основания является еще одним методом получения *N*-замещенных бензизоксазолинонов. Для этого применяют такие основания, как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА [193,194] и водный КОН [195], аналогично синтезу бензизоксазолов из 2-галогенарилоксимов (через образование связи С–О, см. Схему 2). Этот метод был использован для синтеза *N*-триметоксибензильных производных **246**. Дальнейшее удаление бензильного фрагмента при обработке

триизопропилсиланом и трифторуксусной кислотой привело к соответствующим 3-гидрокси-1,2-бензизоксазолам **247** (Схема 55) [193,194].



**Схема 55.** Синтез *N*-бензилированных производных бензизоксазолин-3-онов **246** и удаление защитной группы.

Если синтезы *N*-алкил и *N*-арил производных бензизоксазолин-3-онов описаны достаточно хорошо, то получение *N*-алкокси производных (представляющих собой необычный тип нитрозоацеталей) остается нетривиальной задачей. На настоящий момент известно лишь одно упоминание о получении этих соединений [196]. Это реакция окисления *O*-алкилированного производного гидроксамовой кислоты **248** под действием PIFA ([бис(трифторацетокси) йод] бензола), приводящая к *N*-алкокси бензизоксазолинонам **249**, правда, с низким выходом. Однако при последовательной обработке исходной гидроксамовой кислоты **248** третбутилгипохлоритом и силикагелем можно получить целевой лактам **249** с количественным выходом, через образование *N*-хлорпроизводного **250** (Схема 56).



**Схема 56.** Синтез *N*-алкокси производных бензизоксазолин-3-онов **244**.

Как было показано выше, в большинстве случаев для синтеза бензизоксазолин-3-онов используют различные производные гидроксамовых кислот, циклизацию которых осуществляют через образование связей *C–O* или *N–O*. Однако, такие соединения могут быть получены из 4,5-диарил изоксазол-3-онов путем образования бензольного кольца. Например, при облучении УФ-светом (265 нм) *N*-алкилированного производного

диарилизоксазолинона **251** в этаноле происходит окислительная циклизация, которая приводит к полициклическому производному бензизоксазолин-3-она **252** (Схема 57) [197].

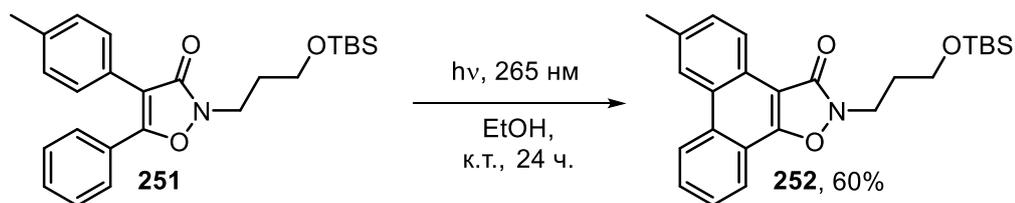


Схема 57. Фотоциклизация 4,5-диарилизоксазолинона **251**.

\*\*\*

Бензизоксазольный каркас находит широкое применение в различных областях, что делает синтез этого гетероциклического фрагмента важной задачей. Классические подходы к получению этой гетероциклической системы, такие как замыкание пятичленного кольца под действием основания, все еще используются, но имеют значительные ограничения. Развитие органической химии привело к формированию новых модульных синтетических методов: реакциям [3+2]-циклоприсоединения *N-O* диполей (например, нитрилоксидов и нитронов) к аринам или хинонам, и катализируемых металлами процессов [4+1]-аннелирования, которые позволяют легко осуществлять сборку как бензизоксазолов, так и бензизоксазолинов.

Однако, все ещё существует несколько проблем получения таких гетероциклов. Например, в отличие от бензизоксазолов, бензизоксазолины имеют хиральный центр в положении С-3, при этом диастереоселективный синтез этих соединений является сложной задачей. Другой трудностью является получение бензизоксазолов, имеющих функциональные группы в положении С-3 (например, винил), поскольку известные на данный момент методы синтеза этих производных имеют ряд ограничений. Мы полагаем, что, изучаемая в рамках этой диссертационной работы реакция циклоприсоединения циклических нитронов с аринами позволит не только решить многие из этих проблем, но и, дополнительно, открыть путь к другим важным азот-кислородным гетероциклам, в частности, труднодоступным 3-ариллированным 1,2-оксазинам.

### 3. Обсуждение результатов<sup>†</sup>

Для аринов хорошо изучено взаимодействие со множеством 1,3-диполей различной природы. В их числе диазосоединения, азиды, азометинилиды и многие другие [1], однако отдельного внимания заслуживают реакции с нитрилоксидами и нитронами, в результате которых происходит образование азот-кислородных пятичленных гетероциклов – бензизоксазолов и бензизоксазолинов, соответственно.

В данной работе будет изучено новое неизвестное ранее превращение для аринов **В** – 1,3-диполярное циклоприсоединение с циклическими нитронатами **А**. Предполагается, что первоначально будет происходить [3+2]-циклоприсоединение, приводящее к образованию ожидаемых нитрозоацеталей **С**. Дальнейший путь реакции будет зависеть от структуры аддукта и его устойчивости. В случае, когда заместитель при узловом атоме будет представлен углеродной цепью ( $R = \text{Alk}, \text{Ar}$ ), будет возможным выделение стабильного циклоаддукта **С** в его первоначальном виде. Если в качестве заместителя будет атом водорода, можно будет ожидать распад циклоаддукта по одной из связей  $N-O$ , приводящий к гетероциклическим системам бензизоксазола (**D**) или 1,2-оксазина (**E**). В случае проведения реакции с галогенсодержащими субстратами будет происходить образование циклоаддукта с атомом галогена в мостиковом положении. При отщеплении молекулы галогеноводорода из полученного нитрозоацеталя может происходить образование  $N,N'$ -бис(окси)енамина **F** – соединения, потенциально склонного к различного рода перегруппировкам или фрагментациям.

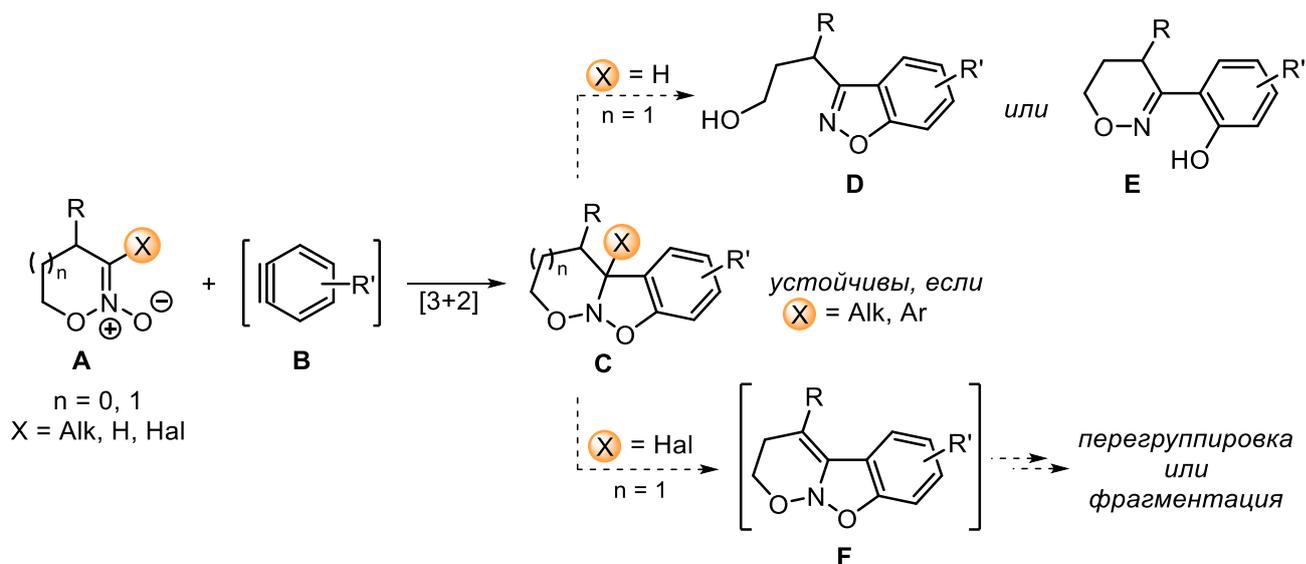
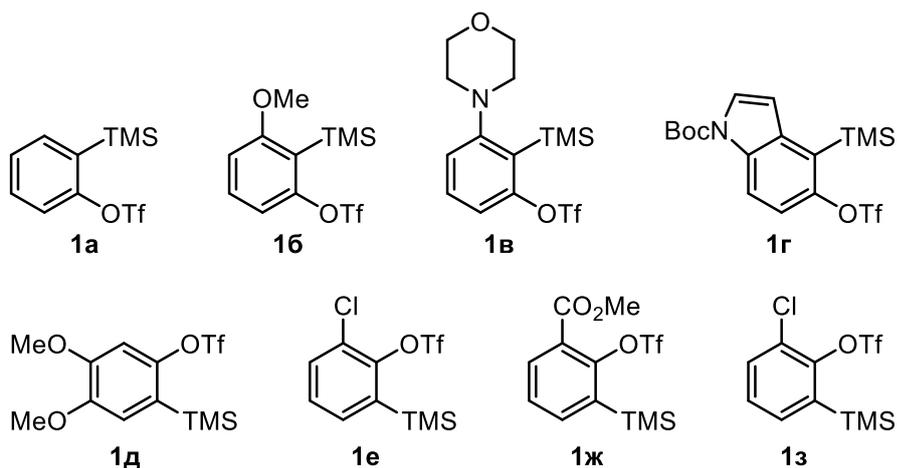


Схема 1. Основное содержание диссертационной работы.

<sup>†</sup> В обсуждении результатов введена отдельная нумерация соединений и схем.

### 3.1. Синтез исходных соединений

Для выполнения цели диссертационной работы, а именно – изучения реакции взаимодействия аринов с нитронатами, необходимо было выбрать исходные соединения, на которых будет проводиться исследование данного превращения. Реакция включает циклоприсоединение между двумя компонентами, поэтому выбор каждой из них заслуживает обсуждения. Как было отмечено в литературном обзоре, в качестве предшественников аринов может быть использовано множество различных соединений. Однако наиболее удобными и распространенными на сегодняшний день являются именно предшественники арина Кобаяши – силиларилтрифлаты **1** (используемые в данной работе силиларилтрифлаты приведены на Рисунке 1). Они имеют ряд преимуществ, в частности – генерирование арина протекает в мягких условиях, под действием источника фторид-аниона. Это позволяет использовать такие соединения в реакциях с широким кругом субстратов, чувствительных к жестким условиям генерирования аринов другими методами. Немаловажно, что выделение арина в реакционную смесь происходит постепенно (при использовании гетерогенной системы CsF в ацетонитриле), что позволяет значительно снизить образование побочных продуктов, например, таких как димер арина (бифенилен). Другим достоинством арилтрифлатов **1** является их коммерческая доступность, причем в каталогах представлены предшественники аринов Кобаяши со множеством различных заместителей в своем составе.



**Рисунок 1.** Предшественники аринов Кобаяши **1**, используемые в работе.

В качестве исходных диполей для выполнения данной работы были выбраны циклические пяти- и шестичленные нитронаты (изоксазолин-*N*-оксиды и 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксиды, соответственно). Этот выбор был обусловлен несколькими

причинами. Во-первых, эти соединения являются более стабильными по сравнению со своими ациклическими аналогами – алкил- и силилнитронатами. Более того, такие пяти- и шестичленные нитронаты легко синтезировать из соответствующих легкодоступных нитроолефинов по реакции [4+1]- или [4+2]-аннелирования соответственно. Варьируя заместители в исходных реагентах, можно получать полифункциональные нитронаты. Следовательно, первоначальной задачей является получение необходимых исходных соединений для сборки нитронатов (нитроолефинов, алкенов и проч.). Синтез нитроалкенов будет разделен на два подраздела. В первом будет рассмотрено получение нитроолефинов, содержащих атом водорода, алкильный (арильный) заместитель в  $\beta$ -положении. Во втором будет рассмотрен синтез  $\alpha$ -галогензамещенных нитроалкенов.

### 3.1.1. Синтез $\alpha$ -алкильных и $\alpha$ -незамещенных нитроалкенов

Наиболее доступными нитроалкенами являются производные, содержащие ароматическое (бензольное) кольцо в  $\beta$ -положении к нитрогруппе ( $\beta$ -нитростирола). Такие соединения легко получать по реакции альдегидов (бензальдегидов) с первичными нитросоединениями **2** в одну стадию, по реакции Анри (Схема 2). В случае использования первичных нитросоединений реакцию проводят либо с бутиламином при кипячении в толуоле (условия А), либо в присутствии ацетата аммония при кипячении в уксусной кислоте (условия Б), в результате чего получают нитроалкены **3**, содержащие алкильный заместитель в  $\alpha$ -положении к нитрогруппе.

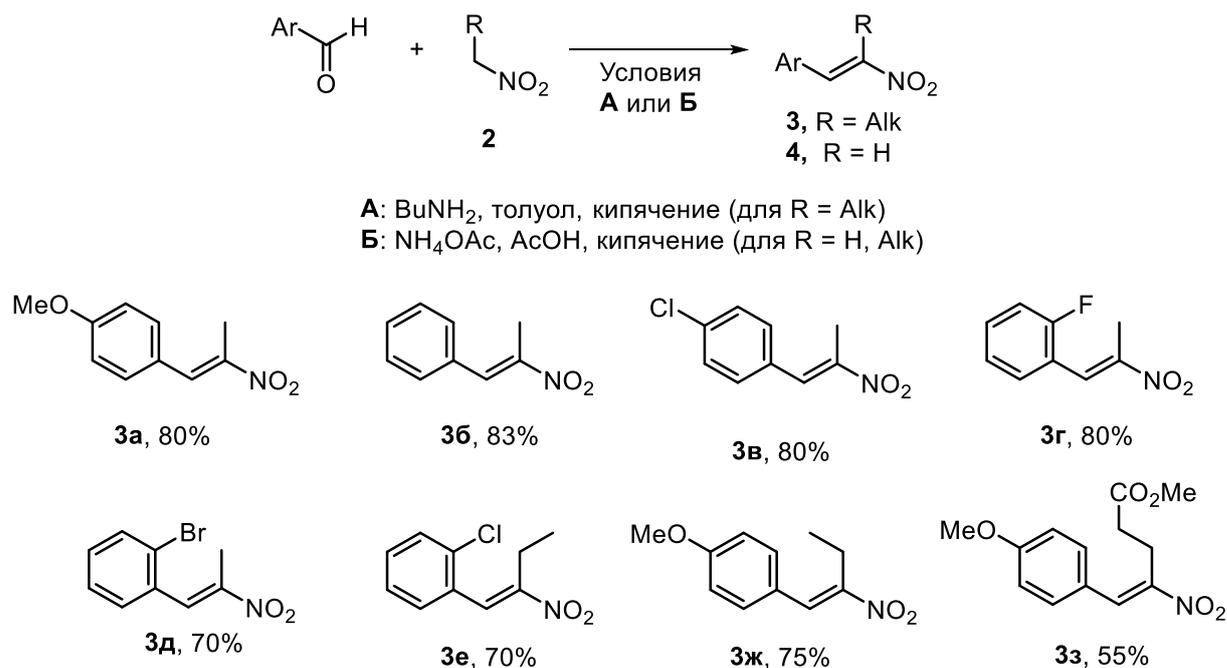
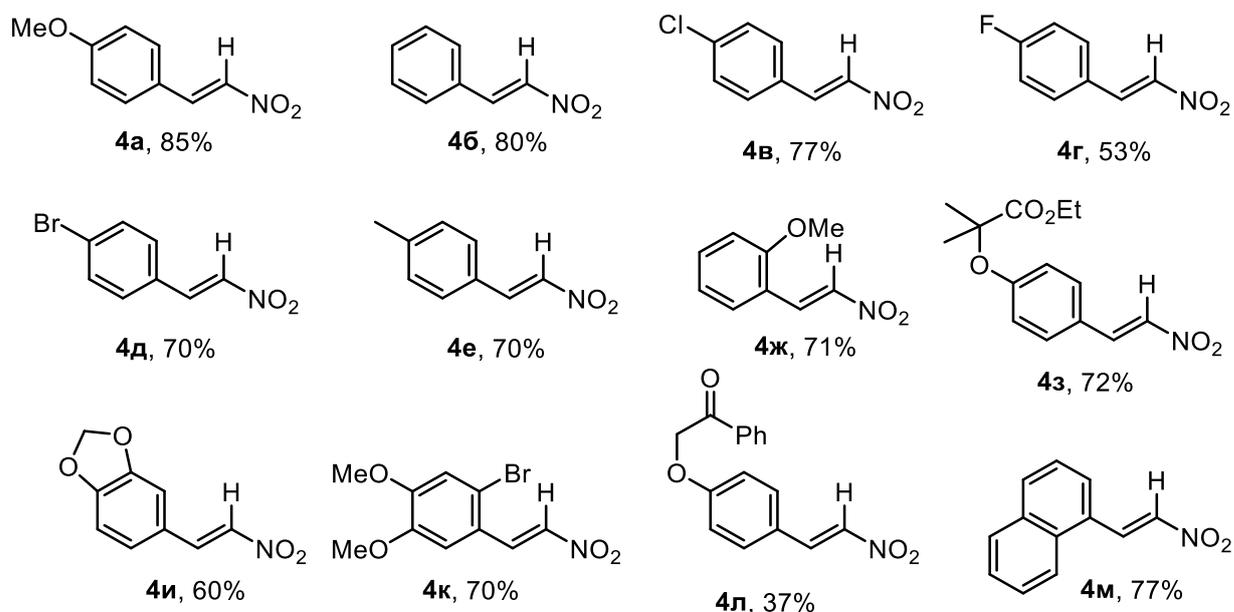
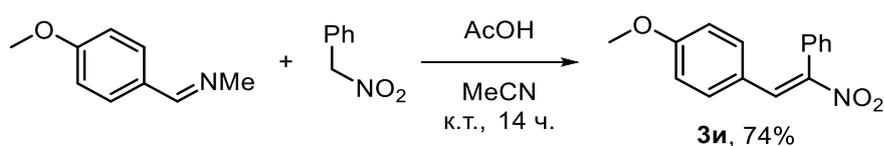


Схема 2. Синтез нитроалкенов **3** и **4** из бензальдегидов.



**Схема 2** (продолжение).

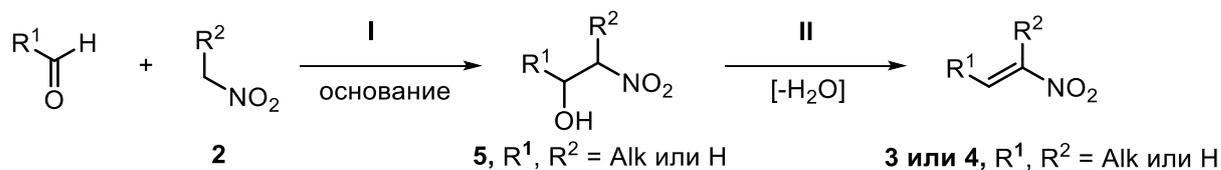
В случае нитрометана реакцию проводят в присутствии ацетата аммония при кипячении в уксусной кислоте (условия **Б**), получая нитроолефины **4**, содержащие атом водорода при нитрогруппе. По приведенной выше схеме, с использованием литературных методик были получены необходимые исходные  $\alpha$ -алкилзамещенные нитроалкены **3а-з**, и незамещенные **4а-4м**, отображенные на Схеме 2 [198].  $\alpha,\beta$ -Диарилнитроалкен **3и** был получен с использованием иной литературной методики [199]. Для этого проводили реакцию фенилнитрометана с основанием Шиффа, полученного из 4-метоксибензальдегида (Схема 3).



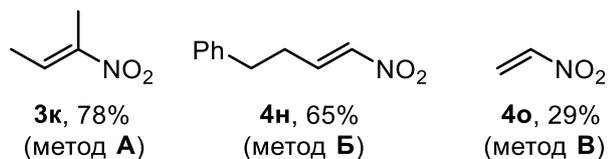
**Схема 3.** Синтез диарильного нитроалкена **3и**.

Отдельной задачей был синтез нитроалкенов, имеющих алкильный заместитель в  $\beta$ -положении к нитрогруппе. Логично предположить, что такие соединения можно получить по реакции соответствующих алифатических альдегидов с нитросоединениями. Однако, в отличие от ароматических альдегидов, из алифатического альдегида получить целевой нитроолефин в одну стадию нельзя. Необходимо использовать двухстадийный метод. Сначала проводят реакцию Анри между альдегидом и нитроалканом, которая приводит образованию нитроспирта **5** (шаг **I**). Далее, с помощью различных методов

(А-В), отображенных на Схеме 4, проводят формальное отщепление молекулы воды (шаг II), получая β-алкил-нитроалкены **3к** и **4н**, а также простейший нитроэтилен **4о**.

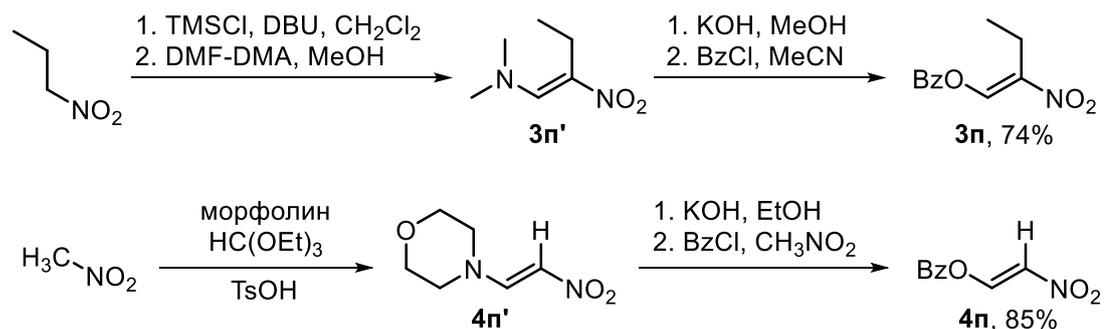


**А:** I. KOH, MeOH, 0°C. II. (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C.  
**Б:** I. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C. II. MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C  
**В:** I. KOH, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, к.т. II. фталевый ангидрид, 180°C, 150 мм.рт.ст.



**Схема 4.** Синтез нитроалкенов из алифатических альдегидов.

Несмотря на некоторые отличительные особенности, описанные выше методы синтеза β-алкил- и β-арилнитроалкенов были достаточно схожи. Однако, для получения нитроалкенов, содержащих заметитель ОВз в β-положении к нитрогруппе, необходимо было использовать абсолютно другой подход. На первой стадии получали нитроенамины (**3п'** и **4п'**). Для этого проводили реакцию нитросоединения со вторичным амином (или его источником) и триметилхлорсиланом, либо триалкилортоформатом [200]. Обработка полученных сопряженных нитроенаминов щелочью и бензоилхлоридом позволила получить желаемые β-бензоилоксинитроалкены **3п** и **4п**, соответственно (Схема 5).

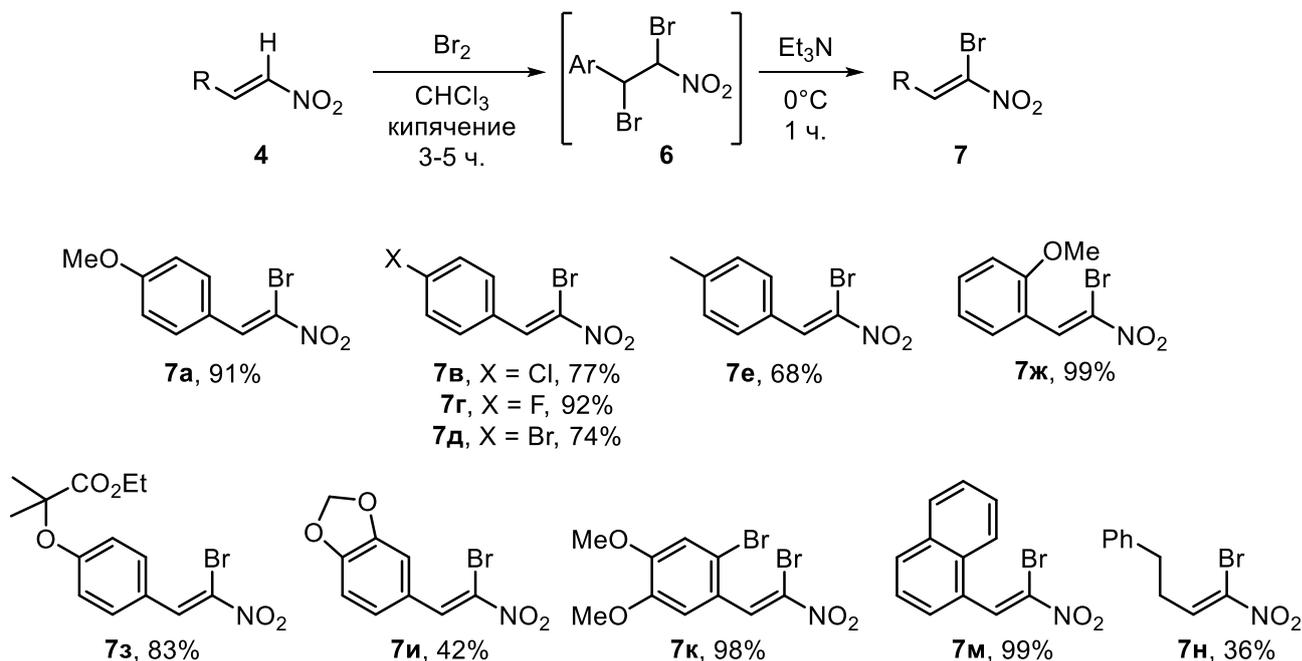


**Схема 5.** Синтез β-бензоилоксинитроалкенов **3п**, **4п**.

### 3.1.2. Синтез α-галогенированных нитроалкенов

В большинстве случаев α-галоген нитроалкены были синтезированы напрямую из соответствующих полученных ранее нитроалкенов **4** (Схема 6). Для этого использовали литературную методику – бромирование молекулярным бромом [201]. При этом, сначала образуется дибромпроизводное **6**, обработка которого основанием (триэтиламином)

приводит к элиминированию молекулы галогенводорода и образованию бромнитроалкена **7**. С использованием такого метода были получены  $\alpha$ -бром- $\beta$ -арилнитроалкены **7а**, **7в-к**, а также  $\beta$ -алкил-бромнитроалкен **7н** [202].



**Схема 6.** Синтез бромнитроалкенов **7** прямым бромированием нитроалкенов **4**.

Однако необходимо отметить, что такой метод получения бромированных нитроалкенов может быть неприменим для синтеза некоторых соединений, например, содержащих фрагменты, склонные к бромированию или окислению. Потому, для получения нескольких бромнитроолефинов были использованы иные подходы. Например,  $\beta$ -арил-бромнитроалкен **7р** был получен аналогично  $\beta$ -арилнитроалкенам **4** (из 3-метоксибензальдегида и нитроалкана, в данном случае бромнитрометана, Схема 7, а), поскольку при попытке его получения путем прямого бромирования соответствующего  $\alpha$ -незамещенного нитроалкена наблюдалось также введение атома брома в бензольное кольцо. В свою очередь, бромнитроалкен **7с**, содержащий циклопропильный заместитель в  $\beta$ -положении к нитрогруппе, пришлось синтезировать в две стадии из циклопропанкарбальдегида и бромнитрометана (Схема 7, б), аналогично синтезу нитроалкенов **3ж**, **4н** и **4о** (через синтез нитроспирта (**5с**) и его дальнейшую «дегидратацию»). Выбор этого подхода был обусловлен невозможностью проводить прямое бромирование субстрата, содержащего циклопропановое кольцо, которое в условиях реакции будет подвержено раскрытию под действием молекулы брома.

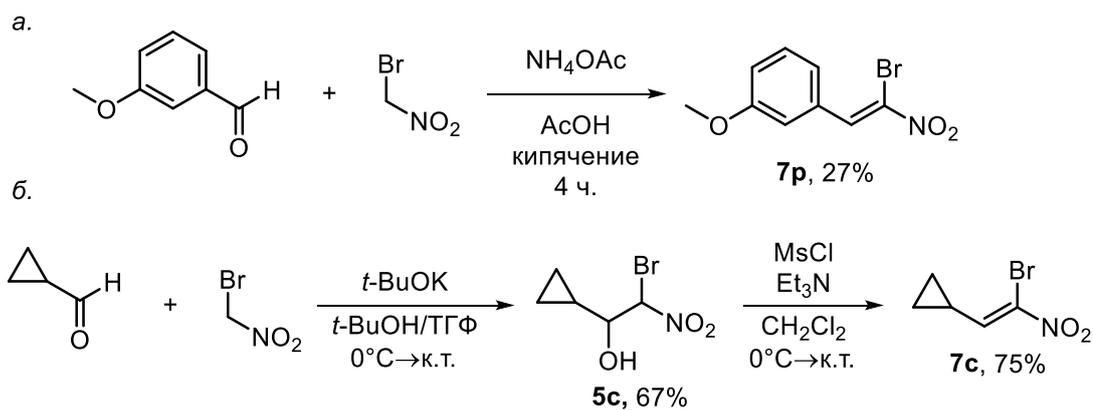


Схема 7. Синтез бромнитроалкенов **7p** и **7с**.

Дополнительно, в рамках работы был синтезирован другой галогенированный нитроолефин – хлорнитроалкен **8a**. Он был получен по литературной методике из соответствующего  $\alpha$ -незамещенного нитроалкена **4a** под действием  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  и триэтиламина (Схема 8) [203].

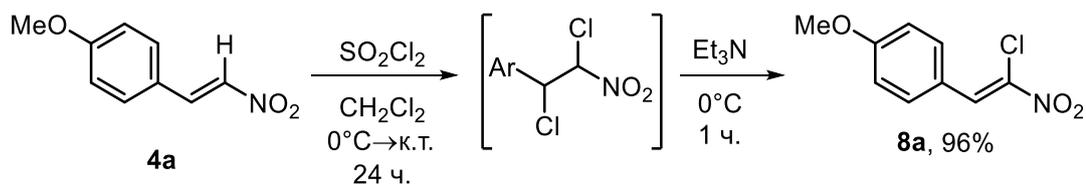


Схема 8. Синтез хлорнитроалкена **8a**.

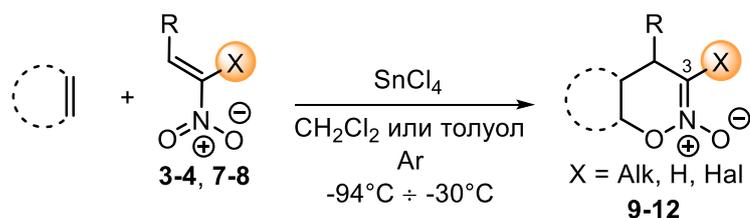
### 3.2. Синтез циклических нитронатов

На следующем этапе полученные нитроалкены были превращены в необходимые для работы циклические пяти- и шестичленные нитронаты. Для их синтеза мы использовали литературные методики реакций [4+1]- или [4+2]-аннелирования соответственно [204,205].

#### 3.2.1. Получение шестичленных циклических нитронатов

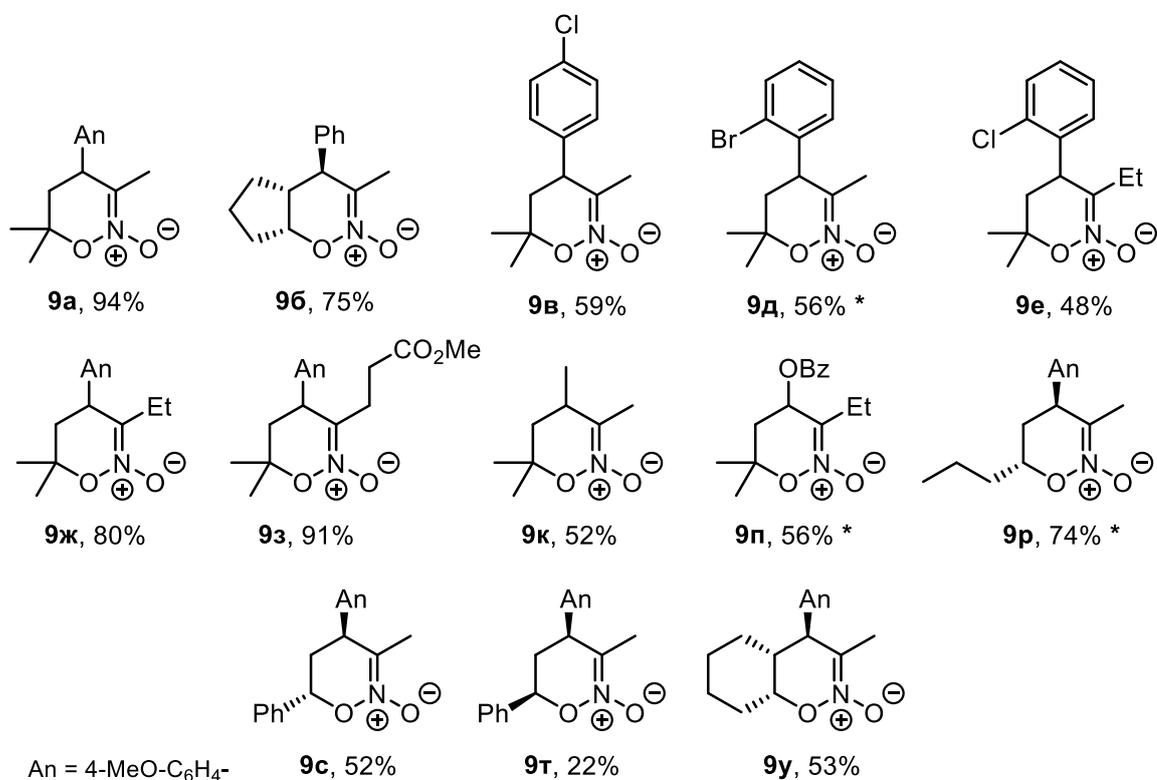
Для получения всех исходных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксидов (шестичленных циклических нитронатов **9-12**) применили хорошо описанный в литературе метод – реакцию [4+2]-циклоприсоединения между полученными нитроалкенами **3-4**, **7-8** и различными алкенами (Схема 9). Такой подход позволяет легко варьировать заместители в конечном *N*-оксиде, в зависимости от того, какие именно стартовые алкен и нитроалкен будут использованы для этого взаимодействия. Реакцию проводят в инертной атмосфере,

при пониженной температуре, в присутствии хлорида олова (IV)  $\text{SnCl}_4$  в роли кислоты Льюиса.



**Схема 9.** Общая схема синтеза шестичленных циклических нитронатов.

Сначала в эту реакцию ввели  $\alpha$ -алкилнитроолефины **3**, в результате чего получили серию соединений **9**, содержащих алкильный заместитель в 3-м положении нитронатного цикла (Рисунок 2). В качестве алкенов можно использовать такие соединения, как изобутилен или стирол, а также циклические олефины (циклогексен, циклогексадиен, циклопентен), реакция с которыми дает уже более сложные бициклические *N*-оксиды. Наиболее ярко это было продемонстрировано на примере нитроалкена **3а**, из которого было получено сразу несколько различных шестичленных нитронатов (**9а**, **9р-у**).

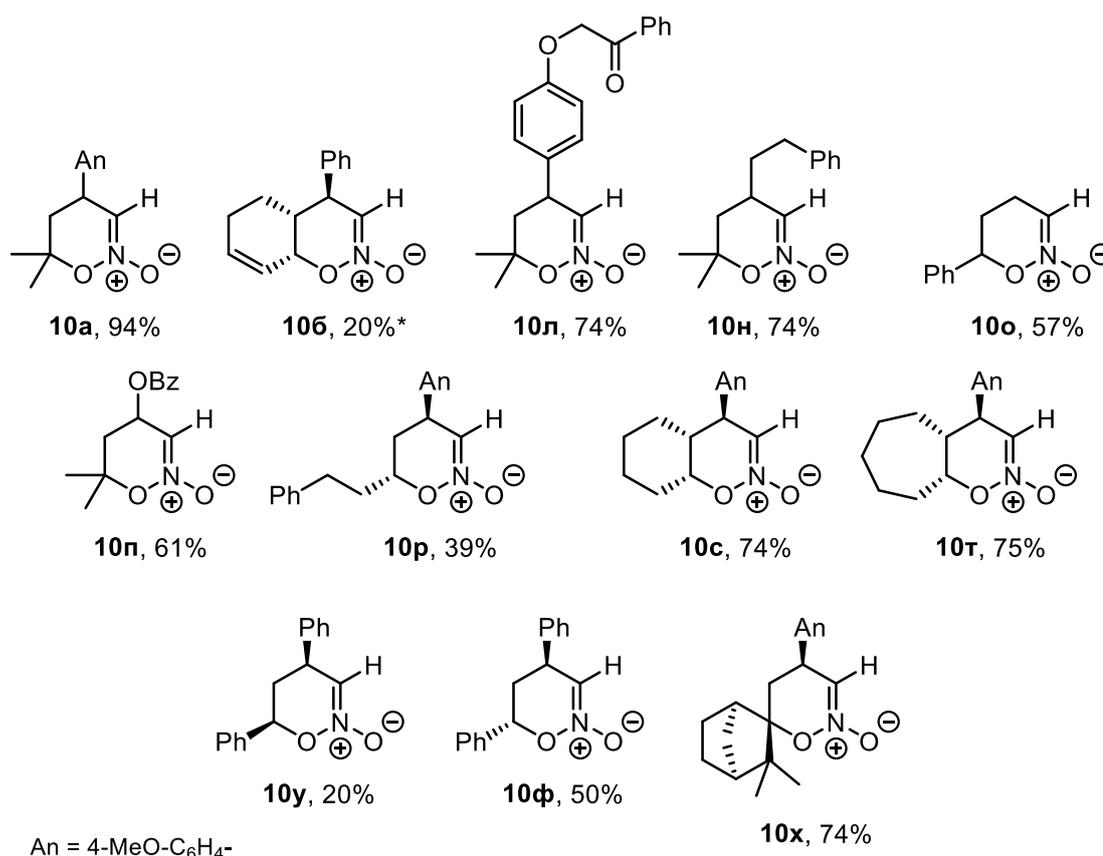


\* - соединение получено и охарактеризовано впервые

**Рисунок 2.** Шестичленные циклические 3-алкилзамещенные нитронаты **9**.

Стоит отметить, что соединения **9с** и **9т**, которые являются диастереомерами, были получены в ходе одной реакции, и выделены в виде индивидуальных изомеров посредством колоночной хроматографии. В основном полученные соединения имеют арильный заместитель в 4-м положении, за исключением 4-метилзамещенного нитроната **9к** и 4-бензоизоилокси-производного **9п**.

Следующим шагом был синтез серии шестичленных нитронатов **10**, содержащих атом водорода в 3-м положении (Рисунок 3). Их получили по той же реакции (Схема 9), из соответствующих  $\alpha$ -незамещенных нитроолефинов **4**. В большинстве случаев целевые *N*-оксиды были получены с высоким выходом, за исключением соединения **10б**, полученного из нитроалкена **4б** и циклогексадиена, а также *цис*-изомера 4,6-дифенилнитроната **10у**. Помимо множества 4-арилзамещенных субстратов, нами были получены 4-алкилзамещенный нитронат **10н**, 4-бензоилоксизамещенный **10п**, а также не содержащий заместителей в 4-м положении *N*-оксид **10о**.



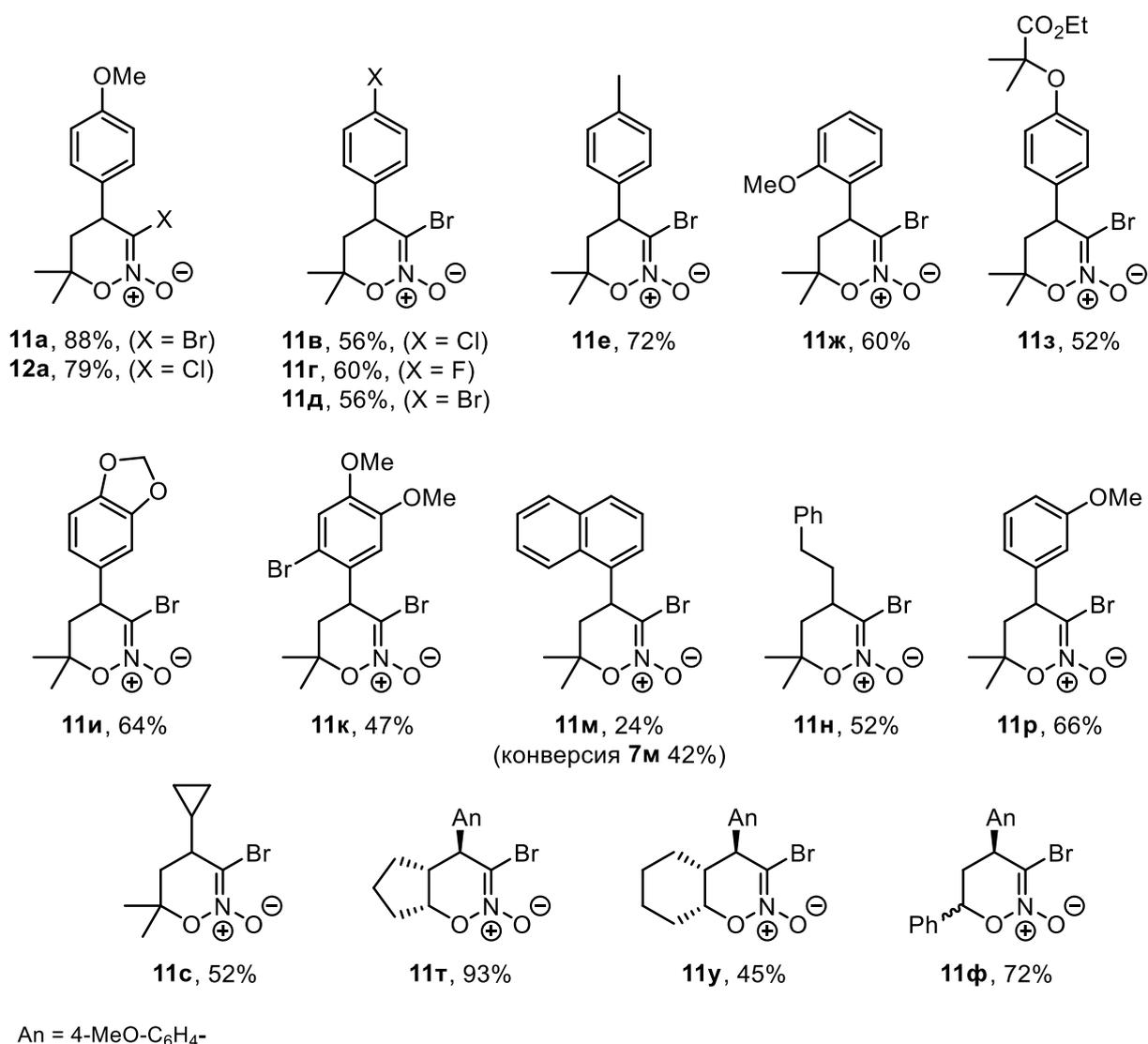
\* - получено из смеси диастереомеров **10б** и **10б'**

**Рисунок 3.** 1,2-Оксазин-*N*-оксиды с атомом водорода в 3-м положении.

Поскольку получение соединений **9** и **10** достаточно подробно описано в литературе, на этих этапах не возникало каких-либо трудностей. Однако, при переходе к

синтезу шестичленных нитронатов, содержащих атом галогена в 3-м положении, мы столкнулись с некоторыми проблемами. Во-первых, растворимость исходных  $\alpha$ -галогеннитроалкенов **7,8** значительно ниже по сравнению с их алкильными и  $\alpha$ -незамещенными аналогами **3** и **4**, соответственно, и в ходе реакции [4+2]-циклоприсоединения с алкенами эти нитроолефины часто выпадали в осадок при охлаждении их раствора (в хлористом метиле или толуоле) до необходимой температуры. Поэтому, синтез 3-галоген-замещенных шестичленных циклических нитронатов **11-12** (Рисунок 4) проводили при большем разбавлении, нежели синтез нитронатов **9,10** (порядка 0.05-0.066М, вместо 0.1-0.2М для **9** и **10**). Более того, реакцию получения 3-бром-1,2-оксазин-*N*-оксидов **11** проводили в основном при температуре -30°C, в то время как синтез большинства соединений **9,10** был осуществляли при -78°C. Второй проблемой стала пониженная реакционная способность  $\alpha$ -галогеннитроалкенов. Так, реакция получения некоторых нитронатов **9,10** могла занимать порядка 15-30 минут, в то время как синтез большинства 3-бром-*N*-оксидов **11** занимал от двух часов, а зачастую требовал выдерживания реакционной смеси при пониженной температуре несколько дней. Например, синтез бициклического нитроната **11y** протекал в течение недели при температуре -30°C, при этом выход продукта составил 45%. Другим наглядным примером является получение 4-нафтилзамещенного субстрата **11m**. В этом случае продукт был получен с выходом лишь 24%, при этом было выделено 58% исходного бромнитроалкена **7m**. Учитывая эти особенности галогеннитроалкенов, нами успешно была получена большая серия 3-бромнитронатов **11**, а также 3-хлорнитронат **12a**.

Стоит отметить, что попытки получить субстраты, содержащие акцепторный заместитель в ароматическом кольце, не увенчались успехом, поскольку, либо возникали сложности уже на этапе синтеза необходимых бромнитроалкенов, либо последние не вступали в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. Отметим, что все используемые в этой работе 3-галоген-замещенные шестичленные циклические нитронаты, приведенные на Рисунке 4, за исключением соединений **11a** и **12a**, были получены и охарактеризованы впервые.

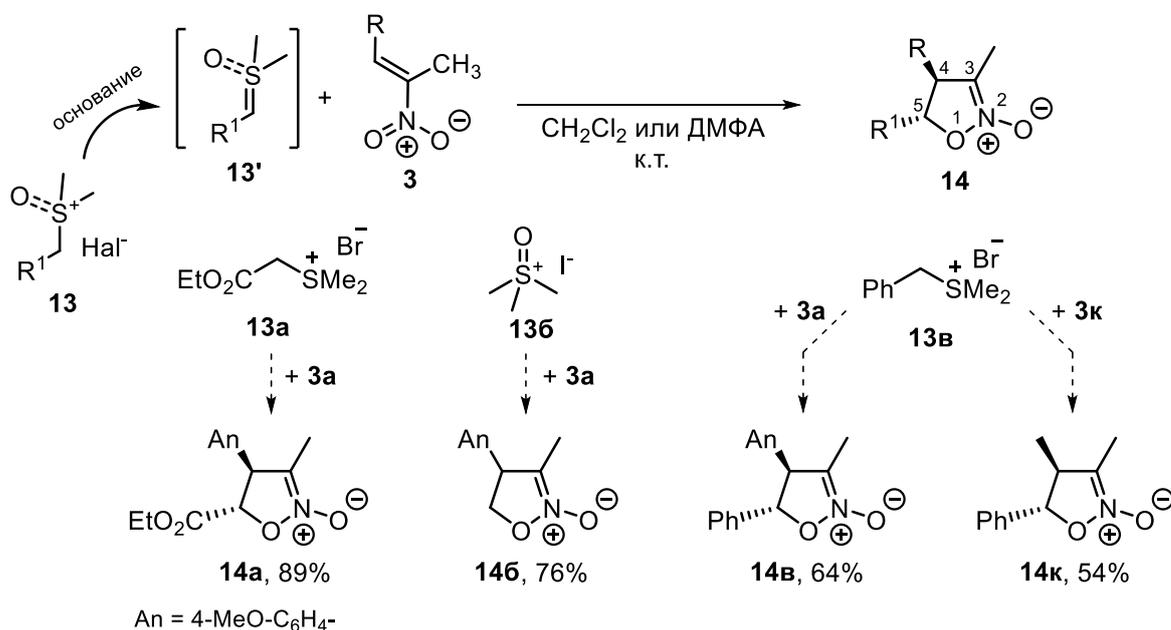


**Рисунок 4.** Шестичленные циклические нитронаты с атомом галогена в 3-м положении.

### 3.2.2. Синтез пятичленных циклических нитронатов

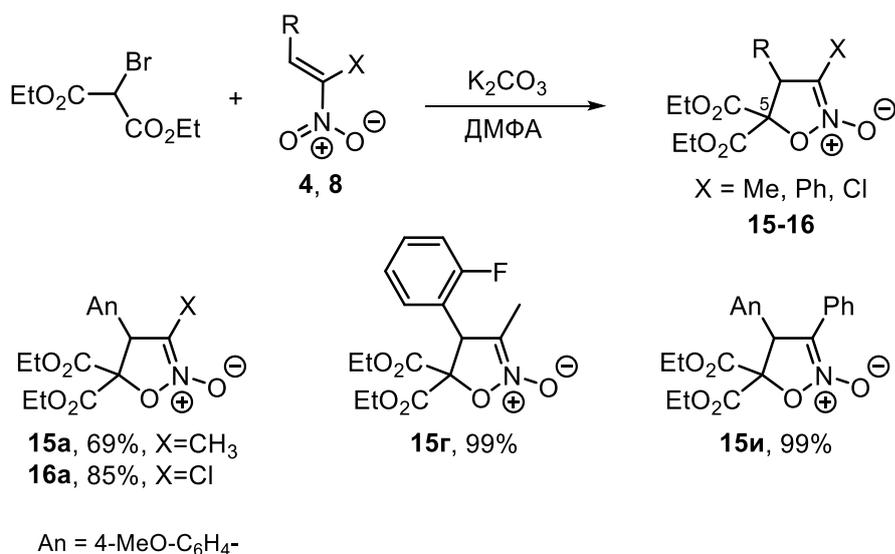
После получения трех серий шестичленных нитронатов, содержащих различные заместители в третьем положении, мы приступили к синтезу пятичленных циклических нитронатов (изоксазолин-*N*-оксидов). Для этого использовали описанный в литературе метод – реакцию [4+1]-аннелирования полученных ранее  $\alpha$ -алкил- и  $\alpha$ -арилзамещенных нитроалкенов **3**. В случае синтеза соединений **14**, содержащих один заместитель в пятом положении, проводили взаимодействие нитроалкенов с илидами серы **13'**, выступающими в роли C1-синтона (Схема 10). Последние готовили либо непосредственно перед реакцией, либо генерировали *in situ* в реакционной смеси из соответствующих сульфониевых (сульфоксониевых) солей **13** под действием основания [206]. В результате этой реакции образуются изоксазолин-*N*-оксиды **14**, с *транс*-

расположением заместителей в 4-м и 5-м положениях. Используя этот метод, мы получили небольшую серию таких соединений, включая *N*-оксид **14б**, незамещенный по 5-му положению.



**Схема 10.** Синтез 5-монозамещенных изоксазолин-*N*-оксидов **13**.

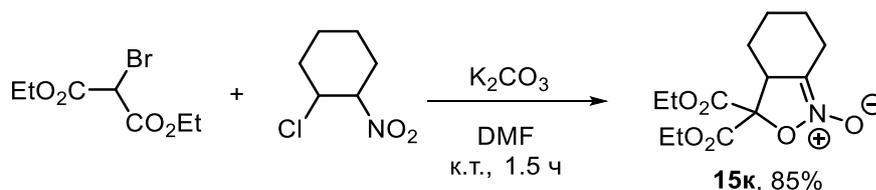
Для синтеза соединений, имеющих два карбоксиэтильных заместителя в пятом положении, в качестве C1-синтона были использованы диэтилброммалонат. С помощью такого метода были синтезированы моноциклические 3-алкил-нитронаты **15а,г**, 3-арил-нитронат **15и**, а также 3-хлорнитронат **16а** (Схема 11).



**Схема 11.** Синтез 5-дизамещенных нитронатов.

Несколько иначе был получен бициклический нитронат **15к** (Схема 12). Для этого синтеза также использовали диэтилброммалонат в роли C1-компоненты, однако вместо

нитроалкена (1-нитроциклогексена) в реакцию вводили его предшественник – 1-хлор-2-нитроциклогексан.



**Схема 12.** Синтез бициклического нитроната **14к**.

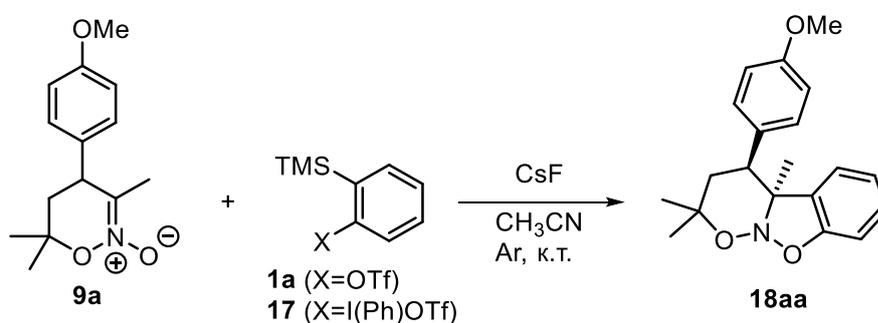
Однако, необходимо отметить, что с использованием описанных выше методов можно получить лишь нитронаты, содержащие либо алкильный (арильный) заместитель, либо атом галогена в третьем положении (то есть, вводя в эту реакцию нитроалкены **3** или **7,8**). В то же время, изоксазолин-*N*-оксиды, содержащие атом водорода в третьем положении, являются крайне нестабильными, и описанными выше способами получены быть не могут. Поэтому такие соединения не рассматривались в качестве необходимых субстратов в рамках данной работы.

### 3.3. Взаимодействие аринов с пятичленными- и 3-алкил-шестичленными циклическими нитронатами

#### 3.3.1. Синтез стабильных бензannelированных нитрозоацеталей

Первым, и наиболее объемным этапом диссертационного исследования стало изучение взаимодействия аринов с нитронатами, которое должно приводить к ожидаемым, стабильным нитрозоацеталам (annelированным бензизоксазолинам). Этот процесс исследовали на 3-алкил-оксазин-*N*-оксидах **9**, а также на пятичленных циклических нитронатах **14-16**. Сначала мы провели оптимизацию условий на примере реакции модельного шестичленного нитроната **9а** с предшественниками бензина **1а** и **17** (Таблица 1). Для генерирования бензина использовали наиболее распространенные условия – фторид цезия в ацетонитриле. При использовании предшественника арина **17** наблюдалось образование целевого циклоаддукта **18аа** с выходом лишь 32% (строка 1). Ситуация сильно улучшилась при переходе к силитрифлату **1а**. Так, под действием одного эквивалента **1а** и одного эквивалента CsF уже выход продукта вырос уже до 48% (строка 2), однако наблюдалась неполная конверсия исходного нитроната **9а**. Наилучшие результаты были достигнуты в присутствии двух эквивалентов CsF в безводном ацетонитриле - желаемый циклоаддукт **18аа** был получен в виде одного стереоизомера с выходом 80% через 14 ч (строка 4). Уменьшение времени реакции до 6 часов приводило

к заметному снижению выхода продукта до 65% (строка 3). Немаловажно, что реакция была чувствительна к присутствию влаги, поскольку наблюдалось резкое снижение выхода до 36%, если циклоприсоединение проводилось в присутствии двух эквивалентов воды. Стоит дополнительно упомянуть, что увеличение количества прекурсора **1a** до двух эквивалентов сказывалось крайне негативно, и продукт наблюдался в ЯМР спектре реакционной смеси лишь в следовых количествах. Вероятно, это связано с побочными процессами, в которые вступают избыточные количества арина. Рассматривался вариант, что он может внедряться по одной из связей *N-O* в полученном циклоаддукте, однако при введении в условия реакции соединения **18aa** такой продукт выделить не удалось, хотя и наблюдалась высокая конверсия нитрозоацетала в этой реакции.



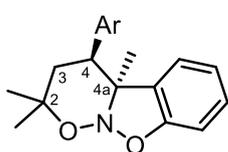
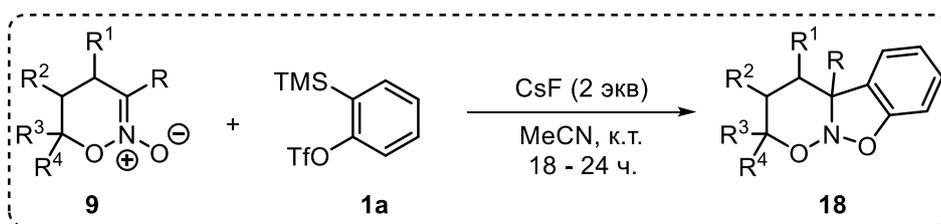
Строка	Источник арина	CsF, экв.	H <sub>2</sub> O (доб.), экв.	Время, ч.	Конверсия <b>9a</b> , %	Выход <b>18aa</b> , % <sup>a</sup>
1	<b>17</b> , 1 экв.	2.0	-	14	90	32
2	<b>1a</b> , 1 экв.	1.0	-	14	76	48
3	<b>1a</b> , 1 экв.	2.0	-	6	85	65
4	<b>1a</b> , 1 экв.	<b>2.0</b>	-	<b>14</b>	<b>&gt;95</b>	<b>80</b>
5	<b>1a</b> , 1 экв.	2.0	2	1	72	36
6	<b>1a</b> , 2 экв.	4.0	-	14	>95	следы

<sup>a</sup> Выходы определены по <sup>1</sup>H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен).

**Таблица 1.** Оптимизация условий реакции нитроната **9a** с предшественниками бензина.

Используя оптимизированные условия, мы провели циклоприсоединение аринов со множеством других циклических нитронатов. Сначала в реакцию с незамещенным предшественником арина **1a** ввели во взаимодействие шестичленные циклические нитронаты **9**, в результате чего получили серию соответствующих трициклических нитрозоацеталей **18aa-ya** с выходами 60-97% (Схема 13).<sup>‡</sup>

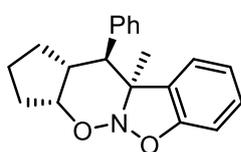
<sup>‡</sup> Здесь и далее названия соединений, полученных при взаимодействии нитронатов с аринами, строятся следующим образом: первая буква – от исходного нитроната, вторая – от используемого предшественника арина. Например, продукт реакции нитроната **9ж** с предшественником арина **1a** будет иметь название **18жа**.



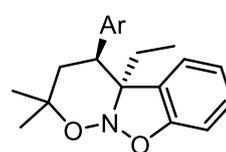
**18aa**, Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 87%

**18ва**, Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 61% (PCA)

**18да**, Ar = 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 81%

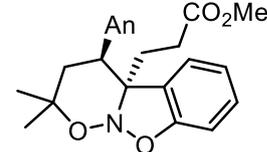


**186a**, 65%, d.r. 2.2:1

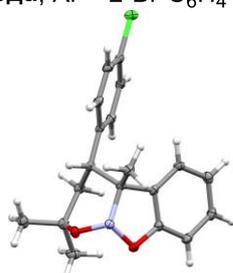


**18ea**, Ar = 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 76%

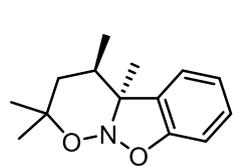
**18жа**, Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 85%



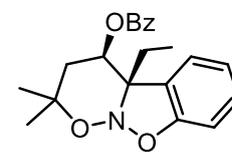
**183a**, 97%



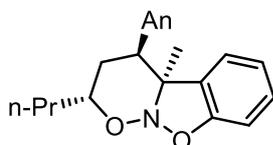
PCA для **18ва**



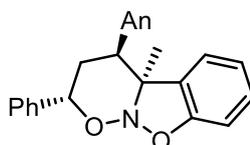
**18ка**, 81% (PCA)



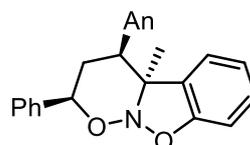
**18па**, 95%, d.r. 2.6:1



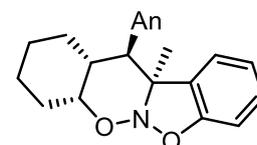
**18ра**, 62%, d.r. 4:1



**18са**, 65%, d.r. 2.2:1



**18та**, 68%



**18уа**, 60%

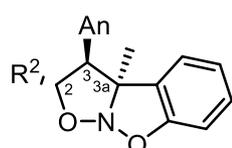
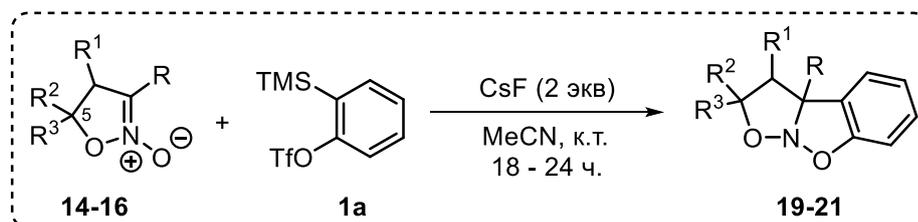
An = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

Если реакция давала смесь стереоизомеров циклоаддукта **18**, на схеме показана структура основного диастереомера

### Схема 13. Взаимодействие шестичленных циклических нитронатов **9** с предшественником незамещенного арина **1a**.

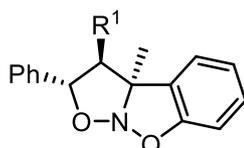
После успешного получения циклоаддуктов **18**, мы изучили возможность проведения реакции циклоприсоединения аринов с пятичленными нитронатами **14-16**. Эту реакцию проводили в тех же условиях, что и сочетание аринов с шестичленными нитронатами. В качестве предшественника арина мы также использовали незамещенный силитрифлат **1a**. В этот процесс были успешно введены как монозамещенные (или незамещенные) по пятому положению субстраты **13**, так и имеющие две карбоксиэтильные группы изоксазолин-*N*-оксиды **14,15**. Так, нам удалось получить ожидаемые трициклические нитрозоацетали **19-20**, а также циклоаддукт **21**, имеющий атом галогена (R=Cl) при узловом атоме углерода C(3a) (Схема 14). Однако, в целом выход целевых продуктов был ниже, чем в случае реакции с шестичленными субстратами. Наименее удачным оказался синтез соединения **19aa**. Низкий выход циклоаддукта в этом случае может быть

обусловлен наличием активированной связи C–H (рядом с группой CO<sub>2</sub>Et), которая может депротонироваться в условиях реакции и, далее, подвергаться реакции внедрения арина, что приводит к побочным реакциям [207].



**19aa**, R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et, 33%

**196a**, R<sup>2</sup> = H, 57%

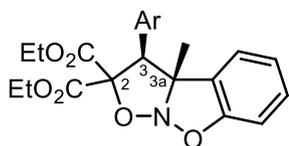


**19va**, R<sup>1</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 60% (PCA)

**19ка**, R<sup>1</sup> = Me, 62%

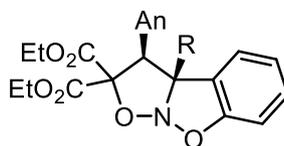


PCA для **19va**



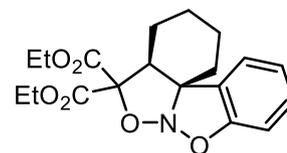
**20aa**, Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 70% (PCA)

**20ga**, Ar = 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 76%



**20ia**, R = Ph, 89% (PCA)

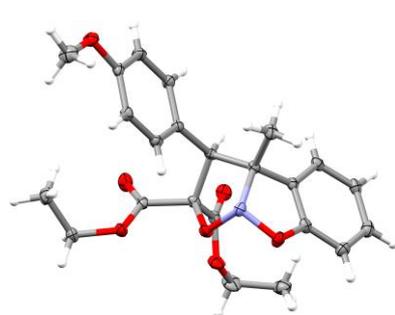
**21aa**, R = Cl, 60% (PCA)



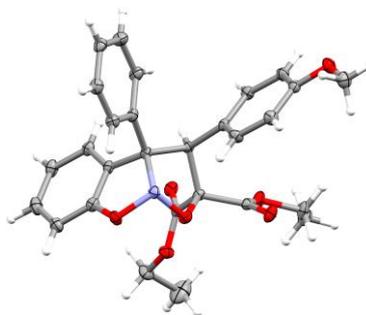
**20ка**, 68%

An = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

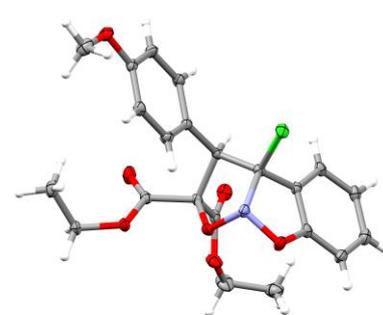
#### Схема 14. Взаимодействие изоксазолин-N-оксидов с предшественником арина **1a**.



PCA для **20aa**



PCA для **20ia**

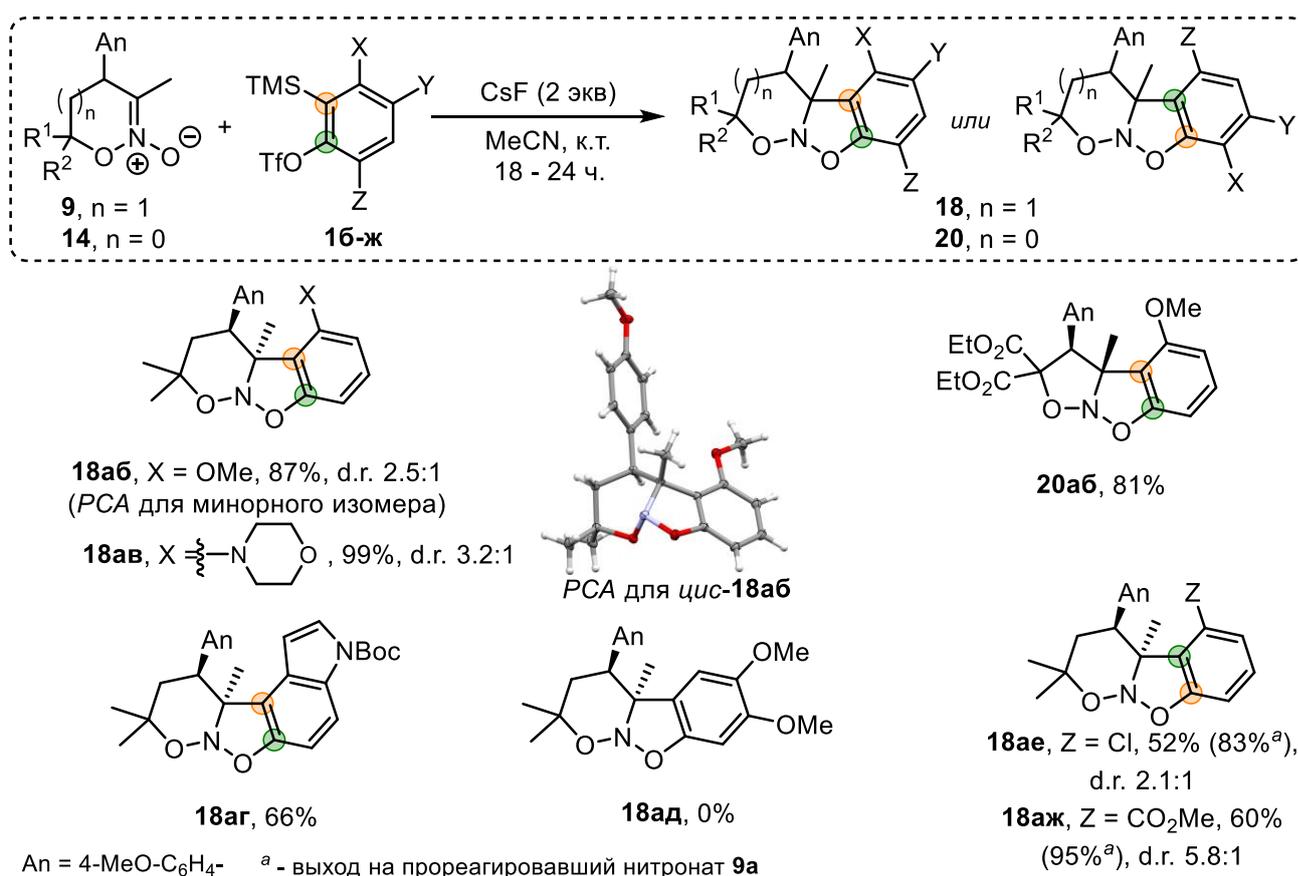


PCA для **21aa**

#### Рисунок 5. PCA циклоаддуктов **20aa**, **20ia**, **21aa**.

Также в реакции с модельными циклическими нитронатами **9a** и **15a** были испытаны несколько предшественников замещенных аринов **16-ж**. (Схема 15). Метокси- и морфолинзамещенные силаны **16** (X = OMe, Y = H) и **1в** (X = морфолин, Y = H) гладко реагировали как с шести-, так и с пятичленным субстратом, давая желаемые циклоаддукты **18аб,ав** и **20иб** с высокими выходами. Гетероароматический предшественник арина на основе индола **1г** дал целевой тетрациклический нитрозоацеталь **18аг** с отличной регио- и диастереоселективностью. В то же время, при

реакции симметричного диметоксизамещенного предшественника арина **1д** и нитроната **9а** вместо ожидаемого циклоаддукта **18ад** была получена неидентифицируемая смесь продуктов. При взаимодействии с предшественниками арина **1е** и **1ж**, содержащими электроноакцепторный заместитель ( $Z = \text{Cl}$  или  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), целевые нитрозоацетали **18ае** и **18аж** были получены с умеренными выходами, что было обусловлено неполной конверсией исходного нитроната **9а**. Важно, что при реакции с несимметричными аринами **1б-г,е,ж** был получен один из двух возможных региоизомеров, хотя продукты **18аб**, **18ав**, **18ае** и **18аж**, полученные из шестичленного циклического нитроната **9а**, образовывались в виде смесей диастереомеров. Наблюдаемая региоселективность циклоприсоединения согласуется с моделью искажения валентных углов в аринах, предложенной Н. Гаргом, согласно которой нуклеофильный атом диполя (в данном случае, атом кислорода в нитронате) взаимодействует с тем атомом углерода при тройной связи, валентный при котором наиболее близок к линейному (Схема 15) [1].



Модель искажения валентных углов арина

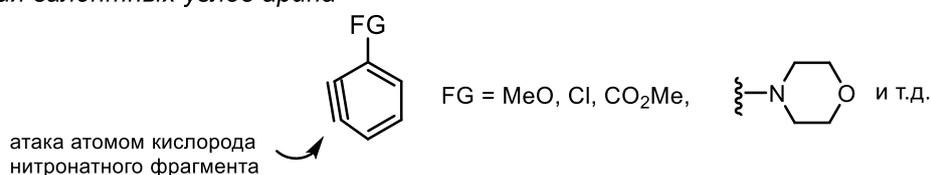
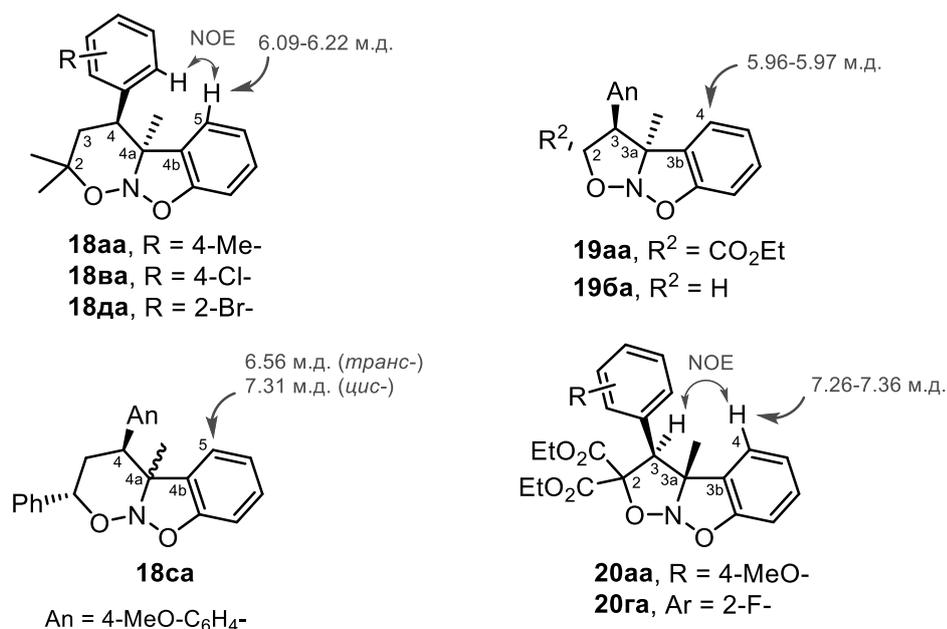


Схема 15. Синтез нитрозоацеталей **18**, **20** из замещенных аринов.

Примечательно, что рассмотренное нитронат-ариновое циклоприсоединение практически не зависит от электронных и стерических характеристик заместителя R при атоме C(3) нитроната, что было продемонстрировано на примере успешного получения циклоаддуктов **18,20,21** содержащих R = Me, Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, Ph и Cl (ср. выходы продуктов **18аа**, **18еа**, **18за**, **19аа**, **20иа**, **21аа** на Схемах 13 и 14). Это достаточно необычно, поскольку известно, что заместители при связи C=N оказывают выраженное влияние на скорость других реакций циклоприсоединения/аннелирования [208]. Следовательно, реакция циклоприсоединения нитронатов с аринами позволяет легко создавать четвертичный углеродный стереоцентр. Большинство полученных циклоаддуктов **18-21** оказались стабильными при колоночной хроматографии на силикагеле, хотя нитрозоацетали, особенно содержащие π-связи, обычно являются лабильными соединениями [209]. Исключением стали нитрозоацетали **18да** и **18ка**, для которых колоночная хроматография проводилась с холодными элюентами с добавлением 0.5% триэтиламина, чтобы избежать частичного разложения на силикагеле.

Относительная конфигурация циклоаддуктов **18-21** была установлена на основе спектров 2D NOESY, а также подтверждена данными РСА для продуктов **18ва**, **18ка**, **19ва**, **20аа**, **20иа**, **21аа** и для минорного изомера **18аб** (Схемы 13-15 и Рисунок 5). Также в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР циклоаддуктов с R<sup>1</sup>=Ar (см. Схемы 13 и 14) оказался достаточно характеристичным химический сдвиг водорода H(5) (для аддуктов **18**) или H(4) (для **19-21**) бывшего аринового фрагмента, который указывает на относительную конфигурацию. В 4,4а-*транс*-аддуктах (**18**), полученных из шестичленных субстратов **9**, и 3,3а-*транс*-аддуктах (**19**), полученных из пятичленных нитронатов **13**, наблюдается сильный сдвиг в сильное поле до 5.9-6.8 м.д. (из-за анизотропного эффекта арильной группы R<sup>1</sup>), в то время как в соответствующих *цис*-изомерах (**18**, **20-21**) этот атома водород имеет сигнал в ЯМР в области 7.2-7.4 м.д (Рисунок 6). Для *транс*-циклоаддуктов **18** и **19** наиболее характеристичным сигналом в спектрах NOESY является кросс-пик, указывающий на корреляции от атома водорода в ароматическом заместителе при C4 (для **18**) или C3 (для **19**) и атома водорода от бывшего аринового фрагмента при C5 или C4 (для **18** или **19**, соответственно). Для *цис*-циклоаддуктов (например, **20**) в спектрах NOESY наблюдается корреляция между атомом водорода при C3 и C4 (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Характеристичные сигналы и ключевые NOE-корреляции в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР циклоаддуктов **18-21**.

Можно заметить, что циклоприсоединение нитронатов к арину оказалось стереоселективным в большинстве случаев, однако стереохимический результат напрямую зависит от характера замещения в исходном субстрате. Так, для большинства шестичленных циклических нитронатов **9** основной (или единственный) диастереомер соответствующего циклоаддукта с арином имел *транс*-расположение заместителей R и R<sup>1</sup> при C(4a) и C(4) (см. Схему 13). Единственным исключением стал продукт **18па**, содержащий бензоилоксигруппу в положении C(4) (R<sup>1</sup>=OBz). Он был получен преимущественно в виде *цис*-изомера. На стереоселективность циклоприсоединения также влияли заместители у атома C(6) в исходном нитронате **9** (заместители R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>). Например, субстраты с R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me в основном реагировали стереоспецифичным образом, в то время как нитронаты **9б,р,с**, имеющие один заместитель при C(6) (R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup> = H), давали смеси диастереомеров. Немаловажное влияние оказала и относительная 4,6-конфигурация в таких нитронатах, как показано на примере продуктов **18са** и **18га** (Схема 13). В случае *цис*-замещенного **9т** происходило образование единственного диастереомера циклоаддукта **18га**, в то время как реакция арина с его *транс*-изомером **9с** дает смесь стереоизомеров **18са** (d.r = 2.2:1). Примечательно, что при этом все изученные пятичленные циклические нитронаты **13-15** реагировали с образованием циклоаддуктов исключительно в виде одного диастереомера (**18-21**). Продукты с 3,3a-*цис*- и 3,3a-*транс*-расположением заместителей образовывались селективно, в зависимости от характера

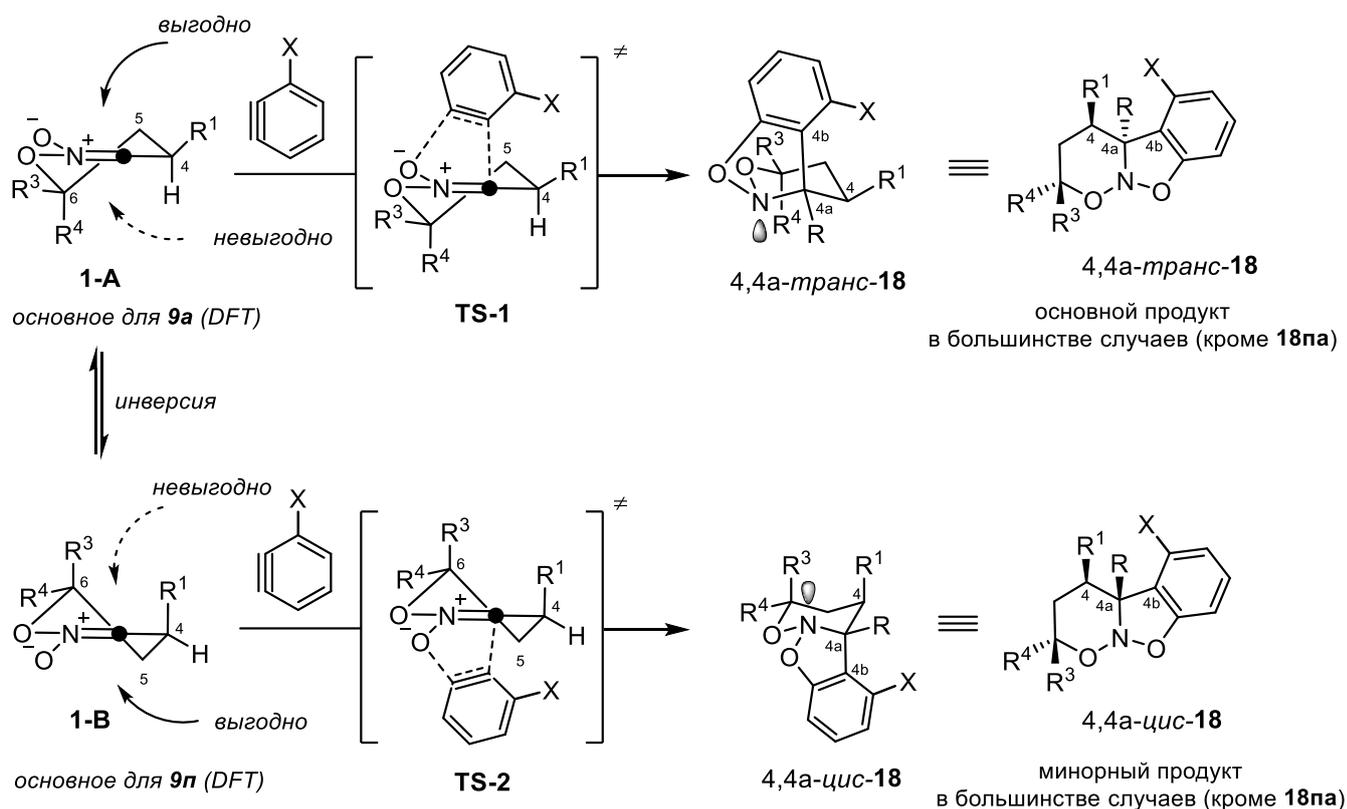
замещения в цикле изоксазолин-*N*-оксида. 4-Арил-5,5-дикарбоксилаты **14,15** давали исключительно 3,3а-*цис*-циклоаддукты (**20,21**), в то время как реакция арина с 4,5-дизамещенными и 4-монозамещенными субстратами **13** давала 3,3а-*транс*-циклоаддукты **19**.

### 3.3.2. Объяснение механизма образования бензаннелированных нитрозоацеталей

Особого внимания заслуживает стереоселективность при образовании циклоаддуктов **18-21**. Стереоселективность (фациальную селективность) образования нитрозоацеталей **18** можно объяснить с учетом стереоэлектронных факторов, а также конформации исходных шестичленных циклических нитронатов **9**. Известно, что в основном 1,2-оксазин-*N*-оксиды **9** принимают конформацию твист-кресла, при этом атом углерода C(6) больше отклонен от плоскости молекулы по сравнению с атомом C(5) [210–212]. Можно предположить, что 6,6-диметилзамещенные субстраты **9а,в,д-з,к** в основном существуют в конформации **1-А**, когда объемный арильный заместитель при C(4) ( $R^1=Ar$ ) занимает псевдоэкваториальное положение (Схема 16), что подтверждается расчетами DFT, выполненными для **9а** (m11/Def2TZVP, SMD (MeCN)).<sup>§</sup> Подход арина с верхней стороны диполя (как это изображено на Схеме 16) может быть более выгодным по двум причинам. Во-первых, он менее сложен, чем подход снизу, который затруднен более отклоненным атомом C(6), особенно при наличии у него двух метильных заместителей ( $R^3, R^4=Me$ ). Во-вторых, стереоэлектронные факторы благоприятствуют переходному состоянию, в котором неподеленная электронная пара атома азота и образующаяся связь C–C (в данном случае C(4а)–C(4b)) будут иметь антипараллельное расположение (так называемый кинетический аномерный эффект) [213]. Такой подход ведет к продукту в виде конформации кресла, что снижает энергию соответствующего переходного состояния. Поэтому можно предполагать, что **TS-1** является наиболее выгодным и приводит к циклоаддуктам **18** с относительным *транс*-расположением заместителей  $R^1$  и  $R^1$  (в положениях 4 и 4а, соответственно).

---

<sup>§</sup> Расчеты выполнены сотрудником лаборатории №9, к.х.н. Головановым И.С.



**Схема 16.** Объяснение подхода арина к шестичленным нитронатам **9**.

В случае, когда две конформации **1-A** и **1-B** имеют близкую энергию, стереоселективность реакции должна ухудшаться. Это наблюдается в случае 4,6-транс-дизамещенных нитронатов **9б,р,с** (где  $R^3=H$ ), для которых в обеих конформациях один из заместителей ( $R^1$  или  $R^4$ ) всегда находится в псевдоаксиальном положении, а другой в псевдоэкваториальном положении. Небольшое преобладание одной из конформаций данных субстратов может объяснять умеренную диастереоселективность при образовании соответствующих нитрозоацеталей **18ба,ра,са**. В свою очередь, результат реакции 4-бензоилокси-замещенного нитроната **9п** ( $R^1=OBz$ ), для которого наблюдается обратная стереоселективность (образование преимущественно *цис*-диастереомера), может быть объяснен тем, что конформация **1-B** для него более выгодна, чем **1-A**, примерно на 1 ккал/моль согласно расчетам DFT, что приводит в атаке арина снизу и образованию 4,4а-*цис*-**18**.

При реакции нитроната **9а** с *о*-замещенными аринами ( $X=OMe$ , морфолин, Cl,  $CO_2Me$ ) в некоторых случаях наблюдается образование смеси диастереомеров (Схема 15). Это можно объяснить стерическим отталкиванием заместителя  $X$  в арине с заместителем  $R^1$  при атоме C(4) нитроната и, как следствие, дестабилизацией переходного состояния **TS-1**.

Похожие соображения можно применить для объяснения результата реакции циклоприсоединения аринов с пятичленными циклическими нитронатами **13-15** (Схема 17). Литературные данные РСА показывают, что изоксазолиновое кольцо в пятичленных нитронатах обычно принимает конформацию конверта с атомом C(5), наиболее отклоненным от остальных атомов цикла (расстояние между C(5) и плоскостью O–N=C обычно составляет порядка 0.2–0.5Å) [214–216]. При этом атом C(5) отклонен в противоположную сторону от заместителя R<sup>1</sup> при C(4). В то же время атом углерода C(4) в большинстве случаев отклонен менее чем на 0.12Å. Поэтому, псевдоаксиальный заместитель R<sup>2</sup> при атоме C(5) может эффективно блокировать подход с нижней (как показано) стороны диполя (Схема 17, *путь б*). В таком случае, изомер, имеющий *транс*-расположение заместителей R и R<sup>1</sup> (*транс*-аддукт), будет предпочтительно образовываться по *пути а*. Это реализуется для продуктов **19**, где R<sup>1</sup>=Alk, Ar, R<sup>2</sup>=H, CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=H. Однако для более стерически загруженных субстратов подход с верхней стороны (*путь а*) может быть закрыт обоими заместителями R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup>, что делает *путь б* (атаку арина с нижней стороны) более предпочтительным (Схема 17). Это наблюдается для субстратов **14,15** (R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CO<sub>2</sub>Et), которые дают продукты с *цис*-расположением заместителей R и R<sup>1</sup> (*цис*-циклоаддукты **20,21**).

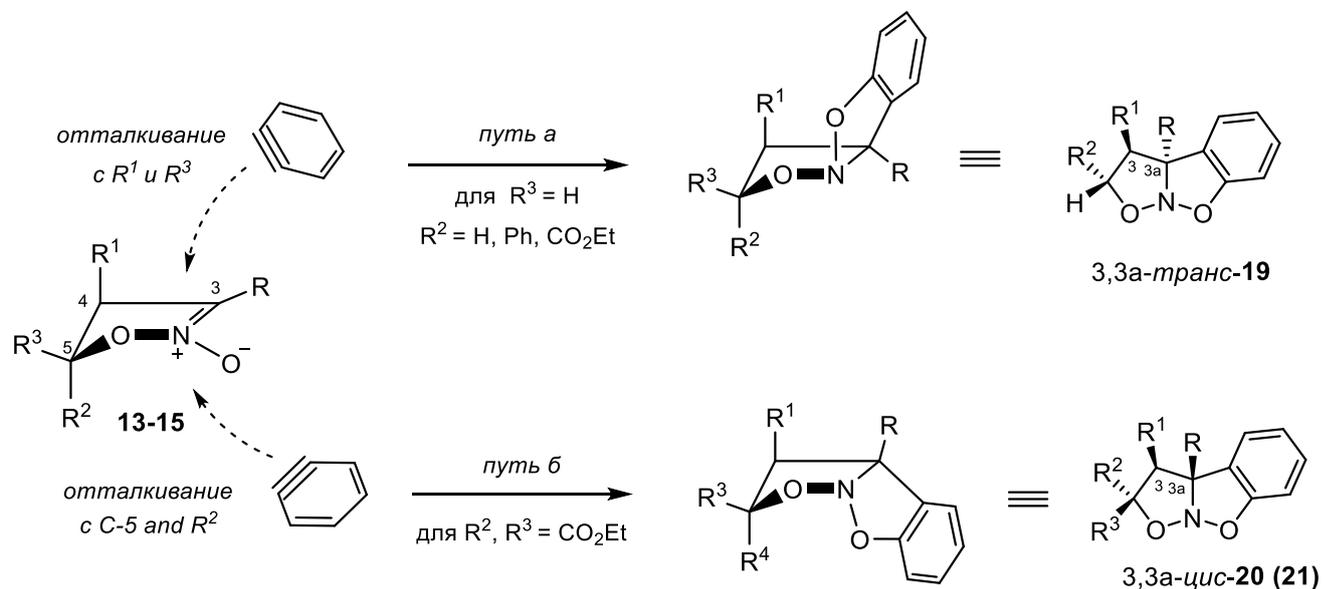
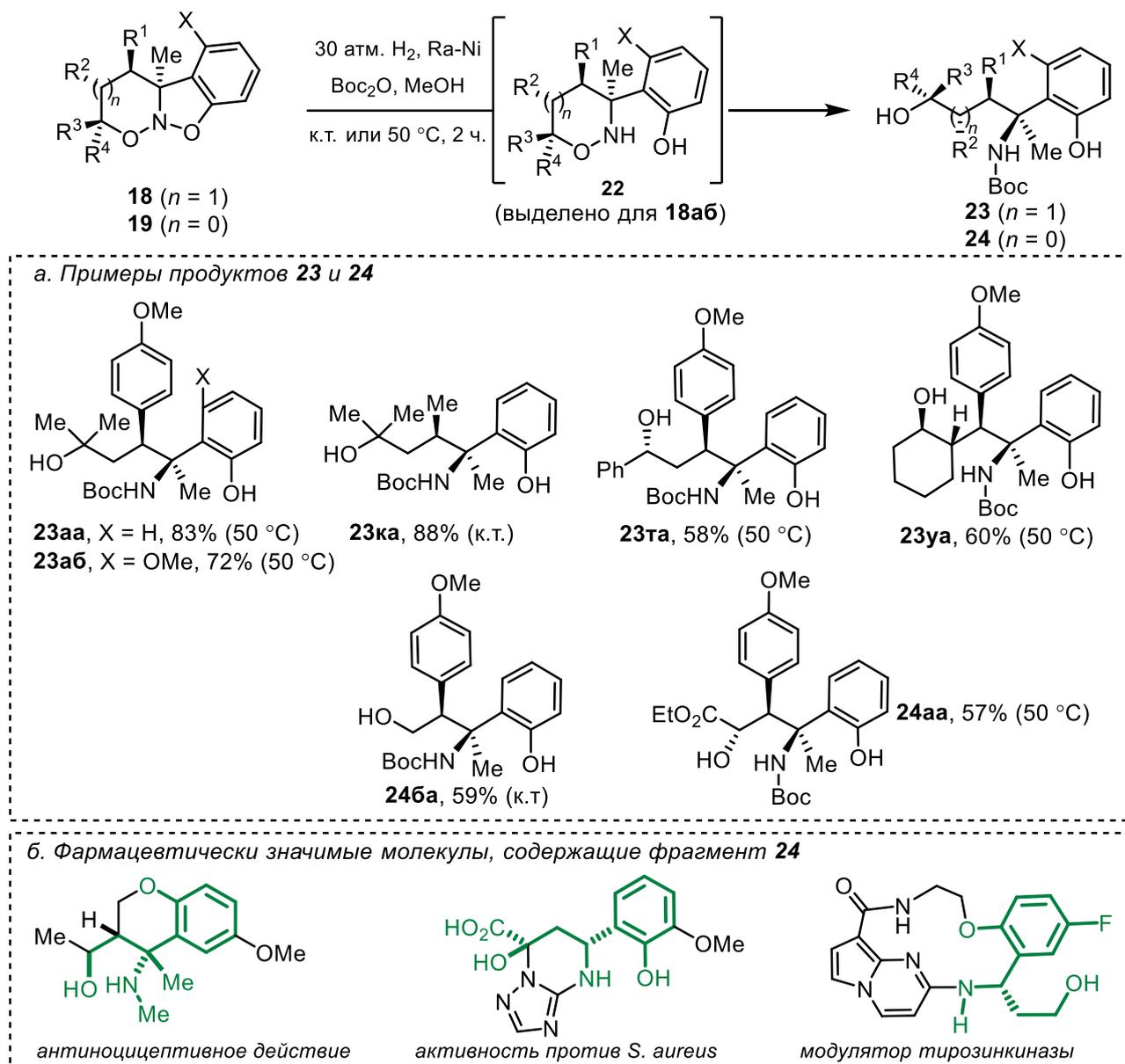


Схема 17. Объяснение подхода арина к пятичленным нитронатам **13-15**.

### 3.3.3. Синтетические трансформации полученных нитрозоацеталей

Для изучения синтетической применимости полученных полициклических нитрозоацеталей было проведено исследование их реакционной способности. Мы

исследовали два основных типа реакций, наиболее характерных для нитрозоацеталей, а именно восстановительное (гидрогенолиз) и кислотное расщепление связи *N–O*. Оказалось, что при каталитическом гидрировании циклоаддуктов на никеле Ренея происходит расщепление обеих связей *N–O*, что позволяет получить одновременно спиртовую, фенольную и аминную функциональные группы, ранее «замаскированные» в составе молекулы (Схема 18, *а*). Процесс оказался применим для ряда субстратов **18** и **19**, из которых были получены соответствующие аминоспирты **23** и **24**.



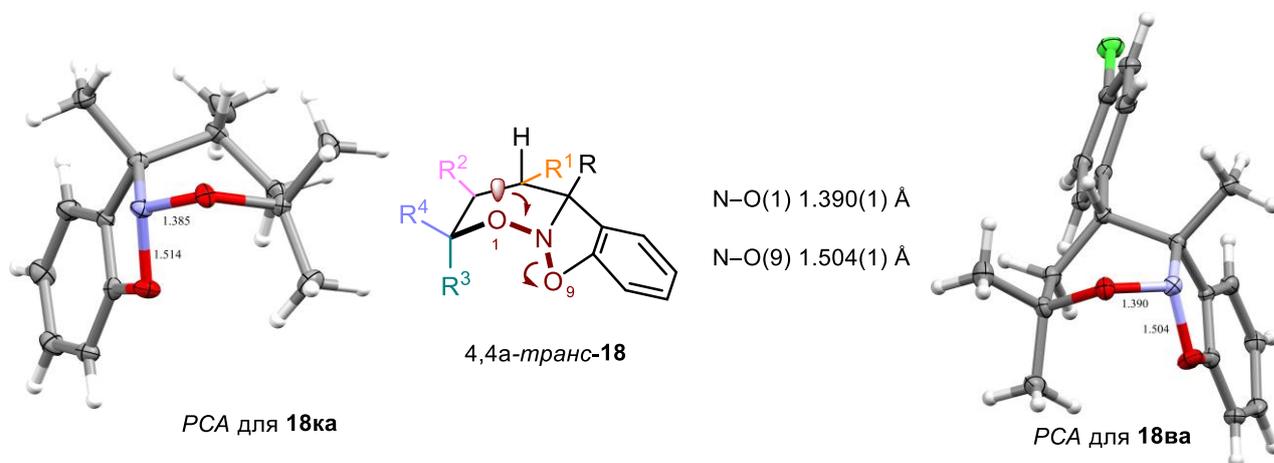
**Схема 18.** Восстановительное расщепление нитрозоацеталей **18,19**.

Структурный фрагмент таких аминоспиртов присутствует в некоторых фармацевтически значимых молекулах (Схема 18, *б*). Таким образом, последовательность реакций [4+1]-или [4+2]-аннелирования, [3+2]-циклоприсоединения и каталитического гидрирования

обеспечивает прямой доступ к полизамещенным аминоспиртам, обладающим до четырех смежных стереоцентров (включая четвертичный бензиламиновый) в три этапа из легкодоступных нитроалкенов **3** и предшественников аринов **1**.

Гидрирование нитрозоацеталей **18**, вероятно, начинается с разрыва связи  $N-O(9)$  в бензизоксазолиновом кольце. Это подтверждается выделением стерически нагруженного тетрагидро-1,2-оксазина **22аb**, который был получен при гидрировании при комнатной температуре нитрозоацетала **18аb**, содержащего метоксигруппу в *орто*-положении арильного фрагмента ( $X = OMe$ , Схема 18, *a*). В то же время восстановление **18аb** или **22аb** при повышенной температуре (50 °C) дало желаемый Вос-амин **23аb**. При этом, ни в одном из экспериментов мы не наблюдали продуктов гидронолиза только связи  $N-O(1)$  оксазинового цикла.

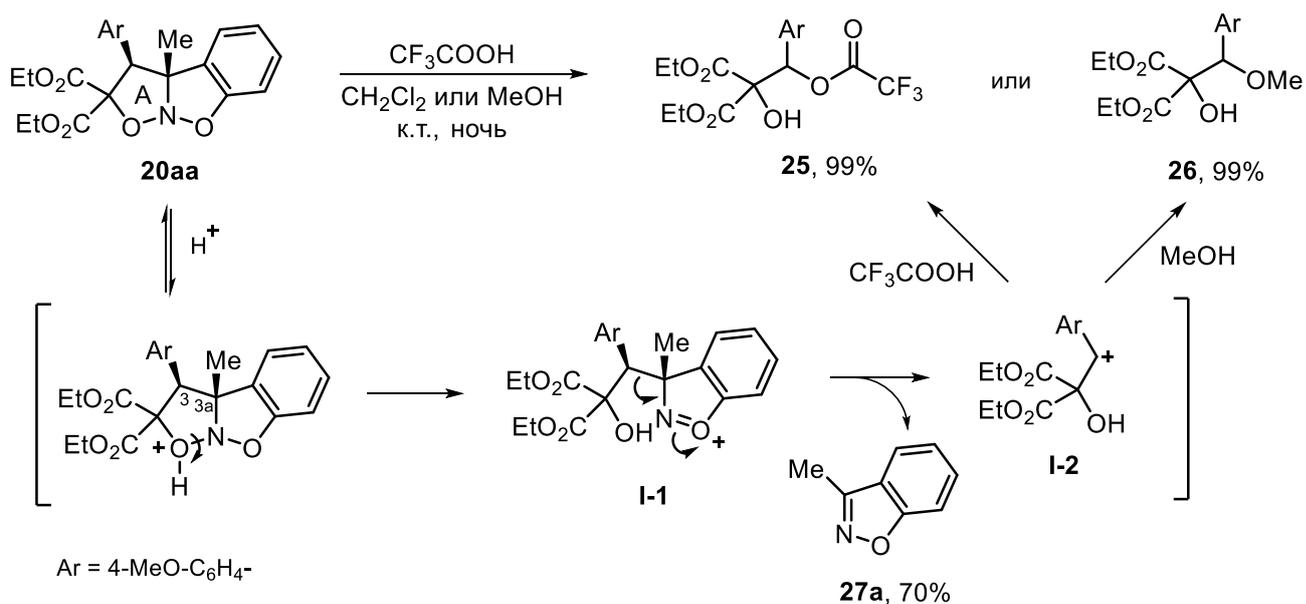
Для объяснения полученных результатов необходимо подробнее рассмотреть строение полученных циклоаддуктов. В рентгеновской структуре нитрозоацеталей **18ва** и **18ка** связь  $N-O(9)$  значительно удлинена (1,504(1) и 1,514(1) Å соответственно) по сравнению со связью  $N-O(1)$  в 1,2-оксазиновом кольце (1,390(1) и 1,385(1) Å соответственно). Такое удлинение может быть следствием сильного донорного эффекта  $n \rightarrow \sigma^*$  от неподеленной электронной пары кислорода  $O(1)$  на разрыхляющую орбиталь связи  $N-O(9)$ . Этому аномальному взаимодействию способствует псевдодиаксиальное расположение связи  $N-O(9)$  и неподеленной электронной пары кислорода  $O(1)$  в конформации ванны 1,2-оксазинового кольца в **18ва** (Рисунок 7). Таким образом, можно ожидать, что связь  $N-O(9)$  ослаблена и в остальных нитрозоацеталах **18**, что сделает их более склонными к восстановительному расщеплению.



**Рисунок 7.** Аномерное ослабление связи  $N-O(9)$  в нитрозоацеталах **18**.

Следующим шагом стало исследование кислотного расщепления полученных циклоаддуктов. Первоначально в качестве модельного соединения мы выбрали 5,5-бициклический нитрозоацеталь **20aa**. Его обработка трифторуксусной кислотой неожиданно привела к фрагментации изоксазолидинового кольца «А» с разрывом связи C(3)–C(3a) с получением эфира **25** с количественным выходом (схема 19, а). Когда реакция проводилась в метаноле, остаток спирта входил в состав продукта **26** (мометилированного 1,2-диола). Идентичная реакционная способность наблюдалась и для 6,5-бициклических субстратов **18aa**, **18ae** и **18аж**, которые давали простой эфир **28** в реакции с метанольным раствором CF<sub>3</sub>COOH (схема 19, б). При этом электронная природа заместителя (Z) в ароматическом кольце бензизоксазолинового фрагмента не оказала влияния на путь реакции. Замена трифторуксусной кислоты на более сильную трифторметансульфоновую привела к неидентифицируемой смеси продуктов, в то время как в уксусной кислоте реакция не происходила вовсе.

а. Кислотное расщепление 5,5-циклоаддукта **20aa**



б. Кислотное расщепление 5,6-циклоаддукта **18aa**

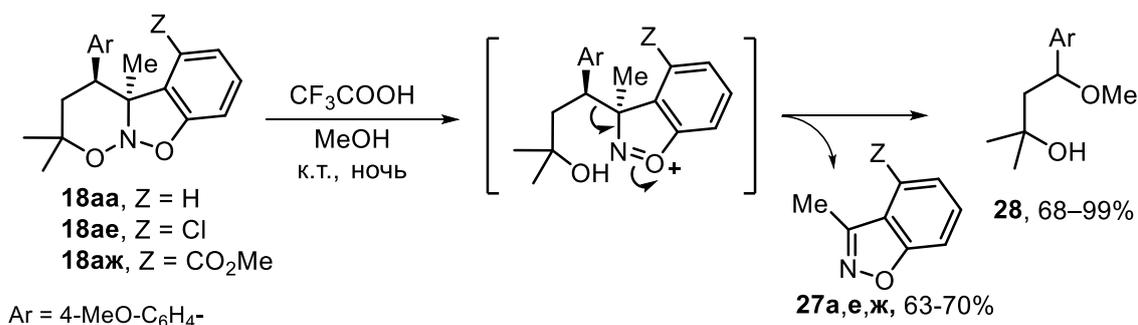
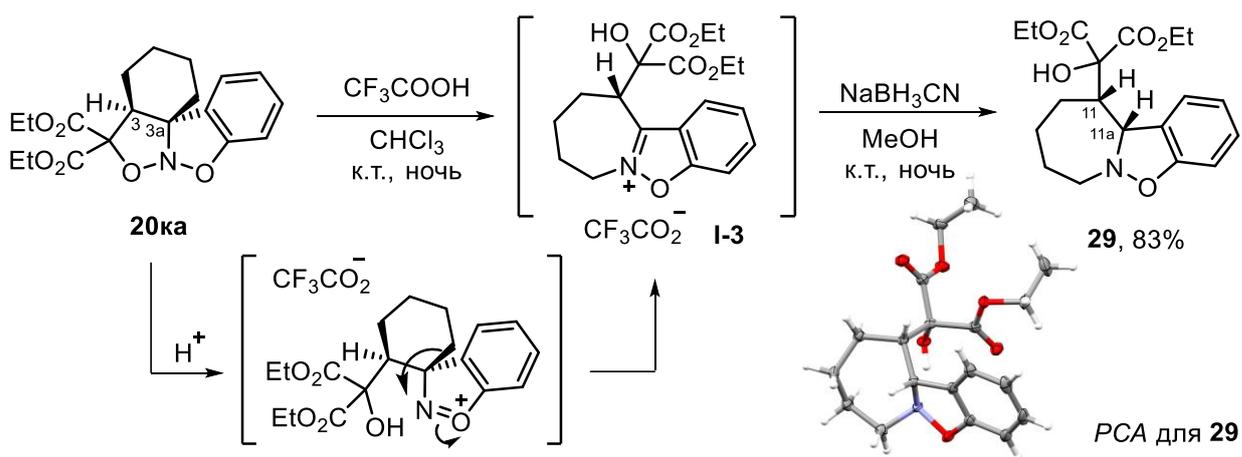


Схема 19. Кислотное расщепление модельных нитрозоацеталей **18aa**, **20aa**.

Наблюдаемый распад бициклического нитрозоацетального фрагмента можно объяснить протонированием атома кислорода в кольце «А» с последующим разрывом связи *N–O* и фрагментацией типа Бекмана в катионе оксинитрения **I-1**. Последующее нуклеофильное присоединение к катиону **I-2** в конечном итоге приводит к продуктам **25** или **26**. Подтверждением предложенного механизма можно считать обнаружение второго продукта реакции, а именно 3-метилбензизоксазола **27**. В случае незамещенного продукта **27a** (*Z*=H), который является легколетучим соединением [217,218], пришлось прибегнуть к такому методу анализа, как ГХ-МС. Для этого производили анализ реакционной смеси без дополнительных стадий очистки, и особенно важно было исключить этап сушки в глубоком вакууме. В то же время соединения **27e,ж** нам удалось выделить в индивидуальном виде. Примечательно, что обнаруженная нами фрагментация не наблюдалась ранее для описанных в литературе бициклических нитрозоацеталей [219,220]. Однако, несмотря на новизну этого превращения, оно фактически приводило к распаду стереохимически сложной молекулы до простых соединений.

Чтобы избежать разрушения сложной молекулы субстрата, была проведена обработка кислотой нитрозоацетала **20ка**, в котором атомы C(3) и C(3a) связаны углеродной цепью (Схема 20). Такая реакция привела к селективному расширению кольца до азепан-аннелированного катиона бензизоксазолия **I-3**, восстановление которого с помощью  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  позволило нам получить трициклический продукт **29**.



**Схема 20.** Синтез гексагидроазепина **29** из нитрозоацетала **20ка**.

Структура этого соединения была дополнительно подтверждена рентгеноструктурным анализом. Наблюдаемую стереоселективность на стадии восстановления цианоборгидридом можно объяснить наличием объемной

бис(карбэтокси)метильной группы, которая эффективно блокирует один из подходов к связи  $C=N$  в иминиевом катионе **I-3**, давая продукт с *цис*-расположением атомов водорода в положениях C(11) и C(11a). Немаловажно, что полученный гексагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-а]азепиновый каркас ранее не был описан в литературе.

\*\*\*

Таким образом, на первом этапе исследования на примере пятичленных, а также 3-алкил-шестичленных нитронатов, мы продемонстрировали принципиальную возможность взаимодействия такого типа диполей с аринами. В результате этой реакции образуются ожидаемые 6,5- или 5,5-аннелированные циклоаддукты (**18** и **19-21**, соответственно). Изученное превращение открыло новый путь к синтезу стереохимически сложных бензизоксазолинов, которые трудно получить иным путем. Более того, эти соединения оказались достаточно стабильными, и не претерпевали каких-либо спонтанных перегруппировок при нагревании, либо в ходе реакции их синтеза. Разработанная последовательность [4+n]-аннелирования и последующего [3+2]-циклоприсоединения существенно увеличивает молекулярную сложность и позволяет, исходя из доступных нитроолефинов, получать полициклические нитрозоацетали, содержащие до четырех стереоцентров. Было продемонстрировано как восстановительное, так и кислотное расщепление полученных циклоаддуктов, с получением различных азотсодержащих молекул, таких как полизамещенные аминоспирты и азепинобензизоксазолины.

Следующим этапом данной работы стало изучение возможности получения нитрозоацеталей, имеющих при узловом атоме углерода заместитель, отличный от алкильного. Напомним, что ранее нами был получен 5,5-нитрозоацеталь **21aa** (Схема 14), имеющий в узловом положении атом галогена, поэтому представлялось интересным получить подобные 6,5-циклоаддукты из соответствующих шестичленных субстратов. Другим перспективным направлением виделся синтез циклоаддуктов, имеющих в качестве заместителя при узловом углероде атом водорода. Ожидалось, что эти два типа нитрозоацеталей окажутся более реакционноспособными и склонными к интересным превращениям с образованием ценных полифункционализированных продуктов. Потому наши дальнейшие исследования были направлены на синтез и изучение именно таких циклоаддуктов.

### 3.4. Взаимодействие аринов с циклическими шестичленными нитронатами, незамещенными по 3-му положению

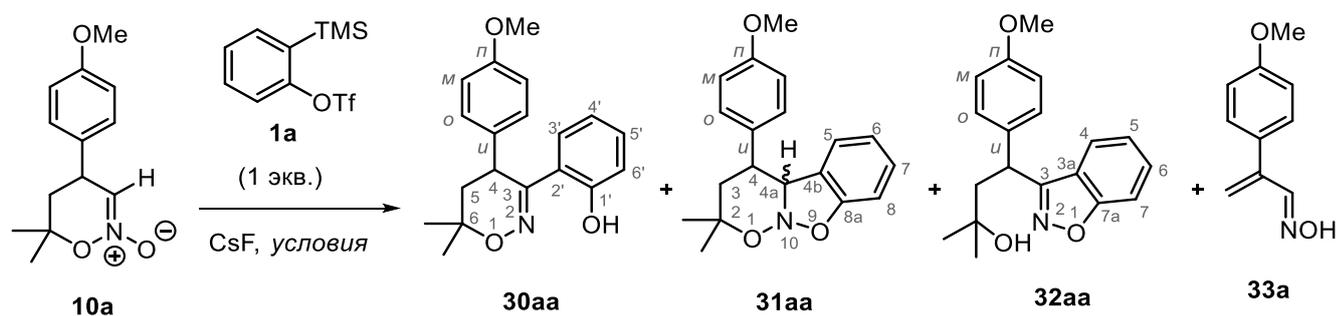
#### 3.4.1. Синтез 3-арил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов

На следующем этапе была исследована возможность получения трициклических бензаннелированных нитрозоацеталей с атомом водорода при узловом углероде. Для этого, в качестве исходных соединений необходимо использовать циклические нитронаты, незамещенные по третьему положению (то есть, имеющие в 3-м положении атом водорода). Как отмечалось ранее, для этого исследования использовали только соответствующие шестичленные циклические нитронаты, ввиду труднодоступности подобных пятичленных субстратов.

Исследование реакции проводили на примере взаимодействия модельного нитроната **10a** с предшественником арина **1a**. При использовании одного эквивалента силитрифлата **1a** и одного эквивалента CsF в безводном ацетонитриле, без последующей водной обработки реакционной смеси, основным продуктом оказался ожидаемый трициклический нитрозоацеталь **31aa** (72%), который получается в результате [3+2]-циклоприсоединения нитроната к арину (таблица 2, строка 1). Продукт **31aa** образовался в виде смеси диастереоизомеров (d.r. 4:1) с основным из них (**31aa'**), имеющим *транс*-расположение арильной группы при C(4) и атома водорода при C(4a), что было определено на основании вицинальных констант связи ( $J^{3_{4-H/4a-H}} = 5.0$  Гц для **31aa'**,  $J^{3_{4-H/4a-H}} = 9,6$  Гц для **31aa''**) и характерных корреляций в 2D NOESY (5-H/*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>). Однако, полученный циклоаддукт оказался достаточно лабильным, поскольку с выходом 24% также образовался продукт его распада – 3-(2-гидроксифенил)-1,2-оксазин **30aa**. При проведении водной обработки реакционной смеси происходил полный распад нитрозоацеталя **31aa** с образованием 1,2-оксазина **30aa** в качестве основного продукта, (с выходом 66%), а также бензизоксазола **32aa** (таблица 2, строка 2). Дальнейшая оптимизация условий была направлена на увеличение выхода 3-арил-1,3-оксазина **30aa**.

Мы обнаружили, что фрагментацию нитрозоацеталя **31aa** в условиях реакции можно селективно осуществить под действием избытка фторида цезия. Так, при использовании избытка 2-ух эквивалентов CsF в реакции нитроната **10a** с предшественником арина **1a** целевой 1,2-оксазин **30aa** был получен с выходом 84 %

(таблица 2, строка 3). При этом побочные продукты **32аа** и **33а** были обнаружены в этом эксперименте лишь в следовых количествах.



Строка	CsF, экв.	Условия	Конверсия <b>10а</b> , %	Выход, % <sup>а</sup>			
				<b>30аа</b>	<b>31аа</b>	<b>32аа</b>	<b>33а</b>
1	1.0	MeCN, к.т., 24 ч. <sup>б</sup>	95	24	71 <sup>е</sup>	-	-
2	1.0	MeCN, к.т., 24 ч.	93	66	-	15	-
<b>3</b>	<b>2.0</b>	<b>MeCN, к.т., 24 ч.</b>	<b>&gt; 95</b>	<b>84</b>	<b>&lt;5</b>	<b>5</b>	-
4	2.0	MeCN, 55 °C, 5 ч.	> 95	71	-	6	-
5	2.0	MeCN, H <sub>2</sub> O (10 экв.), к.т., 24 ч.	13	<5	9	-	-
6	2.0	1,2-ДМЭ, к.т., 24 ч.	> 95	70	-	16	9
7	2.0	MeCN-толуол (1:1), к.т., 24 ч.	90	49	24 <sup>з</sup>	5	6
8	2.0	ТГФ, к.т., 24 ч.	65	15	16 <sup>д</sup>	-	15

<sup>а</sup> Выходы определены по <sup>1</sup>H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен). <sup>б</sup> Реакционную смесь концентрировали в вакууме и анализировали, в остальных экспериментах перед анализом проводили водную обработку. <sup>е</sup> **31аа**'/**31аа**"= 4:1. <sup>з</sup> Только **31аа**'. <sup>д</sup> **31аа**'/**31аа**"= 3:1.

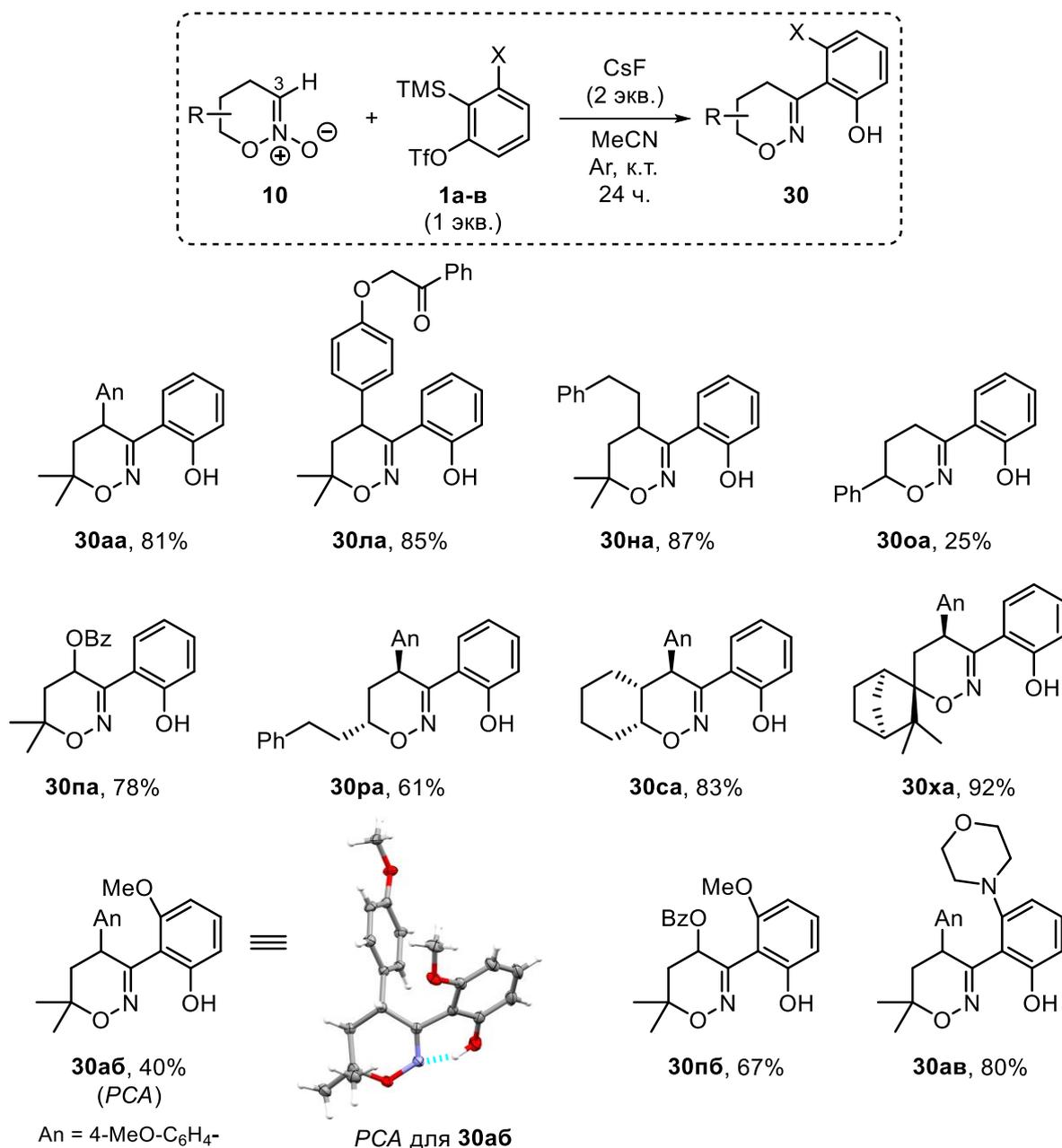
**Таблица 2.** Оптимизация условий реакции нитроната **10а** с предшественником арина **1а**.

Нагревание реакционной смеси (55 °C) привело к сокращению времени реакции, однако выход продукта **30аа** был несколько снижен, вероятно, из-за его медленного разложения в этих условиях (таблица 2, строка 4). Как и в случае циклоприсоединения аринов с 3-алкил-шестичленными нитронатами **3** (см. Таблицу 1), реакция оказалась крайне чувствительна к наличию влаги. Добавление воды (10 экв.) практически полностью останавливало реакцию, позволив добиться лишь 13% конверсии исходного нитроната **10а**. (таблица 2, строка 5). Результат реакции также был исследован в других растворителях, обычно используемых в методе генерации арина по Кобаяши. Использование 1,2-диметоксиэтана и смеси MeCN-толуол дало результаты, схожие с реакцией в MeCN, однако выход **30аа** был ниже, а также было обнаружено небольшое количество еноксима **33а**, который является результатом фрагментации 1,2-оксазинового

кольца в нитронате **10a** под действием основания [221] (таблица 2, строки 6, 7). В ТГФ наблюдалась низкая конверсия нитроната **10a** наряду с его высокой степенью распада (таблица 2, строка 8). Мы также провели несколько экспериментов, где в качестве источника фторида использовали не CsF, а фторид тетрабутиламмония (ТВАФ), однако такие условия приводили к очень быстрой фрагментации исходного субстрата с образованием еноксима **33a**. Дополнительно в этой реакции мы проверили предшественник арина – трифлат фенил[2-триметилсилил]иодония **17**, который ранее также был использован для оптимизации реакции с арином субстратов **3** (см. Таблицу 1). Реакция с ним нитроната **10a** в оптимизированных условиях также привела к 1,2-оксазину **30aa**, однако его выход был меньше (45%), по сравнению с реакцией с силилтрифлатом **1a** (84%).

Таким образом, использование предшественника арина **1a** в безводном ацетонитриле с двумя эквивалентами CsF привело к наилучшему результату с точки зрения выхода 1,2-оксазина **30aa**, конверсии и хемоселективности. Поскольку при взаимодействии субстрата **10a** с предшественником арина вместо первоначально ожидаемого циклоаддукта **31**, содержащего в качестве заместителя при узловом углероде атом водорода, происходит образование 3-арил-оксазина, этот процесс можно рассматривать как реакцию формального *C-H* арилирования оксазин-*N*-оксидов с их одновременным дезоксигенированием.

Для изучения общности этого превращения в реакцию с предшественниками арина **1a-в** был введён ряд нитронатов **10** в оптимизированных условиях. Во всех случаях были получены желаемые 3-арил-1,2-оксазины **30** (Схема 21). В это превращение хорошо вступали субстраты, содержащие электронодонорные ароматические заместители, енолизуемые кетоны (**30ла**) и сложноэфирные группы (**30па**), а также алкильные цепи (**30на**, **30ра**). Единственным исключением стал 3-арил-1,2-оксазин **30оа**, который был получен с выходом всего 25%. Это может быть связано с нестабильностью исходных нитронатов, незамещённых по C(4). Синтез оксазина **30оа** и его выделение были также осуществлены при пониженной температуре, однако целевое соединение было получено с тем же выходом, что и при комнатной температуре.

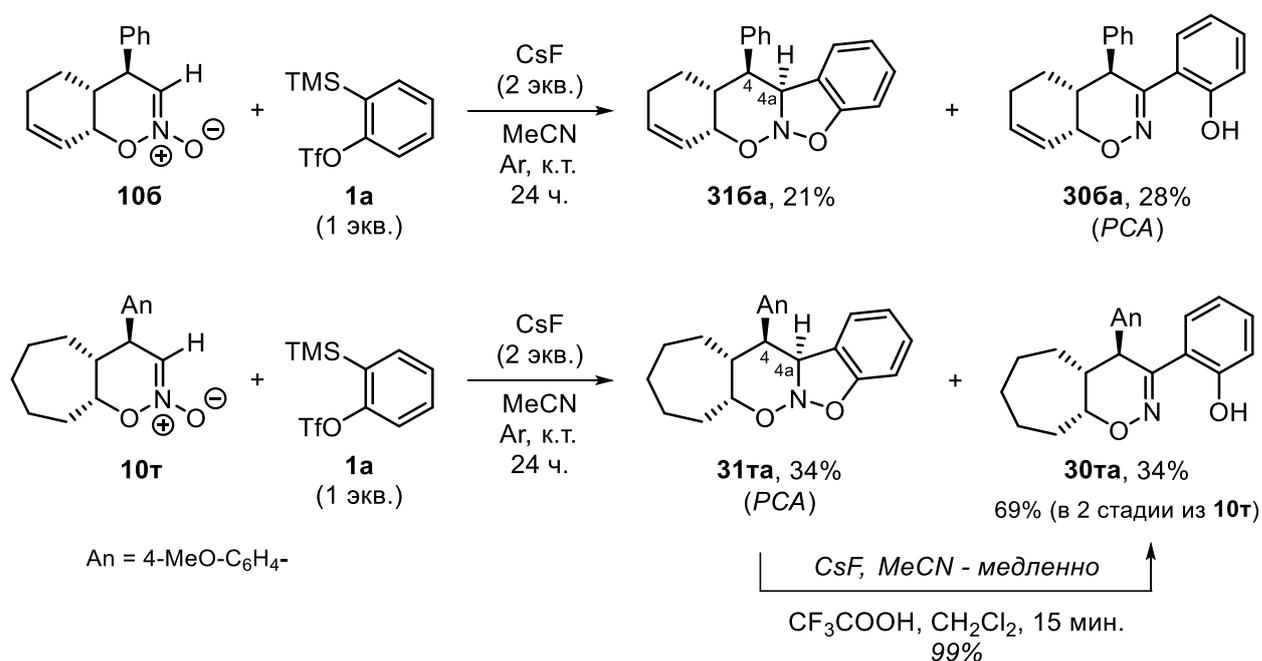


**Схема 21.** Синтез 3-арил-1,2-оксазинов **30** из нитронатов **10**.

Исследуемое взаимодействие оказалось хорошо применимо как для незамещенного предшественника арина **1а**, так и для монозамещенных **1б,в**. Как и в случае реакции таких аринов с 3-алкил-оксазин-*N*-оксидами **9**, стадия циклоприсоединения оказалась региоселективной, приводя лишь к одному возможному региоизомеру продуктов **30аб**, **30пб** и **30ав** (Схема 21). Строение этих соединений было подтверждено данными 2D ЯМР спектроскопии, а для соединения **30аб** были получены данные PCA, однозначно подтверждающие расположение метокси-группе в полученном продукте.

Для большинства исследованных нитронатов **10** не было обнаружено образования циклоаддуктов **31**, что свидетельствует об их быстром превращении в оксазины **30** в

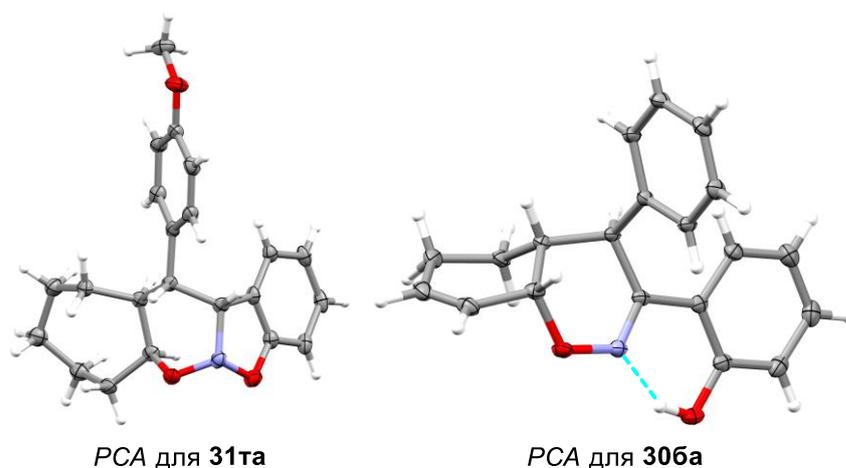
условиях реакции. Однако, не всегда при взаимодействии оксазин-*N*-оксидов **10** с аринами наблюдалось доминирующее образование продукта формального *C–H* арилирования **30**. Например, в реакции бициклических нитронатов **10б** и **10т** с незамещенным предшественником арина **1а** нам удалось получить не только целевые оксазины **30ба** и **30та**, но и соответствующие первоначально образовавшиеся циклоаддукты **31ба**, **31та** (Схема 22). Эти нитрозоацетали оказались достаточно стабильны, что позволило выделить их в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.



**Схема 22.** Примеры получения стабильных нитрозоацеталей **31**.

В случае взаимодействия арина с нитронатом **10б** циклоаддукт **31ба** и оксазин **30ба** были получены с умеренным выходом (суммарно 49%), что можно объяснить побочными реакциями, связанными с присоединениями арина по двойной связи *C=C* циклогексенового каркаса [1]. При этом, реакция нитроната **10т** привела к образованию эквимольной смеси соответствующих циклоаддукта и 3-арил-оксазина с суммарным выходом 68%. Немаловажно, что трициклические нитрозоацетали **31ба** и **31та** были получены в виде одного диастереомера, имеющего *транс*-расположение арильного заместителя при C(4) и атома водорода при C(4a). Нам также удалось однозначно

установить структуру циклоаддукта **31га** и оксазина **31ба**\*\* с помощью данных рентгеноструктурного анализа (Рисунок 8).



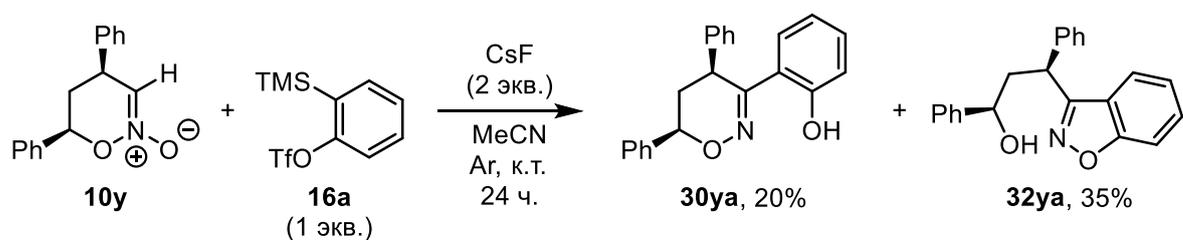
**Рисунок 8.** РСА продуктов **30ба** и **31га**.

Для циклоаддукта **31га** была исследована возможность кислотного расщепления *N*–*O* связи изоксазолидинового кольца с образованием **30га**. При действии фторида цезия в ацетонитриле (то есть, в условиях реакции синтеза этого соединения) раскрытие изоксазолидинового кольца в нитрозоацетале **31га** происходило медленно (конверсия около 30% через 24 часа, Схема 22). При этом, обработка циклоаддукта трифторуксусной кислотой привела к быстрому, количественному и селективному превращению в 1,2-оксазин **30га**. Подобное кислотное расщепление бициклических нитрозоацеталей, содержащих атом водорода при узлом углероде, описано в литературе, и также приводило к разрыву одной из *N*–*O* связей с образованием 3-замещенного оксазина [220]. Используя двустадийную последовательность – арилирование нитроната **10г** и последующую обработку неочищенной смеси **30га/31га** трифторуксусной кислотой, мы смогли получить селективно целевой 1,2-оксазин **30га** с выходом 69%.

Более неожиданной оказалась реакция незамещенного предшественника арина **1а** с нитронатом **10у**. Так, при попытке осуществить уже привычное арилирование, помимо желаемого 3-арил-1,2-оксазина **30уа** был получен в существенном количестве бензизоксазол **32уа** (Схема 23).

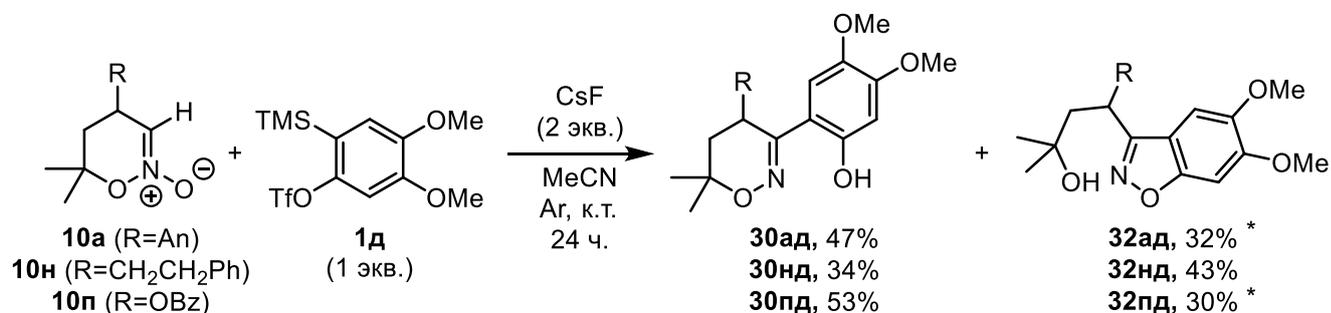
---

\*\*Данные РСА для соединения **31ба** позволили также однозначно установить строение исходного нитроната **10б**. Это помогло устранить имеющуюся в литературе неточность, касающуюся относительной конфигурации этого *N*-оксида. Так, литературные данные ошибочно гласили, что это соединение имеет *цис*-расположение фенильной группы и циклогексенового фрагмента [222], в то время как уже даже анализ <sup>1</sup>H ЯМР спектров соединения **10б** говорил об обратном, а данные РСА полученного из него оксазина **31ба** однозначно подтвердили наши предположения.



**Схема 23.** Результаты арилирования нитроната **10y**.

Подобным образом протекала и реакция симметричного диметокси замещенного предшественника арина **1д** с нитронатами **10а,н,п**. Здесь также наблюдалось образование значительных количеств бензизоксазолов **32** наряду с целевыми оксазинами **30** (Схема 24). То есть, расщепление *N*-*O* связей в первоначально образующихся циклоаддуктах происходило неселективно.



\* - выход бензизоксазолов **32ад** и **32пд** определен по ЯМР реакционной смеси, однако эти соединения не удалось выделить и охарактеризовать при дальнейшей очистке

**Схема 24.** Взаимодействие нитронатов с предшественником диметоксиарина **1д**.

### 3.4.2. Обсуждение механизма реакции

Полученные нами результаты однозначно указывают на то, что нитрозоацетали **31** являются промежуточными продуктами в арилировании циклических нитронатов аринами. При этом наблюдаемая стереохимия образования циклоаддуктов (на примере **31аа**, **31ба** и **31га**) аналогична процессу получения нитрозоацеталей **18** (получаемых при взаимодействии аринов с 3-метил-1,2-оксазин-*N*-оксидами **9**), в результате чего также образуются продукты с *транс*-расположением заместителей при C(4) и C(4a). Последующая фрагментация нитрозоацетального фрагмента в **31** происходит под действием основания (фторид-аниона) и может протекать по механизму E2. Селективность этой стадии должна определяться либо конформацией циклоаддукта **31**, либо стабильностью образующихся при его распаде соединений (их анионов). Как

показали расчеты,<sup>††</sup> ожидаемая наиболее стабильная конформация *Conf-1* трициклических нитрозоацеталей **31** не способствует E2-элиминированию с разрывом изоксазолидинового кольца, поскольку связи *C(4a)–H* и *N–O(9)* далеки от антиперипланарного расположения (Схема 25). Скорее, конформация *Conf-1* благоприятствует разрыву *N–O* связи 1,2-оксазинового кольца (приводя к бензизоксазолам **32**) из-за антиперипланарного расположения связей *C(4a)–H* и *N–O(1)*. Однако, для большинства субстратов этот процесс должен происходить медленно, поскольку уходящая алкоксидная группа хуже по сравнению с феноксидной. Следовательно, разрыв изоксазолидинового кольца с образованием 1,2-оксазинового продукта **31** требует перехода к менее стабильному конформеру *Conf-2* с антиперипланарным расположением связей *C(4a)–H* и *N–O(9)*. Это наиболее проблематично в случае нитрозоацетала **31ya** (образующегося из дифенилзамещенного нитроната **10y**), поскольку две фенильные группы будут расположены в аксиальных положениях ( $R^1, R^3 = Ph$  в конформации *Conf-2*, Схема 25). Вероятно, именно конформационное предпочтение является причиной образования значительного количества бензизоксазола **32ya** в реакции с нитронатом **10y**.

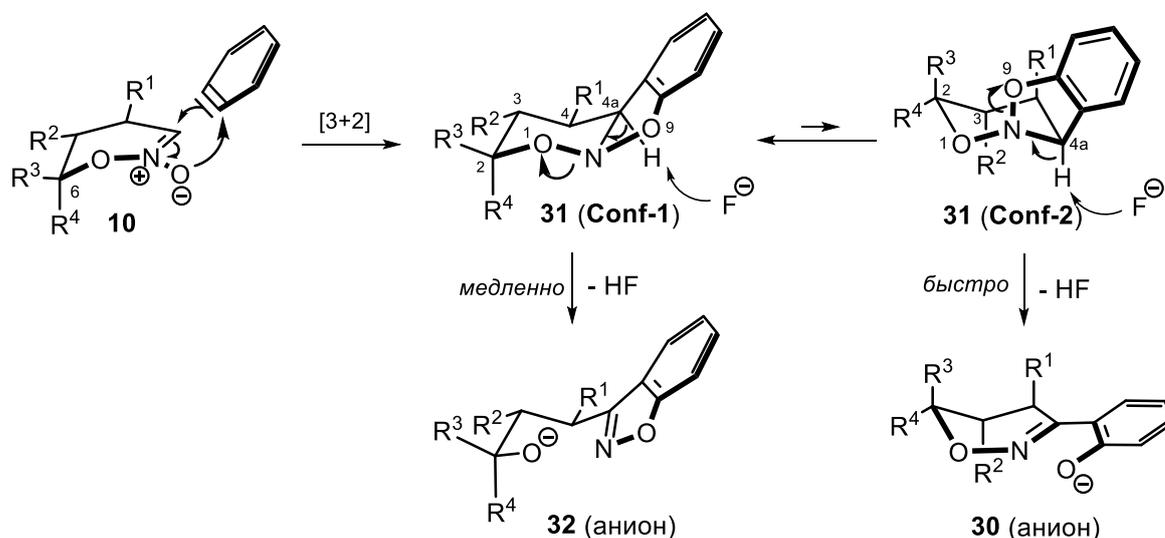
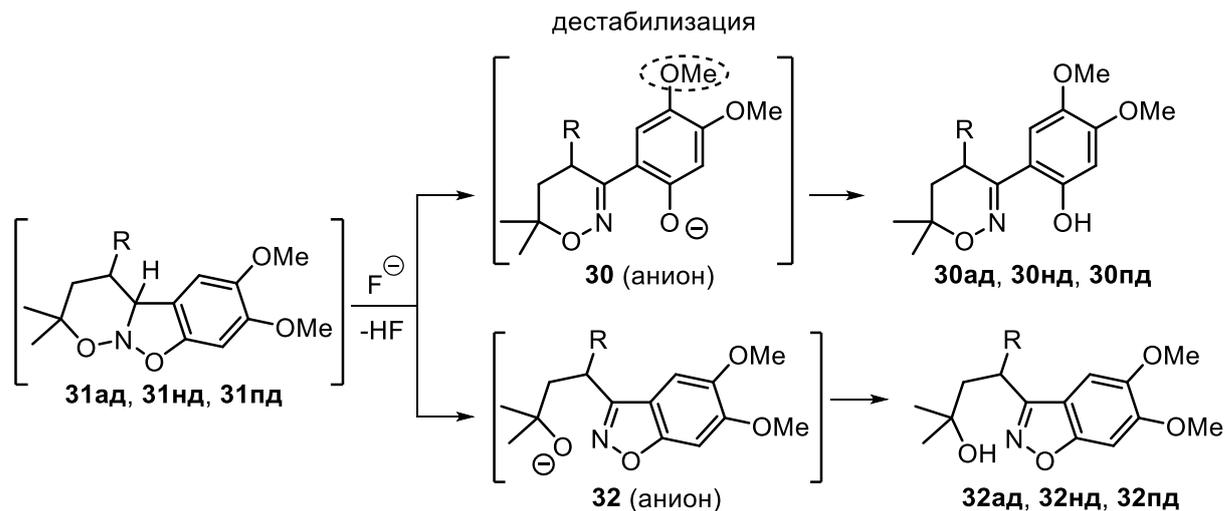


Схема 25. Механизм образования продуктов **30** и **32**.

В случае реакции с симметричным диметоксизамещенным предшественником арина **1d** образование бензизоксазолов **32** можно объяснить с точки зрения стабильности образующихся анионов **30** и **32**. Так, расщепление связи *N–O* в пятичленном кольце циклоаддукта **31** будет приводить к образованию феноксид аниона **30**, который

<sup>††</sup> Расчеты выполнены сотрудником лаборатории №9, к.х.н. Головановым И.С.

дестабилизирован метокси-группой, находящейся в *para*-положении (Схема 26). По этой причине уходящая феноксидная группа в данном случае становится достаточно «плохой», и даже сравнимой с алкоксидной группой (в анионе **32**), образующейся при расщеплении другой *N–O* связи в нитрозоацетале. Таким образом, можно предположить, что из-за сильной дестабилизации аниона **30** в данном случае фрагментация протекает неселективно, приводя к образованию ощутимых количеств бензизоксазолов **32**.



**Схема 26.** Фрагментация циклоаддуктов, полученных из диметоксиарина.

Отдельного объяснения требует стабильность полициклических нитрозоацеталей **31**. Так, в случае тетрациклических нитрозоацеталей **31ба** и **31га** переход к конформациям, ведущим к фрагментации, может быть осложнен напряжением, создаваемым дополнительным циклом (циклогептановое кольцо, либо циклогексеновый фрагмент). Это может объяснять замедленное расщепление получаемых циклоаддуктов по механизму E2 в основных условиях и, как следствие, их повышенную стабильность. В кислых условиях фрагментация нитрозоацетала, вероятно, будет протекать по E1-подобному механизму [209] (через протонирование связи *N–O*), то есть непосредственно из наиболее стабильной конформации (Схема 27). Селективное расщепление именно изоксазолидинового кольца в нитрозоацетале, а не *N–O* связи 1,2-оксазинового цикла, можно объяснить более высокой стабильностью катиона оксинитрения *Cat-1* по сравнению с изомерным катионом *Cat-2*, содержащим менее электронодонорный атомом кислорода.

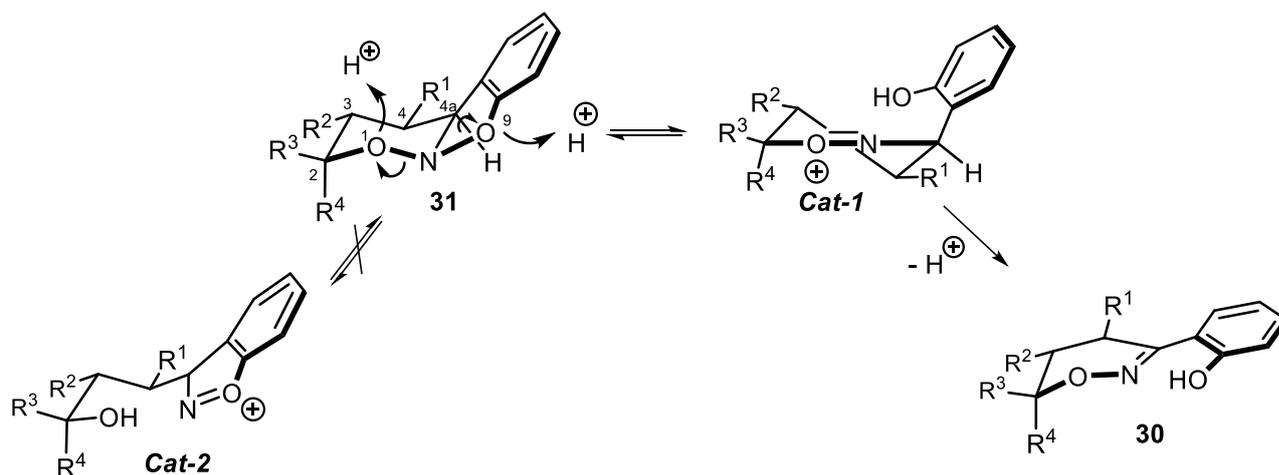


Схема 27. Механизм кислотного расщепления нитрозоацеталей **31**.

### 3.4.3. Синтетические трансформации полученных 3-арил-1,2-оксазинов

Поскольку полученные нами 3-(2-гидроксиарил)-1,2-оксазины **30** практически не описаны в литературе, мы решили изучить их синтетический потенциал. Для этого, на примере продукта **30aa**, были проведены реакции, направленные на фенольный и 1,2-оксазиновый фрагменты. Так, фенольный гидроксил проявил ожидаемую реакционную способность, что позволило нам с высоким выходом провести реакцию метилирования с помощью системы MeI/NaH (продукт **34aa**, Схема 28). Ещё одним превращением стало арилирование фенольного гидроксила в **30aa** с помощью предшественника арина **1a**, которое также протекало гладко (продукт **35aa**, Схема 28). Примечательно, что нам удалось с хорошим выходом получить продукт **35aa one-pot**, исходя из нитроната **10a**, при добавлении в реакционную смесь фторид цезия и предшественника арина **1a** двумя порциями.

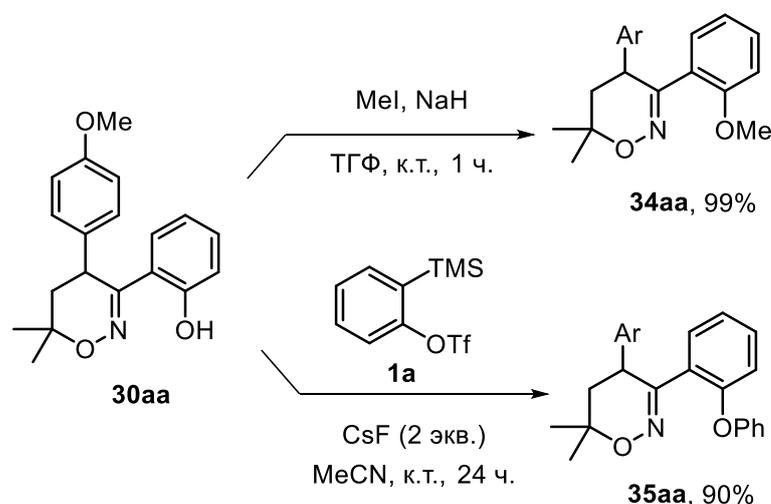


Схема 28. Трансформации фенольного фрагмента в продукте **30aa**.

В то же время, наличие в молекуле **30aa** фенольного гидроксила оказало несколько неожиданное влияние на реакционную способность оксазинового фрагмента. Так, гидрирование 1,2-оксазина **30aa** с катализатором (никелем Ренея) и  $\text{Voc}_2\text{O}$  привело к 2,3-цис-замещенному тетрагидрофурану **36aa** вместо ожидаемого  $\text{Voc}$ -амина (Схема 29). Эта реакция представляет собой достаточно редкий пример восстановительного сужения цикла 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов до производных тетрагидрофурана [223]. Мы считаем, что сначала происходит восстановление связи *N*-*O* 1,2-оксазинового цикла, что дает промежуточный имин **I1**, который не подвергается дальнейшему гидрированию из-за стабилизации внутримолекулярной водородной связью с фенольным гидроксидом. Вместо этого происходит циклизация в промежуточный тетрагидрофурановый интермедиат **I2**, дальнейшее восстановление полуаминальной связи *C*-*N* в котором (вероятно, посредством элиминирования группы  $\text{VocNH}_2$ ) дает финальный тетрагидрофуран **36aa** (Схема 29). Относительное расположение заместителей в **36aa** было установлено на основании спектров NOESY. Характеристичная корреляции атомов  $\text{H}(2)$  и  $\text{H}(3)$  в **36aa** позволяет утверждать, что арильные заместители в положениях 2 и 3 имеют *цис*-расположение.

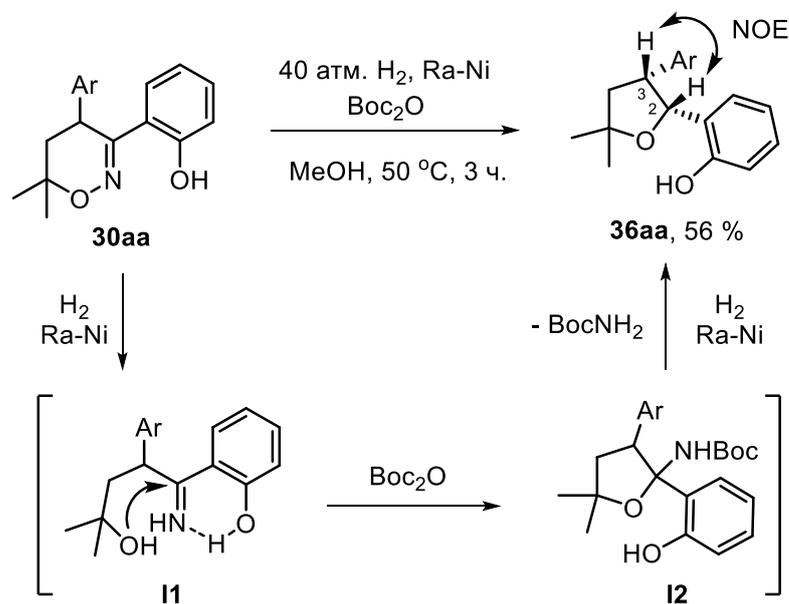
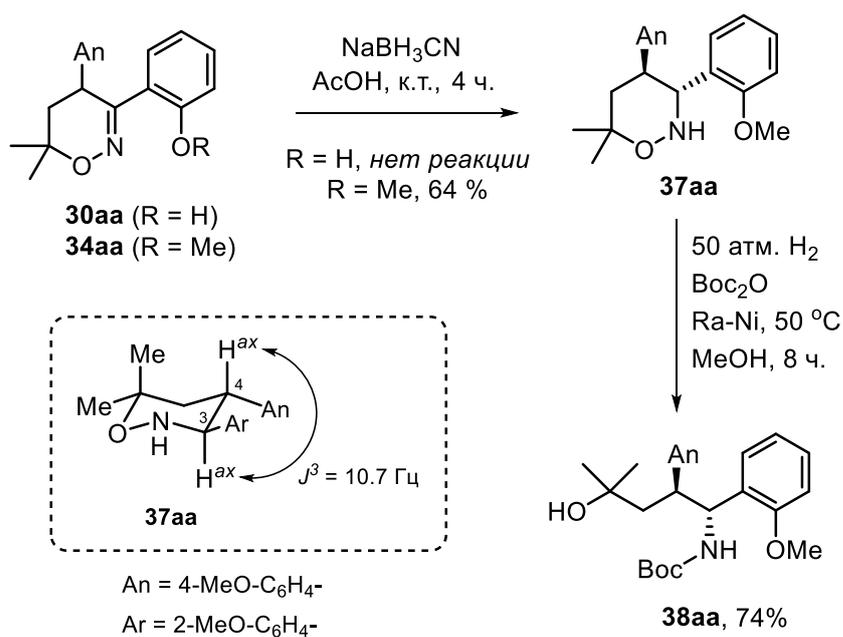


Схема 29. Каталитическое гидрирование 1,2-оксазина **30aa**.

Другим неожиданным наблюдением стало то, что двойная *C*=*N* связь в 1,2-оксазине **30aa** оказалась устойчивой к восстановлению с помощью системы  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ . Так, при попытке осуществить восстановление цианоборгидридом, спустя несколько часов реакции мы наблюдали лишь исходный 1,2-оксазин. В то же

время для 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов это превращение является распространённой реакцией [223,224]. Вероятно, это связано с пониженной основностью атома азота, который участвует в образовании прочной водородной связи с гидроксильной группой фенольного фрагмента (наличие водородной связи, в частности, было зафиксировано методом РСА, см. Рисунок 8, продукт **30ба**). Именно это может осложнять образование иминиевого катиона, необходимого для восстановления цианборгидридом натрия. Чтобы проверить это предположение, мы провели в идентичных условиях восстановление *O*-метилированного производного **34аа** (Схема 30). Действительно, реакция протекала гладко, в результате чего был получен желаемый тетрагидро-1,2-оксазин **37аа**, в виде одного стереоизомера с 3,4-*транс*-конфигурацией (относительное расположение заместителей в положениях 3 и 4 было определено на основании константы спин-спинового взаимодействия для атомов H(3)*ax*–H(4)*ax*, которая составила 10.7 Гц). Последующее каталитическое восстановление связи *N*–*O* в этом продукте позволило получить Вос-защищенный аминспирт **38аа**.



**Схема 30.** Восстановление 1,2-оксазинов **30аа** и **35аа** с помощью  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

\*\*\*

Таким образом, замена углеродной цепи в 3-м положении исходных нитронатов на атом водорода, как и ожидалось, привела к кардинальному изменению результата реакции. В случае взаимодействия аринов с шестичленными циклическими нитронатами, содержащими атом водорода в 3-м положении, происходит образование нестабильных циклоаддуктов – трициклических нитрозоацеталей **31**, которые в условиях реакции

подвергаются селективному раскрытию изоксазолидинового кольца, давая 3-(2-гидроксиарил)-замещенные 1,2-оксазины **30**. Этот ранее неописанный процесс можно рассматривать как формальное *C–H* арилирование нитронатов **10** с помощью предшественников арина Кобаяши **1**. Было обнаружено, что фенольный фрагмент оказывает существенное влияние на реакционную способность 1,2-оксазинового кольца, скорее всего, из-за образования прочной водородной связи между *-OH* группой и атомом азота, что сделало невозможным прямое восстановление как *N–O*, так и *C=N* связей. Однако нам удалось решить эту проблему, чтобы восстановить полученный 3-арил-1,2-оксазин до желаемого аминодиола.

### 3.5. Взаимодействие аринов с 3-бром-1,2-оксазин-*N*-оксидами

#### 3.5.1. Синтез 3-винил-бензизоксазолов

Финальный этап работы мы посвятили изучению реакции аринов с шестичленными нитронатами, содержащими атом галогена в 3-м положении. Здесь также стоило ожидать нестандартного поведения образующихся циклоаддуктов, что вызывает особый интерес этого исследования. Напомним, что ранее мы уже получили подобный циклоаддукт (**21aa**) при реакции пятичленного 3-хлорзамещенного нитроната **16a** с арином **A**, однако этот нитрозоацеталь оказался устойчивым и не демонстрировал склонности к каким-либо спонтанным превращениям. Поэтому отдельный интерес для нас представляло изучение подобного превращения для шестичленных 3-галогенированных субстратов (**11** и **12**). В этом случае можно ожидать образования 6,5-аннелированного циклоаддукта **B**, который может претерпевать элиминирование молекулы галогеноводорода, образуя интермедиат **B**, склонный с различного рода фрагментациям или перегруппировкам (Схема 31).

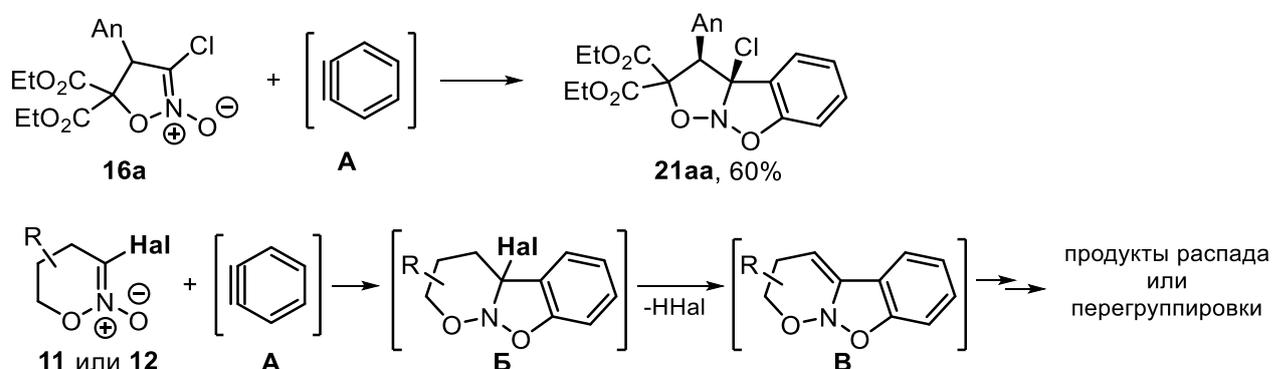
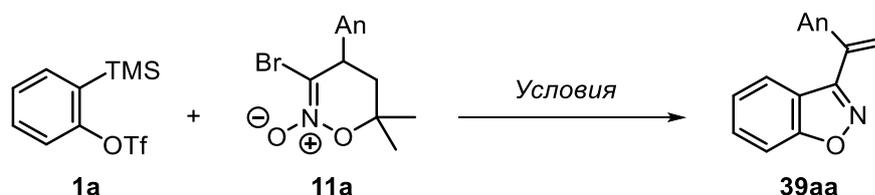


Схема 31. Общая схема взаимодействия 3-галоген-нитронатов с арином.

Изучение этой реакции мы проводили на примере взаимодействия модельного 3-бром-6,6-диметил-нитроната **11a** с уже привычным предшественником арина **1a** и источниками фторида. Однако, уже в первых оптимизационных экспериментах, вместо ожидаемого галогенсодержащего циклоаддукта мы наблюдали образование 3-винил-бензизоксазола **39aa** в качестве основного продукта реакции. При реакции в MeCN (в соотношении реагентов **1a:11a** равным 1:1) в присутствии одного эквивалента фторида цезия наблюдалась низкая конверсия (строка 1, Таблица 3). Увеличение количества предшественника арина **1a** и CsF позволило увеличить как конверсию, так и выход (строки 2-5), что привело к 80% выходу целевого продукта **39aa** при соотношении реагентов **1a:11a:CsF** = 1.5:1:3 (строка 5). Изменение концентрации также не привело к заметному изменению результатов реакции (строки 6,7). Проведение реакции в ацетонитриле при повышенной температуре (60 °C) уменьшило выход целевого продукта **39aa** (строка 8), отчасти из-за последующего циклоприсоединения избыточного количества арина к образующемуся продукту (см. ниже, Схема 40). Также мы провели эксперимент с обработкой реакционной смеси ультразвуком, однако это не позволило сократить время реакции (строка 9). Дополнительно мы протестировали другие растворители, которые часто используются в реакциях с аринами, генерируемыми *in situ* под действием фторидов, однако такие эксперименты дали еще более низкие выходы целевого бензизоксазола. При использовании CsF в ТГФ наблюдалась невысокая конверсия (строка 10), в то время как в результате реакции в ДМФА мы получили практически неподдающуюся анализу смесь веществ (строка 11). Использование системы KF/18-краун-6 в качестве источника фторида привело к умеренным конверсии нитроната **11a** и выходу бензизоксазола **39aa** (строки 12,13). Отдельным образом показала себя система TBAF в ТГФ. При использовании таких условий генерирования арина мы наблюдали практически мгновенное расходование силитрифлата **1a**, хотя при этом конверсия нитроната **11a** была умеренной (строки 14,15). Вероятно, это можно объяснить повышенными концентрациями арина в реакционной смеси, что привело к его побочным реакциям. При этом, медленное добавление TBAF в реакционную смесь также не дало положительных результатов. Таким образом, наиболее оптимальными оказались следующие условия реакции: взаимодействие в ацетонитриле при комнатной температуре в течение ночи (14 часов) в соотношении реагентов **1a:11a:CsF** 1.5:1:3 (строка 5).



Строка	<b>1a</b> , экв.	Источник F <sup>-</sup> (экв.)	Растворитель	Время	<b>1a</b> , % <sup>б</sup>	<b>2a</b> , % <sup>б</sup>	<b>3aa</b> , % <sup>б</sup>
1 <sup>а</sup>	1.0	CsF (1)	MeCN	14 ч.	36	62	22
2 <sup>а</sup>	1.0	CsF (3)	MeCN	14 ч.	11	29	56
3 <sup>а</sup>	1.2	CsF (3)	MeCN	14 ч.	5	14	73
4 <sup>а</sup>	1.5	CsF (2)	MeCN	14 ч.	44	23	43
<b>5<sup>а</sup></b>	1.5	<b>CsF (3)</b>	<b>MeCN</b>	14 ч.	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>80</b>
6	1.5	CsF (3)	MeCN <sup>е</sup>	14 ч.	34	6	80
7	1.5	CsF (3)	MeCN <sup>з</sup>	14 ч.	34	10	72
8 <sup>д</sup>	1.5	CsF (3)	MeCN	6 ч.	3	0	52
9 <sup>е</sup>	1.5	CsF (3)	MeCN	6 ч.	46	48	36
10 <sup>а</sup>	1.5	CsF (3)	ТГФ	14 ч.	33	75	26
11 <sup>а</sup>	1.5	CsF (3)	ДМФА	14 ч.	0	27	9
12 <sup>а</sup>	1.5	KF / 18-краун-6 (3)	MeCN	14 ч.	0	30	58
13 <sup>а</sup>	1.5	KF / 18-краун-6 (3)	ТГФ	14 ч.	0	40	59
14 <sup>а</sup>	1.5	TBAF · 3H <sub>2</sub> O (3)	ТГФ	1 ч.	0	40	58
15 <sup>а</sup>	1.5	TBAF · 3H <sub>2</sub> O (3)	MeCN	1 ч.	0	30	63

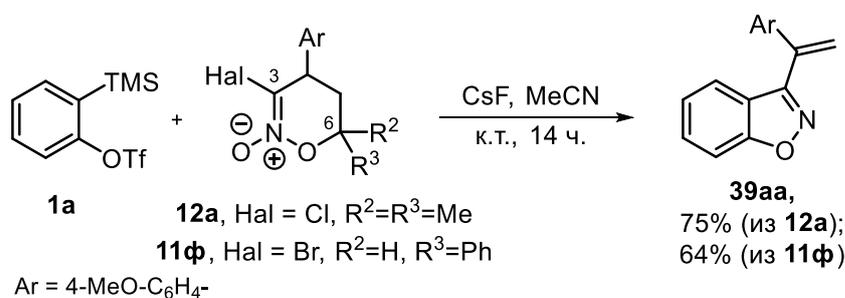
<sup>а</sup> Реакции исследовали на **11a** (30 мг, 0.096 ммоль), **1a**, и источнике фторида в 0.76 мл растворителя при к.т.

<sup>б</sup> Выход определен по <sup>1</sup>H ЯМР с внутренним стандартом (1,1,2,2-тетрахлорэтан) <sup>в</sup> концентрация **11a** - 0.5 М

<sup>г</sup> концентрация **11a**- 0.05 М <sup>д</sup> при 60 °С. <sup>е</sup> при 30 °С при воздействии ультразвука.

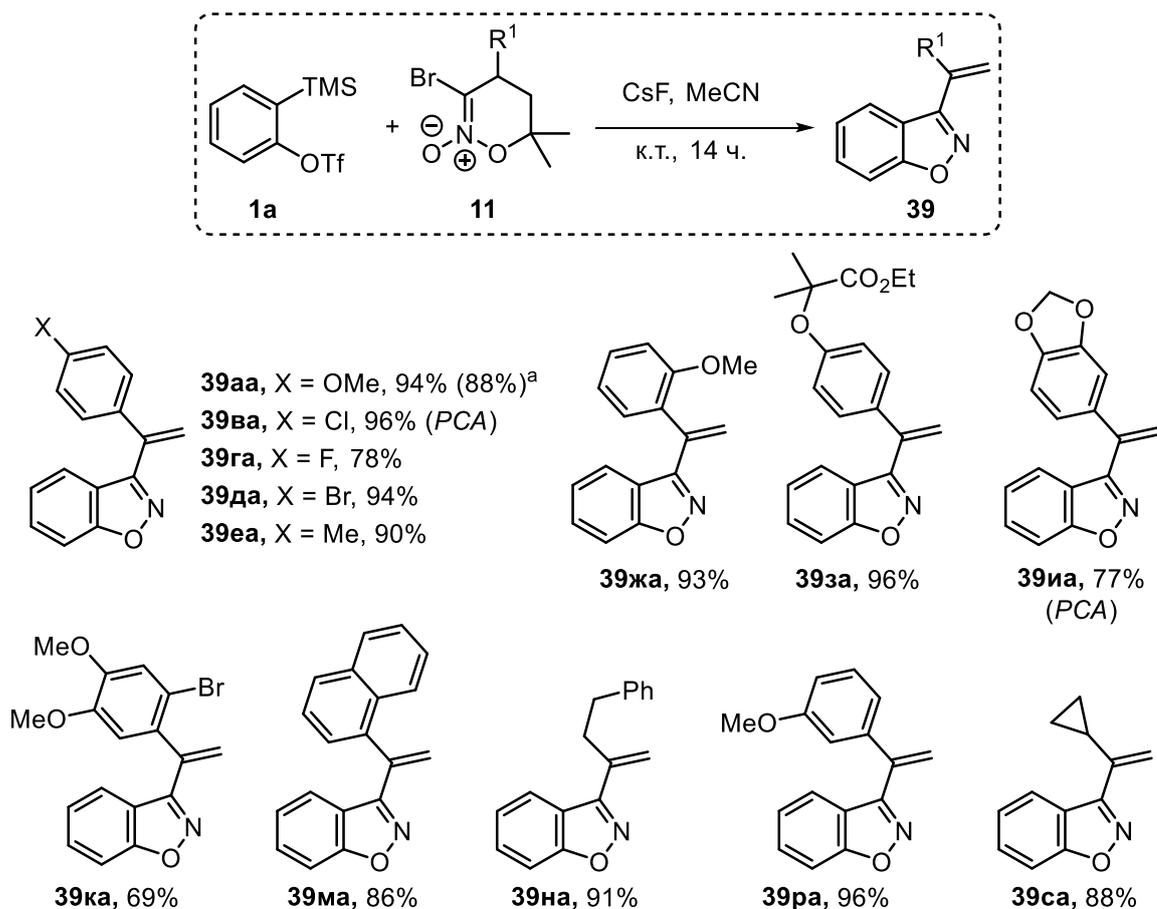
**Таблица 3.** Оптимизация условий реакции арина с нитронатом **11a**.

Дополнительно было изучено влияние заместителей при атомах С(3) и С(6) исходного нитроната на результат реакции (схема 32). Так, в оптимизированных условиях нитронат **12a**, содержащий атом хлора в 3-м положении, давал хороший, но немного более низкий выход продукта **39aa** (75%, Схема 32) по сравнению с реакцией арина с 3-бром-нитронатом **11a** (80%, таблица 3). Подобным образом протекала реакция и для 6-монофенилзамещенного нитроната **11ф**. При его взаимодействии (в виде смеси диастереомеров) с арином также происходило образование целевого бензизоксазола **39aa**, однако с еще меньшим выходом (64%), чем в случае 3-хлор-нитроната **12a** и модельного 3-бромнитроната **11a**. Потому, для дальнейших исследований мы остановились именно на 3-бром-6,6-диметилзамещенных субстратах **11**.



**Схема 32.** Изучение влияния заместителей при атомах С3 и С(6) на реакцию образования бензизоксазола **39aa**.

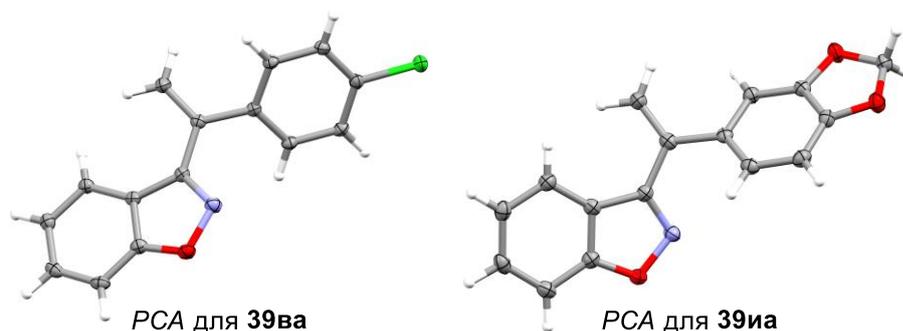
После проведения тщательной оптимизации мы изучили применимость этой реакции, введя в это превращение серию 3-бромнитронатов **11** (Схема 33). Оказалось, что в это превращение хорошо вступают различные субстраты, содержащие галогенированные ароматические заместители (продукты **39ва**, **39га**, **39да**, галоген = Cl, F, Br). Хорошие результаты показывали оксазин-*N*-оксиды, содержащие *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенные ароматические заместители в нитронатном кольце (ср. выход продуктов **39aa**, **39жа**, **39ра**).



<sup>a</sup> Реакция на 1.3г (4 ммоль) нитроната **11a**.

**Схема 33.** Получение серии 3-винил-бензизоксазолов **39**.

Взаимодействие с арином не затрагивало сложноэфирную группу, что позволило получить бензизоксазол **39за**. Также удалось с высоким выходом получить нафтилзамещенный продукт **39ма**. Более того, мы получили соединения, в которых ароматическое кольцо имело сразу несколько заместителей (продукты **39иа**, **39ка**). Отдельно хочется отметить, что оказалось возможным получение 3-винил-бензизоксазолов, содержащих не ароматические заместители, а циклопропильный (**39са**) и линейный алифатический (**39на**) фрагменты. Мы также успешно осуществили синтез бензизоксазола **39аа**, исходя из граммовых количеств субстрата **11а**. Реакция при этом протекала без существенного снижения выхода (88% вместо 94%, полученных на малых нагрузках), что позволяет продемонстрировать масштабируемость изучаемого превращения. Структуры всех полученных 3-винил-1,2-бензизоксазолов **39** были подтверждены данными ЯМР (включая 2D ЯМР) и масс-спектрометрией высокого разрешения. Для соединений **39ва** и **39иа** также удалось получить данные РСА (см. Рисунок 9).



**Рисунок 9.** РСА бензизоксазолов **39ва** и **39иа**.

Как и на предыдущих этапах работы, после экспериментов с незамещенным предшественником арина, мы перешли к реакциям с несимметричными аринами, генерированными из замещенных силиларилтрифлатов **16-д** (Схема 34). В качестве субстрата был выбран модельный нитронат **11а**. В ходе этих исследований были выявлены две основные особенности. Во-первых, реакции с несимметричными аринами, как и ранее в нашей работе (см. Схемы 15 и 21), оказались высоко региоселективными. Так, например, бензизоксазол **39аб** был получен в виде одного изомера, в то время как описанная в литературе реакция 3-метоксизамещенного арина с родственными нитронами и нитрилоксидами давала умеренную региоселективность [107,108]. Наблюдаемая региоселективность циклоприсоединения с несимметричными аринами в данном случае также согласуется с уже обсуждаемой ранее моделью искажения,

предложенной Гаргом (см. Схему 15). В данном случае реакция приводит к 4-замещенным бензизоксазолам. Второй особенностью стала зависимость хемоселективности процесса от заместителей в арине. Если с метоксизамещенным прекурсором **16** мы получали ожидаемый бензизоксазол, то в случае морфолинзамещенного арина наблюдалось образование значительного количества оксазинобензофурана **40ав**, тогда как при реакции с бромзамещенным арином соединение **40аз** было выделено в качестве основного и единственного продукта.

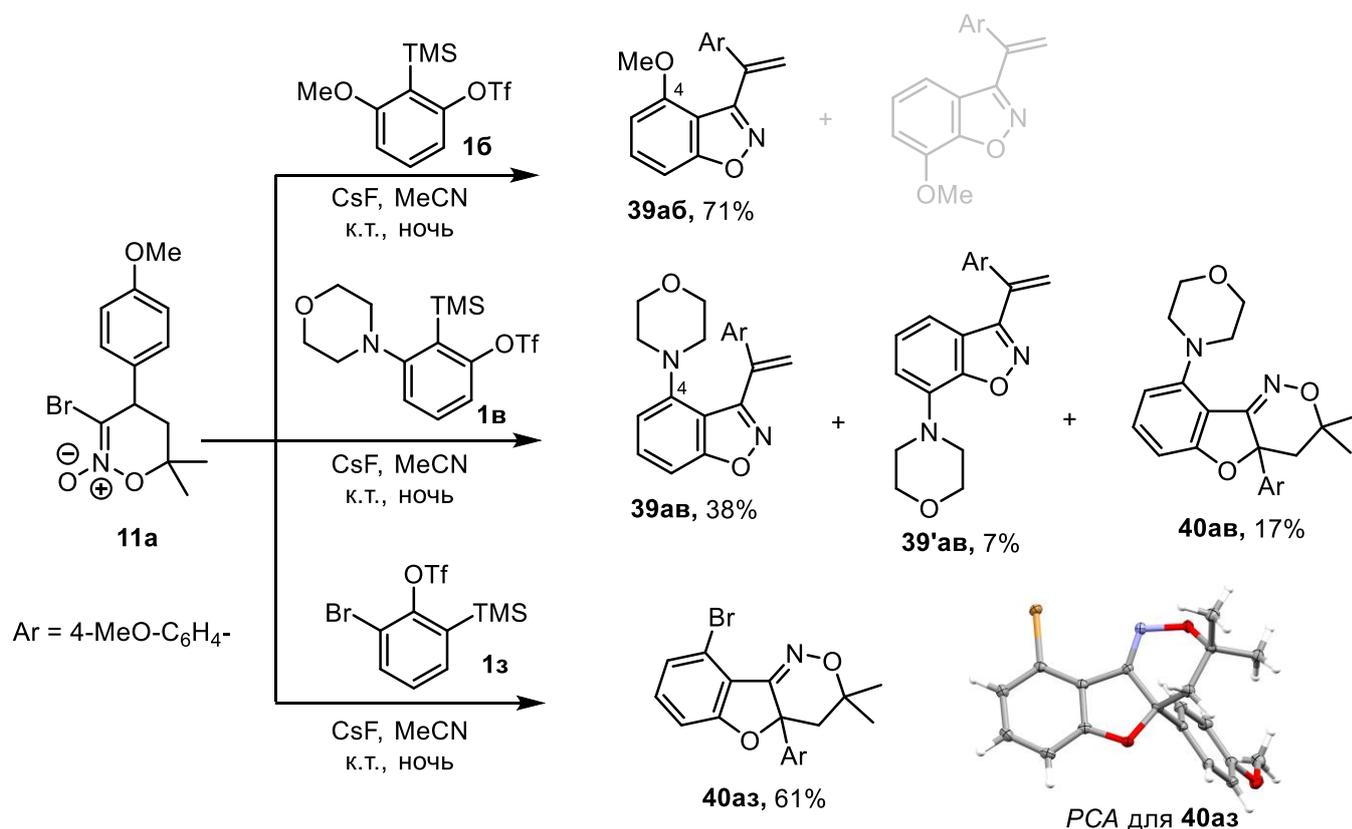


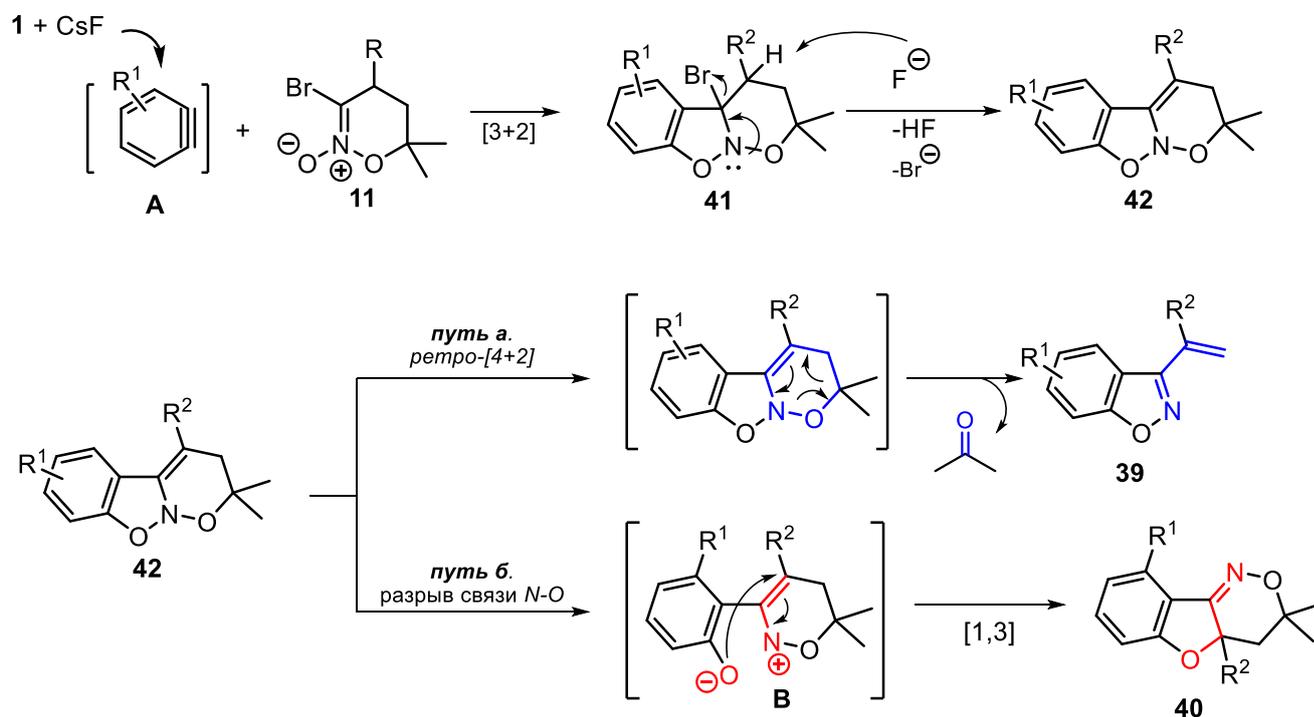
Схема 34. Взаимодействие субстрата **11а** с замещенными аринами.

Структура полученного оксазинобензофурана **40аз** была установлена на основании спектров ЯМР, а также нам также удалось получить данные PCA для монокристаллического образца, что позволило однозначно подтвердить строение этого соединения (Схема 34).

### 3.5.2. Предполагаемый механизм реакции аринов с 3-галоген-1,2-оксазин-*N*-оксидами

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать предположения относительно механизма реакции 3-бром-нитронатов **11** с аринами. На первом этапе происходит генерация арина и его [3+2]-циклоприсоединение с нитронатом **11**, что дает нитрозоацеталь **41** с атомом брома в узловом положении (Схема 35). Итоговое

образование продуктов **39** и **40** можно описать последующими превращениями этого бромсодержащего нитрозоацетала. Сначала фторид-ион действует как основание, отщепляя из циклоаддукта **41** молекулу HBr и давая *N,N*-бис(окси)енамин **42**. Вероятно, стадия элиминирования галогенводорода из нитрозоацетала становится осуществимой из-за аномерного эффекта от неподеленной электронной пары азота ( $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Br}$ ) [201]. Полученный ключевой интермедиат **42** может подвергаться [4+2]-циклофрагментации 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинового кольца (*путь а*, ретро-[4+2]-циклоприсоединение) [225], давая целевой винилбензизоксазол **39** и карбонильное соединение (в случае 6,6-диметилзамещенных субстратов – молекулу ацетона).



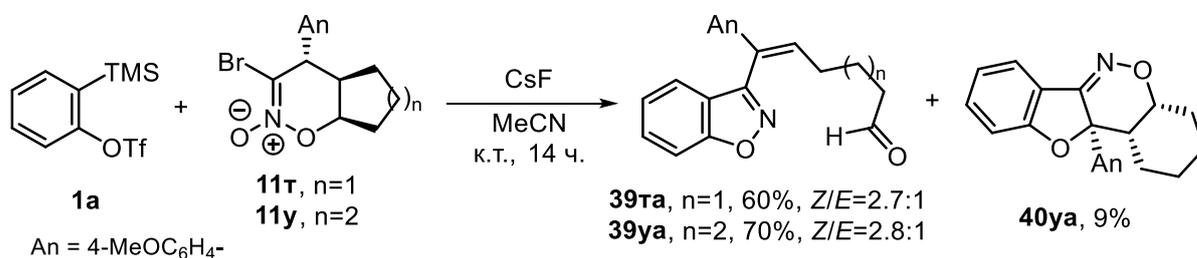
**Схема 35.** Объяснение механизма образования соединений **39** и **40**.

Также, наличие *N*-оксиенаминового фрагмента в интермедиате **42** открывает возможность 1,3-перегруппировки [225]. Это может происходить через разрыв связи *N*-*O* изоксазолидинового цикла с образованием цвиттерионного интермедиата **B**, рециклизация которого дает продукты **40**. Известно, что [4+2]-циклофрагментация 2*H*-1,2-оксазинового цикла является процессом легко осуществимым, однако чувствительным к стерическим факторам и конформации субстрата [226]. Поэтому, в случае замещенных аринов ( $R^1 \neq H$ ) [4+2]-циклофрагментация полициклического интермедиата **42** может быть затруднена объемным заместителем  $R^1$ , в результате чего преобладающим процессом становится 1,3-перегруппировка в бензофураны **40** (продукты **40ав** и **40аз**, Схема 34). Дополнительно, сильное отталкивание заместителей

$R^1$  и  $R^2$  может вызывать конформационные изменения, способствующие именно 1,3-перегруппировке, а не реакции ретро-[4+2]-циклоприсоединения, что наиболее заметно в случае использования предшественника арина **1з**, где  $R^1=Br$ .

Как можно заметить из механизма образования 3-винилбензизоксазолов **39** из 6,6-диметил-замещенных субстратов **11**, в ходе циклофрагментации интермедиата **B** (Схема 35) происходит отщепление молекулы ацетона, в результате чего эта карбонильная группа не входит в состав конечного продукта. Для решения этой проблемы мы решили ввести во взаимодействие *N*-оксиды **11**, аннелированные дополнительным циклом по 5-му и 6-му положениям нитронатного кольца. Использование таких соединений позволит не только «связать» карбонильную группу, которая ранее не сохранялась в структуре продукта, но и дополнительно подтвердить предложенный нами механизм исследуемой реакции.

Действительно, проведение реакции с оксазин-*N*-оксидами **11т** и **11у**, аннелированными циклопентановым и циклогексановым кольцом соответственно, позволило нам синтезировать 3-винилбензизоксазолы, содержащие терминальную карбонильную (альдегидную) группу (Схема 36). Соответствующие продукты **39та** и **39уа** были получены с хорошим выходом и умеренной селективностью по отношению к образованию связи C=C, с преобладанием *Z*-изомера. Более того, в случае реакции нитроната **11у** в качестве побочного продукта был также выделен 1,2-оксазинобензофуран **40уа**. Как обсуждалось ранее, это можно объяснить конформационными изменениями, которые вызваны дополнительным циклогексановым кольцом.



**Схема 36.** Взаимодействие арина с бициклическими субстратами **11т** и **11у**.

### 3.5.3. Синтетические трансформации 3-винил-1,2-бензизоксазолов

Отдельно была изучена синтетическая применимость полученных продуктов на примере некоторых превращений модельного бензизоксазола **39аа**. Как известно,

расщепление связи  $N-O$  является одной из наиболее востребованных реакций для азот-кислородных гетероциклических соединений, поэтому сначала были предприняты несколько попыток восстановления изоксазольного кольца. В реакции каталитического гидрирования на Pd/C (5%) был получен имин **43aa** с выходом 45% (Схема 37). Таким образом, в данном случае произошло восстановление не только связи  $N-O$ , но также и двойной связи  $C=C$ . Однако, полученный имин оказался нестабилен и, за сутки в ЯМР-ампуле в растворе дейтерохлороформа претерпевал гидролиз. Мы повторили этот эксперимент, однако сразу после этапа восстановления в реакционную смесь добавили воду, что позволило осуществить направленный гидролиз имина **43aa** и получить с высоким выходом стабильный кетон **44aa**. Для селективного восстановительного расщепления связи  $N-O$  в бензизоксазоле **39aa** мы использовали хорошо зарекомендовавший себя метод – реакцию с гексакарбонилем молибдена  $Mo(CO)_6$  [137]. В этом случае произошел желаемый разрыв изоксазольного цикла, при этом полученная фенольная гидроксильная группа в результате реакции присоединялась по двойной связи  $C=C$  (внутримолекулярное присоединение по Михаэлю), что, после водной обработки, привело к производному 2,3-дигидрохромона **45aa** с выходом 61% (Схема 37).

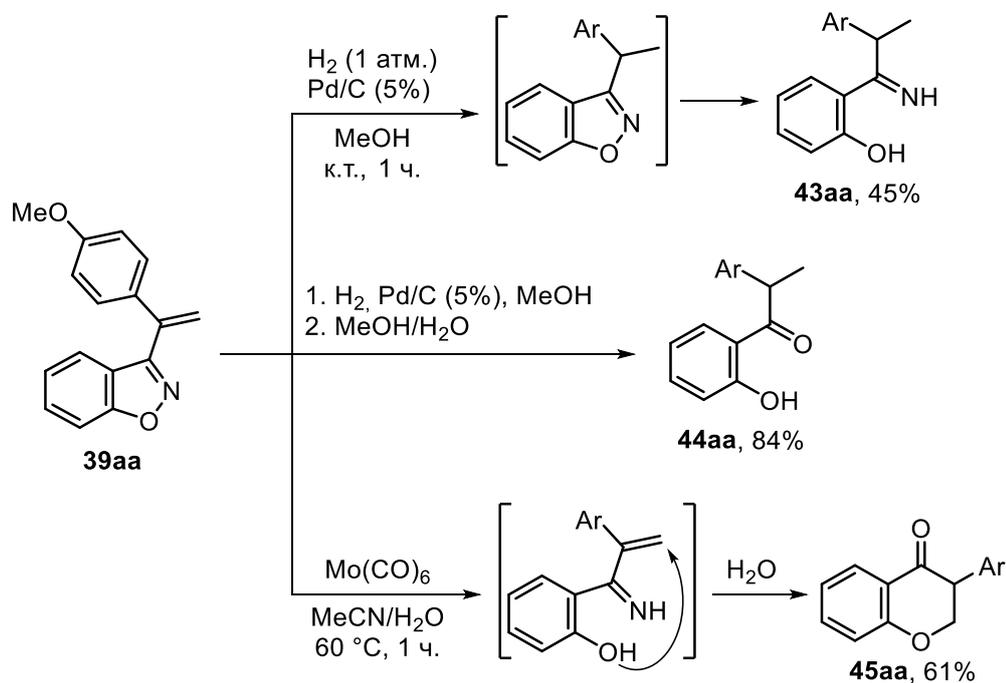
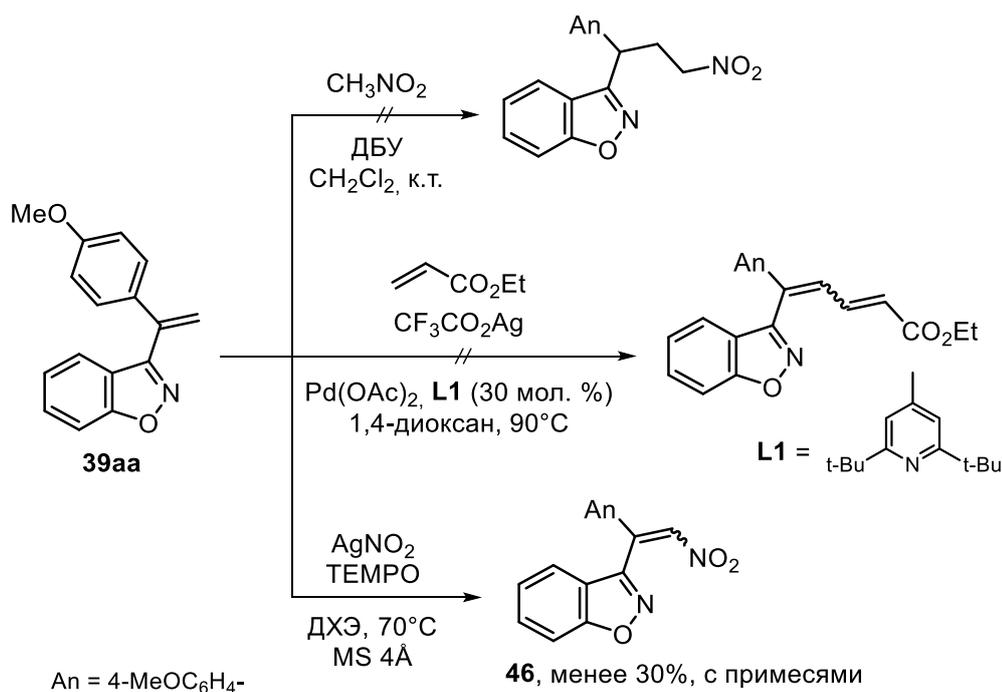


Схема 37. Восстановительные превращения винил-бензизоксазола **39aa**.

Другой важной функциональной группой в полученных бензизоксазолах **39** является терминальная двойная связь  $C=C$ , поэтому следующим нашим шагом стали попытки вовлечения её в различные трансформации. Для этого были выбраны

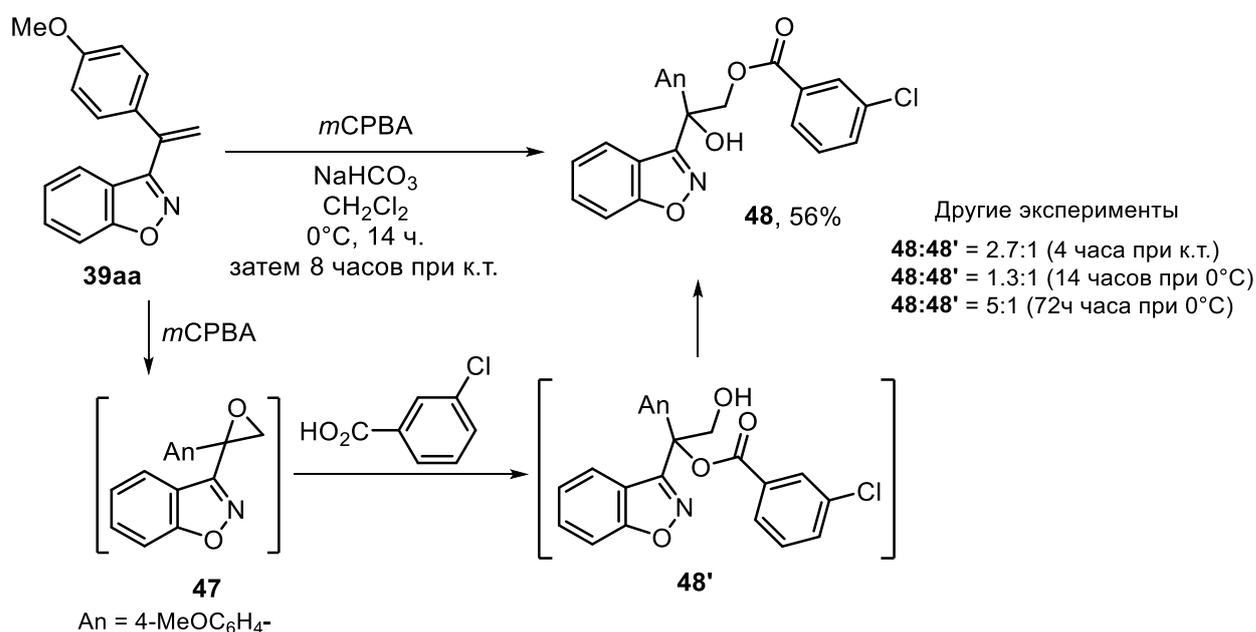
характерные для акцепторно-замещенных  $\pi$ -связей превращения. Сначала попробовали осуществить реакцию присоединения по Михаэлю нитрометана в присутствии ДБУ, однако исходный бензизоксазол **39aa** вовсе не вступал в это превращение (конверсия менее 5%), вероятно из-за того, что сопряжённая система 3-винил-бензизоксазола является недостаточно электроноакцепторной, чтобы присоединять нуклеофил (Схема 38). Также попробовали провести палладий катализируемое кросс-сочетание с этилакрилатом, однако этот эксперимент не дал желаемых результатов. Относительно удачной оказалась реакция радикального нитрования модельного соединения **39aa** в присутствии TEMPO и нитрита серебра (I), в результате чего наблюдалась полная конверсия исходного бензизоксазола и образование нитроалкена. Однако, после колоночной хроматографии удалось выделить целевой нитроалкен **46** с выходом менее 30%. При этом вещество содержало слишком большое количество примесей, что не позволило провести характеризацию полученного соединения.



**Схема 38.** Неудачные попытки трансформации  $C=C$  связи бензизоксазола **39aa**.

Более успешной оказалась попытка эпоксицирования бензизоксазола **39aa** с помощью *m*CPBA [227]. Интересно, что реакция привела не к ожидаемому эпоксиду, а эфиру диола **48** – продукту раскрытия промежуточного оксирана **47** *мета*-хлорбензойной кислотой (или ее анионом), образующейся из *m*CPBA после этапа окисления (Схема 39). С целью избежать раскрытия эпоксида, эксперимент повторили в несколько других условиях: уменьшали время реакции, проводили ее без перемешивания, не отогревали

реакционную смесь до комнатной температуры, а также поставили опыт без добавления гидрокарбоната натрия. Тем не менее, конечным продуктом реакции всегда оказывался продукт раскрытия – монозащищенный диол **48**. Несмотря на то, что целевой эпоксид выделить не удалось, эти эксперименты оказались весьма информативными с точки зрения механизма реакции. В результате удалось выяснить, что при раскрытии эпоксида **47** сначала происходит образование диола **48'** (раскрытие протекает с более стерически загруженной стороны по  $S_N1$  механизму), однако он оказывается неустойчив и претерпевает внутримолекулярную реакцию переэтерификации, давая более устойчивый изомер **48**. В ряде экспериментов удавалось выделить смесь соединений **48** и **48'** в различных соотношениях, причем наибольшие количества **48'** фиксировали при пониженной температуре (Схема 39). Однако, с течением времени (порядка 24 часов в растворе хлороформа) равновесие в этой смеси полностью смещалось в сторону третичного спирта **48**. Вероятно, это связано с большей стерической загруженностью продукта **48'**, в котором изоксазольный, метоксифенильный и бензоилокси-фрагменты расположены при одном атоме углерода.



**Схема 39.** Окисление бензизоксазола **39aa** с помощью *mCPBA*.

Последним, но, вероятно самым интересным из изученных превращений продукта **39aa** стало его взаимодействие с арином. Как упоминалось ранее, впервые этот процесс был замечен в качестве побочного при оптимизации условий реакции синтеза бензизоксазолов **39**. Действительно, литературные данные гласят, что наличие фрагмента стирола в молекуле **39aa** допускает последующее [4+2]-аннелирование с

деароматизацией [228,229]. При реакции бензизоксазола **39aa** с незамещенным предшественником арина **1a** первоначально образуется циклоаддукт **49**, а затем происходит миграция протона, в результате которой с хорошим выходом получается замещенный дигидрофенантрен **50** <sup>‡‡</sup>. Можно полагать, что в данном случае происходит не 1,7-сдвиг (который является антароповерхностным процессом, труднореализуемым в такой жёстко зафиксированной полициклической системе), а миграция протона при *C(4b)* (обладающего повышенной кислотностью из-за акцепторного эффекта бензизоксазольного кольца) под действием основания (фторид иона).

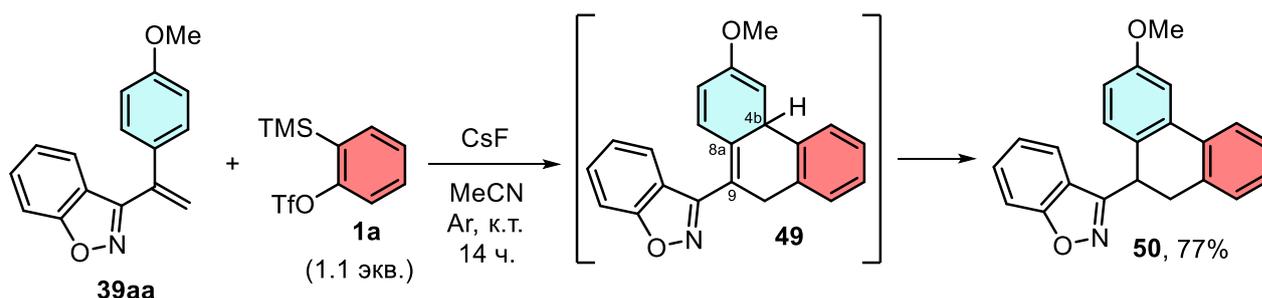


Схема 40. Взаимодействие стирольного фрагмента в **39aa** с арином.

Продукты строения **50** наблюдались во множестве экспериментов по получению бензизоксазолов **39** из различных 4-арилзамещенных субстратов **11** в следовых количествах (Схема 33). Именно поэтому использование большого избытка предшественника арина противопоказано при проведении реакции. Однако, эти побочные продукты всегда удавалось отделить либо с помощью колоночной хроматографии, либо посредством дальнейшей перекристаллизации.

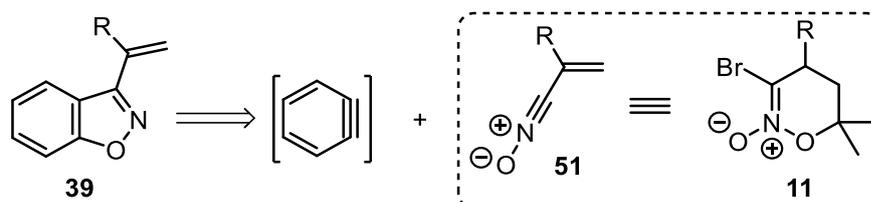
\*\*\*

Таким образом, реакция шестичленных нитронов, содержащих атом галогена в третьем положении цикла, не останавливалась на стадии образования соответствующих нитрозоацеталей с галогеном при узлом атоме углерода. Полученные циклоаддукты, как и следовало ожидать, оказались нестабильны, и уже в условиях реакции претерпевали элиминирование молекулы галогеноводорода, а образующийся интермедиат либо претерпевал фрагментацию с образованием 3-винил-бензизоксазолов (основной продукт), либо, подвергался 1,3-перегруппировке, давая сложную

<sup>‡‡</sup> В отличие от схожих литературных примеров, двойная связь *C(8a)=C(9)* в промежуточном циклоаддукте **49** не подвергается дальнейшей еновой реакции со второй молекулой арина.

полигетероциклическую систему – 1,2-оксаинобензофураны. Были выявлены ключевые структурные факторы, определяющие то или иное направленное реакции.

Как было показано в литературном обзоре, 1,2-бензизоксазолы являются достаточно востребованными веществами. В ходе этого исследования мы смогли синтезировать молекулы, содержащие винильный заместитель, который можно превратить в различные функциональные группы. При этом, полученные в ходе работы 3-винил-1,2-бензизоксазолы являются малоизученными и труднодоступными соединениями [107,132]. Напомним, что одним из методов синтеза бензизоксазолов является циклоприсоединение нитрилоксидов с аринами, потому, продукты **39** можно рассматривать как результат формального сочетания *in situ* генерированного арина с ненасыщенным нитрилоксидом (винилнитрилоксидом **51**, Схема 41). Однако, такие реагенты являются крайне труднодоступными, поскольку круг их предшественников сильно ограничен [230,231]. В то же время, 3-бромнитронаты **11** в исследуемой реакции можно формально рассматривать как эквивалент таких труднодоступных винилнитрилоксидов **51**.



**Схема 41.** Формальное использование оксазин-*N*-оксидов **11** как синтетического эквивалента винилнитрилоксидов.

### 3.6. Заключение

В рамках диссертационной работы изучено неизвестное ранее превращение, а именно взаимодействие циклических пяти- и шестичленных нитронатов (*N*-оксидов изоксазолинов и 1,2-оксазинов) с *in situ* генерируемыми аринами. В ходе исследования было показано, какое критическое влияние оказывает заместитель в 3-м положении исходных *N*-оксидов. В случае реакции аринов с 3-алкил- и 3-арилзамещенными субстратами образуются устойчивые циклоаддукты – трициклические бензаннелированные нитрозоацетали (аннелированные бензизоксазолины). Используя разработанную последовательность превращений нитроалкен→нитронат→циклоаддукт, можно за три стадии, исходя из простых молекул, не содержащих стереоцентров, получать стереохимически сложные системы, содержащие до четырёх стереоцентров.

Важно, что реакция циклоприсоединения оказалась достаточно диастереоселективной, позволяя, в зависимости от строения исходного субстрата, целенаправленно получать циклоаддукты с необходимым относительным расположением заместителей. Полученные циклоаддукты успешно восстановили до стереохимически сложных аминодиолов, а также провели кислотное расщепление синтезированных нитрозоацеталей, которое позволило нам получить неизвестную ранее гетероциклическую систему – бензизоксазолиноазепин.

При переходе к субстратам, содержащим атом водорода в 3-м положении, вместо ожидаемых циклоаддуктов реакция с аринами давала 3-арил-1,2-оксазины, что можно рассматривать как результат формального арилирования-дезоксигенирования исходных оксазин-*N*-оксидов. В нескольких экспериментах удалось выделить стабильные циклоаддукты, а также получить 3-алкилбензизоксазолы – продукты раскрытия промежуточного циклоаддукта по *N*-*O* связи шестичленного (1,2-оксазинового) цикла. Полученные данные позволили предложить объяснение нестабильности циклоаддуктов с атомом водорода в узловом положении, а также селективности стадии их расщепления.

Заключительной стадией исследования стало изучение реакции взаимодействия аринов с 3-галогенированными шестичленными циклическими нитронатами. В этом случае также не удалось выделить соответствующий циклоаддукт с атомом галогена в узловом положении, поскольку в условиях реакции он самопроизвольно претерпевал элиминирование молекулы галогенводорода и последующую фрагментацию, давая труднодоступные 3-винил-1,2-бензизоксазолы. В качестве побочного продукта были выделены оксазинобензофураны – продукты 1,3-перегруппировки промежуточного бис(окси)енамина. Эти наблюдения позволили нам с высокой уверенностью предложить механизм реакции, а также объяснить, как строение субстрата будет влиять на её путь. Для полученных винилбензизоксазолов мы продемонстрировали несколько интересных превращений, в частности, показали возможность второй реакции циклоприсоединения с арином по стирольному фрагменту.

Таким образом, применяя разработанную методологию нитронат-аринового циклоприсоединения, можно получать широкий круг азот-кислородных гетероциклов, а используя дальнейшие несложные трансформации - синтезировать такие азотсодержащие молекулы, как 3-замещенные 1,2-оксазины и бензизоксазолы,

полифункционализированные аминспирты, оксазинобензофураны, аннелированные азепины, и др.

## 4. Экспериментальная часть

Все реакции проводились в высушенной в печи (150 °С) стеклянной посуде. Большинство химикатов были приобретены из коммерческих источников и использовались в том виде, в котором были получены. Петролейный эфир (ПЭ), этилацетат (ЭА) и метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) перегонялись без осушающих агентов. CH<sub>3</sub>CN и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> были перегнаны над CaH<sub>2</sub> перед использованием. Триэтиламин, ДБУ и ДМФА были перегнаны под вакуумом над CaH<sub>2</sub>. Визуализация пластинок ТСХ осуществляли с помощью УФ лампы (254 нм) и/или системы анисовый альдегид/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH и/или системы нингидрин/EtOH, либо системы I<sub>2</sub>/силикагель. Колоночная хроматография проводилась на силикагеле (0,04–0,063 мм, 60 Å). Спектры ЯМР регистрировались при 300 К на спектрометрах Bruker AM300, Fourier 300HD и Avance NEO на следующих частотах спектрометра: 300 МГц (<sup>1</sup>H ЯМР), 75 МГц (<sup>13</sup>C ЯМР), 282 МГц (<sup>19</sup>F ЯМР). Мультиплетность обозначается как с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), п (пентет), м (мультиплет), уш (уширенный), каж. (кажущийся). Отнесение производилось с использованием спектров 2D ЯМР для выбранных продуктов. Для других продуктов сигналы соотносились по аналогии. Масс-спектры высокого разрешения были получены на спектрометре Bruker micrOTOF с использованием ионизации электрораспылением (ESI). ГХ-МС выполнялась на Chromatec 5000 с колонкой Agilent DB-1MS 122-0132. Температуры плавления определялись на приборе (столике) Кофлера под микроскопом и не корректировались.

### 4.1. Синтез исходных соединений

#### Синтез предшественников аринов.

Все предшественники аринов для данной работы использовались коммерческие, за исключением карбоксиметил замещенного **1ж**, который был синтезирован по литературной методике [232].

#### 4.1.1. Синтез α-алкильных и α-незамещенных нитроалкенов

Общая процедура (ОП-1) синтеза нитроалкенов **3**

К раствору альдегида **1** в нитроэтаноле (0.32M) добавили ацетат аммония (1.3 экв.) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охладили до к.т. и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт **3** выделяли путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле.

Общая процедура (ОП-2) синтеза нитроалкенов **3**

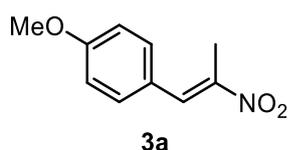
Смесь альдегида **1** (50 ммоль), нитроалкана (1.4 экв.) и *N,N*-диметилэтилендиамина (0.05 экв.) в 10 мл толуола кипятили с насадкой Дина-Старка до тех пор, пока не будет собрано необходимое количество воды. После этого реакционную смесь охладили, сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизацией из этанола.

#### Общая процедура (ОП-3) синтеза нитроалкенов **4**

К раствору альдегида **1** в уксусной кислоте (1.43M) добавили нитрометан (1.2 экв.) и ацетат аммония (0.6 экв.) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем реакционную смесь и вылили в ледяную воду. Полученные кристаллы отфильтровали на фильтре Шотта и сушили на вакууме масляного насоса.

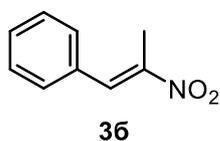
#### Общая процедура (ОП-4) синтеза бромнитроалкенов **7**

К раствору нитроалкена **4** (1 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (1,16 мл/1 ммоль нитроалкена) при перемешивании при комнатной температуре добавили  $\text{Br}_2$  (1.1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2.5–5 часов. Затем реакционную смесь охладили до  $0^\circ\text{C}$  (баня со льдом) и по каплям добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 экв.). Смесь выдерживали при этой температуре в течение 30 минут и вылили в ЭА/ $\text{H}_2\text{O}$  (50/40 мл). Органический слой промыли  $\text{H}_2\text{O}$ , нас. р-ром  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделили перекристаллизацией из этанола.



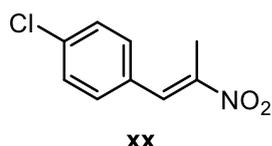
#### (E)-1-метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (**3a**)

Нитроалкен **3a** был синтезирован в соответствии с ОП-2. Выход 80%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



#### (E)-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (**3b**)

Нитроалкен **3b** был синтезирован в соответствии с ОП-1. Выход 83%. ЯМР данные совпадают с литературными [234].



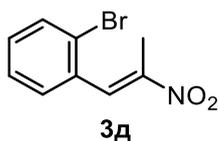
#### (E)-1-хлор-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (**3v**)

Нитроалкен **xx** был синтезирован в соответствии с ОП-1. Выход 80%. ЯМР данные совпадают с литературными [235].



#### (E)-1-фтор-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (**3г**)

Нитроалкен **3г** был синтезирован в соответствии с ОП-1. Выход 80%. ЯМР данные совпадают с литературными [235]



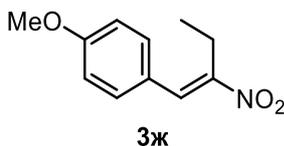
**(E)-1-бром-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (3д)**

Нитроалкен **3д** был синтезирован в соответствии с **ОП-1**. Выход 70%. ЯМР данные совпадают с литературными [235].



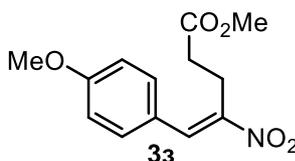
**(E)-1-хлор-2-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (3е)**

Нитроалкен **3е** был синтезирован в соответствии с **ОП-2**. Выход 70%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



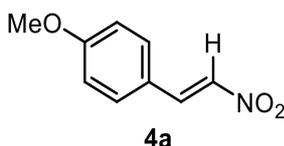
**(E)-1-метокси-4-(2-нитробут-1-ен-1-ил)бензол (3ж)**

Нитроалкен **3ж** был синтезирован в соответствии с **ОП-2**. Выход 75%. ЯМР данные совпадают с литературными [233,236].



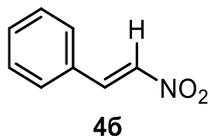
**Метил (E)-5-(4-метоксифенил)-4-нитропент-4-еноат (3з)**

Нитроалкен **3з** был синтезирован в соответствии с **ОП-2**. Выход 55%. ЯМР данные совпадают с литературными [237].



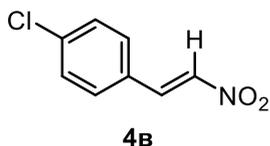
**(E)-1-метокси-4-(2-нитровинил)бензол (4а)**

Нитроалкен **4а** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 85%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



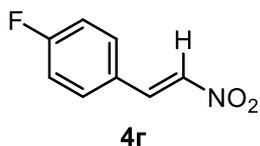
**(E)-(2-нитровинил)бензол (4б)**

Нитроалкен **4б** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 80%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



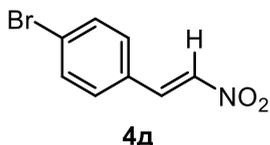
**(E)-1-хлор-4-(2-нитровинил)бензол (4в)**

Нитроалкен **4в** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 77%. ЯМР данные совпадают с литературными [238].



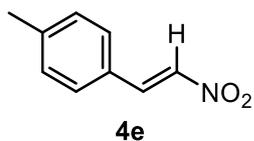
**(E)-1-фтор-4-(2-нитровинил)бензол (4г)**

Нитроалкен **4г** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 53%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



**(E)-1-бром-4-(2-нитровинил)бензол (4д)**

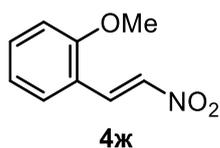
Нитроалкен **4д** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 70%. ЯМР данные совпадают с литературными [239].



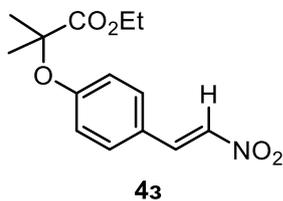
**(E)-1-метил-4-(2-нитровинил)бензол (4е)**

Нитроалкен **4е** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**. Выход 70%. ЯМР данные совпадают с литературными [239].

**(E)-1-метокси-2-(2-нитровинил)бензол (4ж)**

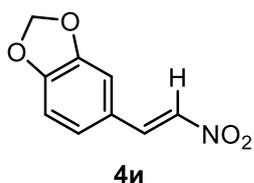


Нитроалкен **4ж** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 71%. ЯМР данные совпадают с литературными [239]



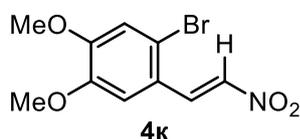
**этил (E)-2-метил-2-(4-(2-нитровинил)фенокси)-пропаноат (4з)**

Нитроалкен **4з** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 72%. ЯМР данные совпадают с литературными [203].



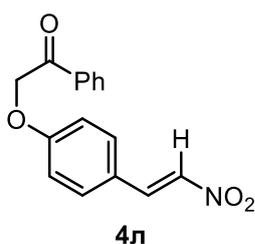
**(E)-5-(2-нитровинил)бензо[d][1,3]диоксолан (4и)**

Нитроалкен **4и** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 60%. ЯМР данные совпадают с литературными [233].



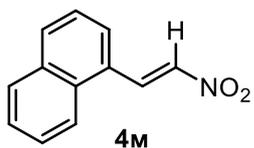
**(E)-1-бром-4,5-диметокси-2-(2-нитровинил)бензол (4к)**

Нитроалкен **4к** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 70%. ЯМР данные совпадают с литературными [203]



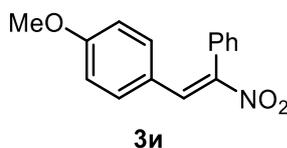
**(E)-2-(4-(2-нитровинил)фенокси)-1-фенилэтан-1-он (4л)**

Нитроалкен **4л** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 37%. ЯМР данные совпадают с литературными [198].



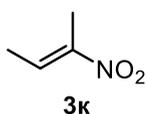
**(E)-1-(2-нитровинил)нафталин (4м)**

Нитроалкен **4м** был синтезирован в соответствии с **ОП-3**.  
Выход 77%. ЯМР данные совпадают с литературными [239].



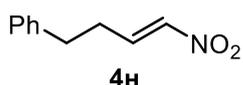
**(E)-1-метокси-4-(2-нитро-2-фенилвинил)бензол (3и)**

Нитроалкен **3и** был синтезирован по литературной методике [199]. Выход 74%.



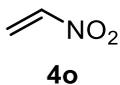
**(E)-2-нитробут-2-ен (3к)**

Нитроалкен **3к** был синтезирован по литературной методике [240]. Выход 78%.



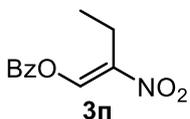
### (E)-(4-нитробут-3-ен-1-ил)бензол (4н)

Нитроалкен **4н** был синтезирован по литературной методике [241]. Выход 65%.



### Нитроэтилен (4о)

Нитроалкен **4о** был синтезирован по литературной методике [242]. Выход 29%.



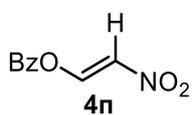
### (E)-2-нитробут-1-ен-1-ил бензоат (3п)

**Шаг 1:** К раствору 1-нитропропана (2.2 мл, 2.3 г, 30 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) по каплям добавляли DBU (4.4 мл, 4.5 г, 32 ммоль, 1.05 экв.) при  $-15^\circ\text{C}$  при перемешивании. Через 20 мин добавили  $\text{TMSCl}$  (4.2 мл, 3.6 г, 33 ммоль, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем убрали охлаждающую баню. Через 40 мин охладили реакционную смесь до  $-78^\circ\text{C}$ , по каплям добавили диметилацеталь диметилформамида (DMFDMA) (4.4 мл, 3.9 г, 33 ммоль, 1,1 экв.), затем добавили  $\text{MeOH}$  (60 мкл, 48 мг, 1.5 ммоль, 0.05 экв.). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, выдерживали в течение ночи и затем упарили. К остатку добавили  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл), что привело к выпадению осадка. Смесь энергично перемешивали в течение 30 минут, затем декантировали органический слой. Эту процедуру повторили 5 раз со свежими порциями  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 100 мл). Объединенный эфирный экстракт упарили, получив 3.4 г (79%) *N,N*-диметил-2-нитробут-1-ен-1-амина **3п'** в виде темно-оранжевого масла, которое затвердевает при хранении в морозильнике. ЯМР соответствует литературным данным [243].

**Шаг 2:** К раствору  $\text{KOH}$  (108 мг, 1.93 ммоль, 1.1 экв.) в метаноле (1.41 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавили полученный ранее *N,N*-диметил-2-нитробут-1-ен-1-амин **3п'** (252 мг, 1.75 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при  $0^\circ\text{C}$ , а затем сконцентрировали при пониженном давлении. К красно-оранжевому осадку добавили  $\text{MeCN}$  (0.5 мл). Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а осадок высушили в вакууме. Затем добавили  $\text{MeCN}$  (1.75 мл). Полученную суспензию охладили до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям при перемешивании добавили бензоилхлорид (271 мг, 223 мкл, 1.93 ммоль, 1.1 экв.). Реакционную смесь выдерживали при  $0^\circ\text{C}$  при интенсивном перемешивании в течение 8 часов, а затем оставили на ночь в холодильнике. Полученную смесь вылили в смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 мл); объединенные органические слои промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), нас. р-ром  $\text{NaCl}$  (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 100:0, затем 40:1, затем 30:1), получив 287 мг (74%) целевого нитроалкена **3п** в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0.80$  (ПЭ/ЭА, 10:1, нингидрин). Т.пл. =  $79-81^\circ\text{C}$  (ПЭ/ЭА, 5:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.26 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.84 (кв,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.57 (каж т,  $J = 7.7$  Гц, 2H,

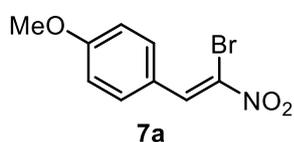
CH<sub>Bz</sub>), 7.72 (тт,  $J = 7.4, 1.3$  Гц, 1H, CH<sub>Bz</sub>), 8.14 (кажд,  $J = 7.1$  Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 12.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 127.2 (C<sub>Bz</sub>), 129.0 (CH<sub>Bz</sub>), 130.4 (CH<sub>Bz</sub>), 135.0 (CH<sub>Bz</sub>), 142.8 (=CH-O), 143.3 (C-NO<sub>2</sub>), 161.8 (C=O). Элементный анализ: рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33. Найдено: C, 59.84; H, 5.00; N, 6.33.

#### (E)-2-нитровинилбензоат (4п)



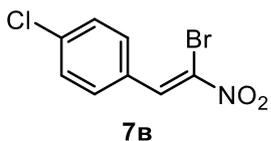
Нитроалкен **4п** синтезировали из нитроенамина – (E)-4-(2-нитровинил)морфолина **4п'** [200], аналогично синтезу соединения **3п** (см. Шаг 2 синтеза **3п**). Выход 85%. ЯМР данные совпадают с литературными [213].

### 4.1.2. Синтез α-галогенированных нитроалкенов



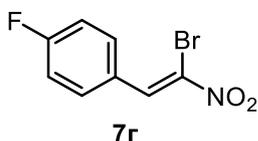
#### (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метоксибензол (7а)

Нитроалкен **7а** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 91%. ЯМР данные совпадают с литературными [201].



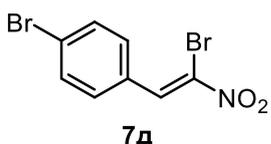
#### (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-хлорбензол (7в)

Нитроалкен **7в** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 77%. ЯМР данные совпадают с литературными [202].



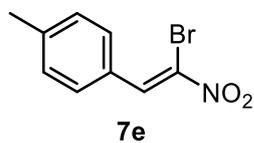
#### (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-фторбензол (7г)

Нитроалкен **7г** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 92%. ЯМР данные совпадают с литературными [244].



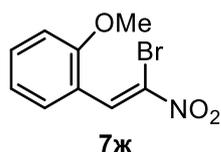
#### (Z)-1-бром-4-(2-бром-2-нитровинил)бензол (7д)

Нитроалкен **7д** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 74%. ЯМР данные совпадают с литературными [202].



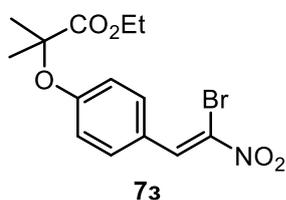
#### (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метилбензол (7е)

Нитроалкен **7е** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 68%. ЯМР данные совпадают с литературными [244].



#### (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-2-метоксибензол (7ж)

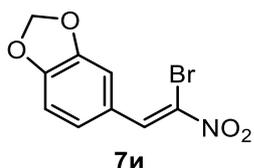
Нитроалкен **7ж** был синтезирован в соответствии с ОП-4. Выход 68%. ЯМР данные совпадают с литературными [239].



#### этил (Z)-2-(4-(2-бром-2-нитровинил)фенокси)-2-метилпропаноат (7з)

Нитроалкен **7з** был синтезирован в соответствии с ОП-4 из 250 мг нитроалкена **3з**, однако продукт выделяли колоночной хромато-

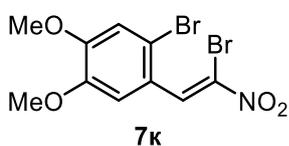
графией на силикагеле (элюент ПЭ/ЕА, 20:1).  $R_f = 0.49$  (ПЭ/ЕА, 5:1, УФ, анисовый альдегид). Получено 266 мг желтого масла. Выход 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.69 (с, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 4.26 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.91 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.88 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.63 (с, 1H, =CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 14.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 61.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 79.5 ( $\text{Me}_2\text{C}-\text{O}$ ), 118.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.0 (C), 125.8 (C), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.1 (=CH), 159.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 173.5 ( $\text{CO}_2$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_5+\text{H}^+]$ : 358.0285, найдено: 358.0282.



**(Z)-5-(2-бром-2-нитровинил)бензо[d][1,3]диоксолан (7и)**

Нитроалкен 7и был синтезирован в соответствии с ОП-4.

Выход 42%. ЯМР данные совпадают с литературными [202].



**(Z)-1-бром-2-(2-бром-2-нитровинил)-4,5-диметоксибензол (7к)**

Нитроалкен 7к был синтезирован в соответствии с ОП-4.

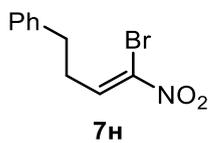
Выход 99%. ЯМР данные совпадают с литературными [245].



**(Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)нафталин (7м)**

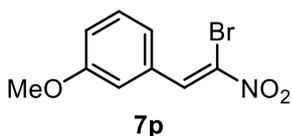
Нитроалкен 7м был синтезирован в соответствии с ОП-4.

Выход 99%. ЯМР данные совпадают с литературными [246].



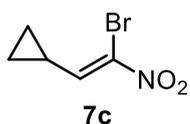
**(Z)-(4-бром-4-нитробут-3-ен-1-ил)бензол (7н)**

Нитроалкен 7н был синтезирован по литературной методике [202]. Выход 36%.



**(Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-3-метоксибензол (7р)**

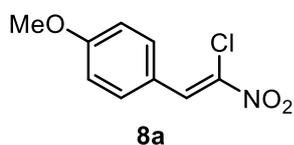
Смесь  $\text{BrCH}_2\text{NO}_2$  (50 мкл, 100 мг, 0.71 ммоль, 1.0 экв.), 3-метоксибензальдегида (124 мкл, 139 мг, 1.02 ммоль, 1.43 экв.) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (19 мг, 0.25 ммоль, 0.35 экв.) в  $\text{AcOH}$  (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры вылили в смесь ЭА (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл). Органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл),  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл), нас. р-ром  $\text{NaCl}$  (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 50:1), получив 50 мг (27%) целевого нитроалкена в виде желтого твердого вещества.  $R_f = 0.75$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). ЯМР данные совпадают с литературными [246].



**(Z)**-2-бром-2-нитровинилциклопропан (**7c**)

**1 стадия.** Бромнитрометан (300 мг, 150 мкл, 2,14 ммоль, 1,5 экв.) растворили в смеси ТГФ/*t*BuOH (0.72 мл/0.72 мл). Раствор охладили до 0°C (ледяная баня), а затем последовательно добавили *t*BuOK (16 мг, 0.14 ммоль, 0.1 экв.) и циклопропанкарбальдегид (100 мг, 1.3 ммоль, 1 экв.). Реакцию оставили нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и вылили в смесь ЭА (15 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали ЭА (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промыли нас. р-ром NaCl (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и осторожно концентрировали при пониженном давлении (37 °С, 150 мбар). Получили 200 мг (67%) 2-бром-1-циклопропил-2-нитроэтан-1-ола **5c**, который использовали без дальнейшей очистки.

**2 стадия.** К холодному раствору (0°C) 2-бром-1-циклопропил-2-нитроэтан-1-ола **5c** (200 мг, 0.95 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 мл) добавили MsCl (100 мкл, 164 мг, 1.43 ммоль, 1.5 экв.). Перемешивали 20 минут, затем добавляли по каплям свежеперегнаный Et<sub>3</sub>N (330 мкл, 241 мг, 2.38 ммоль, 2.5 экв.) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 60 мин, затем выдержали в холодильнике (0°C) в течение ночи и вылили в смесь Et<sub>2</sub>O (50 мл) и водного раствора NaHSO<sub>4</sub> (0.5 М, 50 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (50 мл). Объединенные органические слои промыли нас. р-ром NaCl (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и осторожно концентрировали при пониженном давлении (37 °С, 150 мбар). Полученное масло подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1), получив 138 мг (75%) целевого нитроалкена в виде желтого масла. R<sub>f</sub> = 0,75 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.92-0.98 (м, 2H), 1.24-1.30 (м, 2H), 1.85 (дтт, *J* = 10.6, 7.9, 4.5 Гц, 1H, CH), 7.15 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H, =CH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HMBSC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 10.2 (CH<sub>2</sub>), 14.7 (CH), 128.1 (Br-C-NO<sub>2</sub>), 147.2 (=CH). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>+Na<sup>+</sup>]: 213.9474, найдено: 213.9478.



**(Z)**-1-(2-хлор-2-нитровинил)-4-метоксибензол (**8a**)

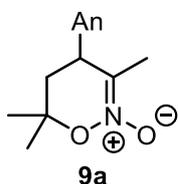
Нитроалкен **8a** был синтезирован по литературной методике [203]. Выход 96%.

## 4.2. Синтез циклических нитронатов

### 4.2.1. Синтез шестичленных нитронатов

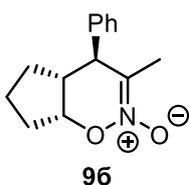
Общая процедура (**ОП-5**) синтеза 3-алкил-оксазин-*N*-оксидов **9**

SnCl<sub>4</sub> (1.1-1.2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соответствующего нитроалкена в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл/1 ммоль нитроалкена) при -78°C в атмосфере аргона. Затем добавляли соответствующий алкен (либо в чистом виде, либо в виде раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5-5 экв.)). Реакционную смесь перемешивали в течение 15-60 мин, а затем выливали в смесь этилацетат (150 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (нас. р-р, 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (нас. р-р, 50 мл), H<sub>2</sub>O (100 мл), нас. р-ром NaCl (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Целевые оксазин-*N*-оксиды выделяли либо перекристаллизацией, либо колоночной хроматографией.



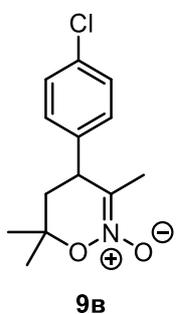
**4-(4-метоксифенил)-3,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-*N*-оксид (9а)**

Нитронат **9а** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 94%.



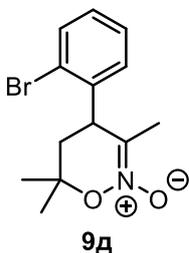
**(4S\*,4aR\*,7aR\*)-3-метил-4-фенил-4,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[е][1,2]оксазин-*N*-оксид (9б)**

Нитронат **9б** был синтезирован по литературной методике [248]. Выход 75%.



**4-(4-хлорфенил)-3,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-*N*-оксид (9в)**

Нитронат **9в** был синтезирован по литературной методике [249]. Выход 59%.

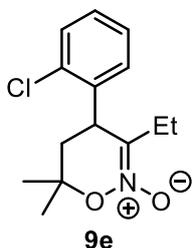


**4-(2-бромфенил)-3,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-*N*-оксид (9д)**

Получено в соответствии с **ОП-5** из (Е)-1-бром-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензола **3д** (500 мг, 2.1 ммоль) и 2-метилпропена (1.9 мл 5.5 М раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.58 г, 10.5 ммоль) с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Время реакции – 15 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА,

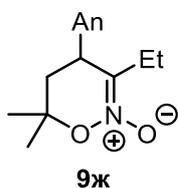
2:1, затем 1:1, затем ЭА) дала масло, которое затвердело при добавлении ПЭ. Получили 345 мг (56%) целевого нитроната в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.26 (ПЭ/ЭА, 1:2, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 99-101 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.42 (с, 3H, Me(6)), 1.49 (с, 3H, Me(6)), 1.84 (дд, перекрывается, J = 13.7, 11.1 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 1.89 (д, J = 1.5 Гц, 3H, Me(3)), 2.22 (дд, J = 13.7, 7.9 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 4.26 (ддкв, J = 11.1, 7.9, 1.3 Гц, 1H, CH(4)), 7.13-7.18 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.33 (каж. тд, J = 7.5, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>),

7.56-7.59 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 17.3 (Me(3)), 22.0 (Me(6)), 27.8 (Me(6)), 39.4 (CH<sub>2</sub>(5)), 42.6 (CH(4)), 81.4 (C(6)), 121.2 (C(3)=N), 123.7 (C<sub>Ar</sub>-Br), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (CH<sub>Ar</sub>), 133.4 (CH<sub>Ar</sub>), 139.4 (C<sub>Ar</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 298.0437, найдено: 298.0445.



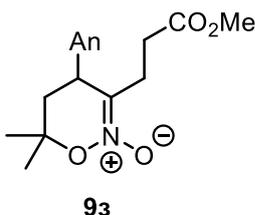
**4-(2-хлорфенил)-3-этил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2-оксид (9е)**

Нитронат **9е** был синтезирован по литературной методике [249]. Выход 48%.



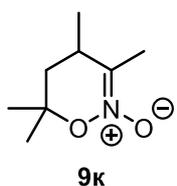
**3-этил-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (9ж)**

Нитронат **9ж** был синтезирован по литературной методике [237]. Выход 80%.



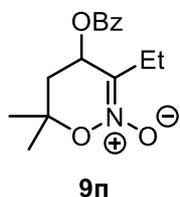
**3-(3-метокси-3-оксипропил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (9з)**

Получено в соответствии с **ОП-5** из метил (Е)-5-(4-метоксифенил)-4-нитропент-4-еноата **3з** (1.33 г, 5 ммоль) и 2-метилпропена (1.4 г, 25 ммоль) с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Время реакции – 30 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 1:1) дала 1.46 г (91%) целевого нитроната **9з** в виде бледно-желтого масла. R<sub>f</sub> = 0.28 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.39 (с, 3H, Me(6)), 1.42 (с, 3H, Me(6)), 1.94 (дд,  $J = 14.0, 11.2$  Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.10 (дд,  $J = 14.0, 7.8$  Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 2.21-2.38 (м, 2H), 2.48-2.58 (м, 1H), и 2.94-3.06 (м, 1H) (2 × CH<sub>2</sub>), 3.63 (с, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.91 (дд,  $J = 11.2, 7.8$  Гц, 1H, CH(4)), 6.87 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.13 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 21.8 (Me(6)), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (Me(6)), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH(4)), 51.7 (CO<sub>2</sub>Me), 55.3 (OMe), 81.5 (C(6)), 114.6 (CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (C(3)=N), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 159.1 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 173.5 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>]: 322.1649, найдено: 322.1653.



**3,4,6,6-тетраметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (9к)**

Получено в соответствии с **ОП-5** из (E)-2-нитробут-2-ена **3к** (500 мг, 5 ммоль) и 2-метилпропена (1.4 г, 25 ммоль) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>. Время реакции – 60 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 2:1, затем 1:1) дала 405 мг (52%) нитроната **9к** в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.18 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 61-63 °С. ЯМР данные совпадают с литературными [248].



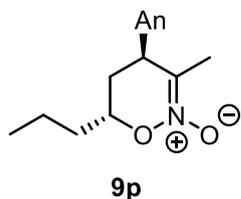
**4-(бензоилокси)-3-этил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (9п)**

Получено в соответствии с **ОП-5** из (E)-2-нитробут-1-ен-1-ил бензоата **3п** (622 мг, 3 ммоль) и 2-метилпропена (0.84 г, 15 ммоль) с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Время реакции – 30 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 3:1, затем 2:1) дала 462 мг (56%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.33 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 86-88 °С (ПЭ/ЭА, 10:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.18 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (с, 3H, Me(6)), 1.54 (с, 3H, Me(6)), 2.08 (дд, J = 14.7, 4.0 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.34 (дд, J = 14.7, 6.7 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 2.50 (кв, J = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.87 (дд, J = 6.7, 4.0 Гц, 1H, CH(4)), 7.48 (каж. т, J = 7.6 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>), 7.61 (т, J = 7.5 Гц, 1H, CH<sub>Bz</sub>), 8.02 (д, J = 7.3 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>).

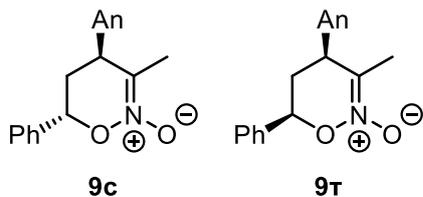
<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 8.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.6 (Me(6)), 26.1 (Me(6)), 37.5 (CH<sub>2</sub>(5)), 65.6 (CH(4)), 80.7 (C(6)), 121.8 (C(3)=N), 128.7 (CH<sub>Bz</sub>), 129.1 (C<sub>Bz</sub>), 129.7 (CH<sub>Bz</sub>), 133.7 (CH<sub>Bz</sub>), 165.5 (C=O).

HRMS (ESI): m/z рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 278.1387, найдено: 278.1389.



**(4S\*,6R\*)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-6-пропил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (9р)**

Получено в соответствии с **ОП-5** из (E)-1-метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензола **3а** (580 мг, 3 ммоль) и 1-пентена (0.42 мл, 0.27 г, 4.5 ммоль) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>. Время реакции – 30 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1, затем 1:1) дала 626 мг (74%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.55 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 75-76 °С (ПЭ/ЭА, 5:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.87 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31-1.54 (м, 3H) и 1.61-1.75 (м, 1H) (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84 (каж. дт, J = 13.7, 2.2 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 1.96 (с, 3H, Me(3)), 2.10 (ддд, J = 13.7, 10.7, 7.0 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 3.74 (каж. д, J = 6.6 Гц, 1H, CH(4)), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.35-4.44 (м, 1H, CH(6)-O), 6.89 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.09 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (Me(3)), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH(4)), 55.3 (OMe), 77.2 (CH(6)), 114.5 (CH<sub>Ar</sub>), 121.2 (C(3)=N), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (C<sub>Ar</sub>), 158.9 (C<sub>Ar</sub>-O). HRMS (ESI): m/z рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 264.1594, найдено: 264.1596.

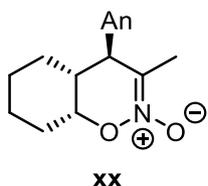


**4-(4-метоксифенил)-3-метил-6-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксиды**  
**(4S\*,6R\*)-(9c)** (4,6-*цис*-изомер) и  
**(4S\*,6S\*)-(9т)** (*транс*-изомер)

Получено в соответствии с **ОП-5** из (E)-1-метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензола **3a** (1.8 г, 9.3 ммоль) и стирола (2.1 мл, 1.9 г, 19 ммоль) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>, за исключением того, что стирол добавляли при 94°C, а затем температуру повышали до -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 2:1, затем 1:1, затем 1:2) дала 1.20 г (43%) *транс*-изомера **9c** в виде бледно-желтого твердого вещества, 507 мг (18%) смеси **9c/9т** (соотношение 1:1) в виде бледно-желтого твердого вещества и 356 мг (13%) *цис*-изомера **9т** в виде белого твердого вещества. ЯМР данные совпадают с литературными [250].

**(4S\*,6R\*)-9т** (*цис*-) R<sub>f</sub> = 0.38 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид).

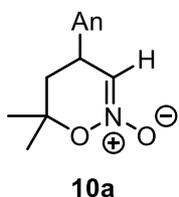
**(4S\*,6S\*)-9c** (*транс*-) R<sub>f</sub> = 0.48 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид).



**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-4-(4-Метоксифенил)-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-бензо[e][1,2]оксазин-N-оксид (9y)**

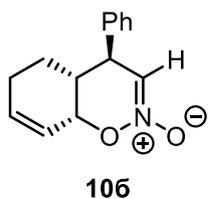
Нитронат **9y** был синтезирован по литературной методике [251].  
Выход 53%.

Синтез шестичленных нитронатов **10** с атомом водорода в 3-м положении



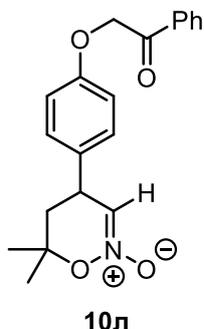
**4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10a)**

Нитронат **10a** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 94%.



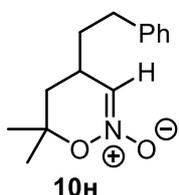
**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-4-фенил-4a,5,6,8a-тетрагидро-4H-бензо[e][1,2]оксазин-N-оксид (10б)**

Нитронат **10б** был синтезирован по литературной методике [222]. Выход *транс*-изомера **10б** (4S\*,4aR\*,8aR\*) – 20%. Стереохимия полученного нитроната однозначно установлена данными РСА для его циклоаддукта с арином (соединение **30ба**). Дополнительно было выделено 51% *цис*-изомера нитроната **10б'** (4S\*,4aS\*,8aS\*).



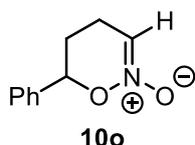
**6,6-Диметил-4-(4-(2-оксо-2-фенилэтокси)фенил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10л)**

Нитронат **10л** был синтезирован по литературной методике [198]. Выход 25%.



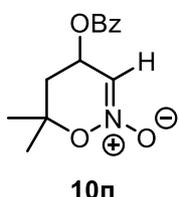
**6,6-Диметил-4-фенетил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10н)**

Нитронат **10н** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 64%.



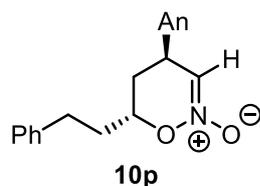
**6-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10о)**

Нитронат **10о** был синтезирован по литературной методике [198]. Выход 57%.



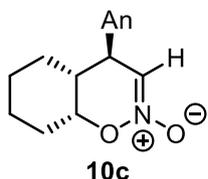
**4-(Бензоилокси)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10п)**

Нитронат **10п** был синтезирован по литературной методике [252]. Выход 61%.



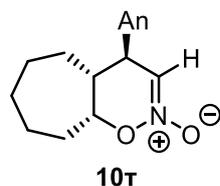
**(4S\*,6R\*)-4-(4-Метоксифенил)-6-фенетил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10р)**

Нитронат **10р** был синтезирован по литературной методике [198]. Выход 39%.



**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-4-(4-метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-бензо[e][1,2]оксазин-N-оксид (10с)**

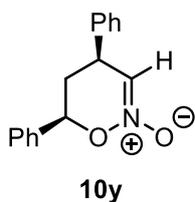
Нитронат **10с** был синтезирован по литературной методике [253]. Выход 74%.



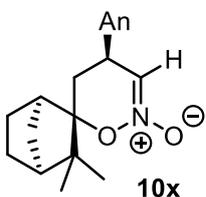
**(4S\*,4aR\*,9aR\*)-4-(4-метоксифенил)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагидроциклогепта[e][1,2]оксазин-N-оксид (10т)**

Нитронат **10т** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 75%.

**(4S\*,6R\*)-4,6-дифенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксид (10у)**



Нитронат **10y** был синтезирован по литературной методике [254]. Выход *цис*-изомера (4S\*,6R\*) – 34%. Дополнительно было выделено 43% *транс*-изомера нитроната ((4S\*,6S\*)-**10ф**).



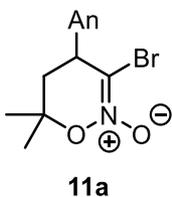
**(1R,2S,4S,4'S)-4'-(4-Метоксифенил)-3,3-диметил-4',5'-дигидро-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2]оксазин]-N-оксид (10x)**

Нитронат **10x** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 68%. ЯМР данные совпадают с литературными [221].

### Синтез 3-галоген-оксазин-N-оксидов **11,12**

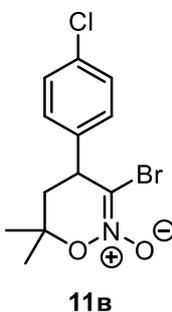
#### Общая процедура (ОП-6) синтеза 3-галоген-оксазин-N-оксидов **11,12**

SnCl<sub>4</sub> (1.1-1.2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соответствующего галогеннитроалкена в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.066-0.1M) при -78°C (если не указано иное) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли соответствующий алкен (2-30 экв.) и перемешивали в течение 15 мин – 72 ч, а затем выливали в смесь этилацетат (150 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (нас. р-р, 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (нас. р-р, 50 мл), H<sub>2</sub>O (100 мл), нас. р-ром NaCl (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Целевые 3-галоген-оксазин-N-оксиды выделяли либо перекристаллизацией, либо колоночной хроматографией.



**3-Бром-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (11a)**

Нитронат **11a** был синтезирован по литературной методике [247]. Выход 68%. ЯМР данные совпадают с литературными [221].

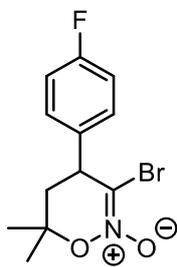


**3-Бром-4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-N-оксид (11b)**

Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-хлорбензола **7в** (228 мг, 0.867 ммоль) и 2-метилпропена (244 мг, 4.3 ммоль, 5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.2 мл) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике (-30°C) в течение ночи. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 1:1) дала 100 мг (56%)

целевого соединения в виде белого твердого вещества и 112 мг (49%) исходного бромнитроалкена. R<sub>f</sub> = 0.30 (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 129-131 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: м.д.: 1.45 (с, 3H, Me(6)), 1.54 (с, 3H, Me(6)), 2.15 (дд, J = 13.8, 11.1 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.27 (дд, J = 13.9, 8.0 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 4.04 (дд, J = 10.9, 8.0 Гц, 1H, CH(4)), 7.16 (д, J = 8.5 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.36 (д, J = 8.5 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.2 (Me(6)), 27.3 (Me(6)), 43.3 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 46.9 ( $\text{CH}(4)$ ), 83.3 (C(6)), 109.7 (C(3)=N), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}^{79}\text{BrClNO}_2+\text{H}^+]$ : 317.9891, найдено: 317.9896.

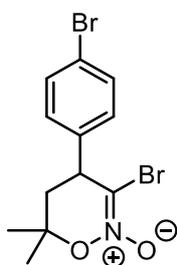


11г

### 3-Бром-4-(4-фторфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11г)

Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-фторбензола 7г (220 мг, 0.894 ммоль) и 2-метилпропена (250 мг, 4.5 ммоль, 5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13.6 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30^\circ\text{C}$ ) в течение ночи.

Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 2:1) дала 161 мг (60%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.  $R_f = 0.33$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $122\text{--}124^\circ\text{C}$  (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.45 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 2.17 (дд,  $J = 13.8, 11.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{a}}(5)$ ), 2.27 (дд,  $J = 13.9, 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{b}}(5)$ ), 4.04 (дд,  $J = 10.9, 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 7.07 (т,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (дд,  $J = 8.7, 5.2$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.2 (Me), 27.3 (Me), 43.5 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 46.8 ( $\text{CH}(4)$ ), 83.3 (C(6)), 110.2 (C(3)=N), 116.2 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.8$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.2$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.8 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 3.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 162.3 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 247.4$  Гц, C–F).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.:  $-113.8$  (тт,  $J = 8.4, 5.2$  Гц). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}^{79}\text{BrNO}_2+\text{H}^+]$ : 302.0186, найдено: 302.0184.

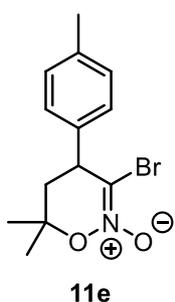


11д

### 3-Бром-4-(4-бромфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11д)

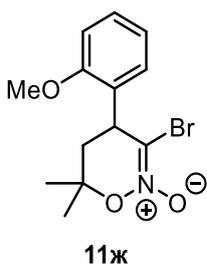
Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-бром-4-(2-бром-2-нитровинил)бензола 7д (376 мг, 1.22 ммоль) и 2-метилпропена (1.37 г, 24.5 ммоль, 20 экв.) в толуоле (12.3 мл) с использованием 1.1 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-50^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30^\circ\text{C}$ ) в течение 60 ч. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 1:1) дала 250 мг (56%) целевого соединения в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,24$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $127\text{--}128^\circ\text{C}$  (ПЭ/ЭА, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.45 (с, 3H, Me(6)), 1.54 (с, 3H, Me(6)), 2.15 (дд,  $J = 13.9, 11.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{a}}(5)$ ), 2.27 (дд,  $J = 13.9, 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{b}}(5)$ ), 4.03 (дд,  $J = 11.0, 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 7.10 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.2 (Me(6)), 27.3 (Me(6)), 43.3 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 47.0 ( $\text{CH}(4)$ ), 83.3 (C(6)), 109.6 (C(3)=N), 122.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrNO}_2+\text{H}^+]$ : 363.9366, найдено: 363.9365.



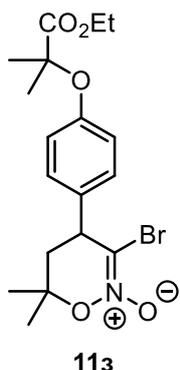
### 3-Бром-6,6-диметил-4-*p*-толил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11e)

Получено в соответствии с **ОП-6** 2 из (*Z*)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метилбензола **7e** (140 мг, 0.58 ммоль) и 2-метилпропена (325 мг, 5.8 ммоль, 10 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.8 мл) с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавили дополнительную порцию 2-метилпропена (325 мг, 5.8 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще в течение 2 ч. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1) дала 123 мг (72%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.43 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 124-125 °С (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.45 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 2.12- 2.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>(5)), 2.37 (с, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.01 (дд, J = 10.8, 8.2 Гц, 1H, CH(4)), 7.11 (д, J = 8.0 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.20 (д, J = 8.0 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 21.2 (Me), 22.2 (Me), 27.3 (Ar-CH<sub>3</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>(5)), 47.1 (CH(4)), 83.3 (C(6)), 110.8 (C(3)=N), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.9 (CH<sub>Ar</sub>), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 298.0437, найдено: 298.0427.



### 3-Бром-4-(2-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11ж)

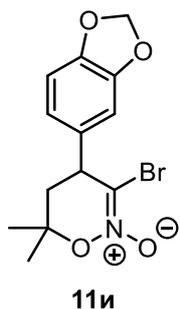
Получено в соответствии с **ОП-6** из (*Z*)-1-(2-бром-2-нитровинил)-2-метоксибензола **7ж** (200 мг, 0.775 ммоль) и 2-метилпропена (217 мг, 3.9 ммоль, 5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.7 мл) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике (-30°C) в течение ночи. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1) дала 203 мг (60%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.51 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 129-130 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.43 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 2.19 (д, J = 9.4 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>(5)), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.36 (т, J = 9.4 Гц, 1H, CH(4)), 6.93 (кажд, J = 8.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.97 (кажд тд, J = 7.5, 1.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.13 (дд, J = 7.5, 1.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (кажд. тд, J = 8.3, 1.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.2 (Me), 27.4 (Me), 40.7 (CH<sub>2</sub>(5)), 42.3 (CH(4)), 55.7 (OMe), 83.2 (C(6)), 111.2 (CH<sub>Ar</sub> и C(3)=N), 121.1 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (CH<sub>Ar</sub>), 156.7 (C<sub>Ar</sub>-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 314.0386, найдено: 314.0388.



### 3-Бром-4-(4-((1-этоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)фенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (113)

Получено в соответствии с **ОП-6** из этил (*Z*)-2-(4-(2-бром-2-нитровинил)феноксид)-2-метилпропаноата **7з** (260 мг, 0.726 ммоль) и 2-метилпропена (814 мг, 7.3 ммоль, 20 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (11 мл) с использованием 1.1 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30^\circ\text{C}$ )

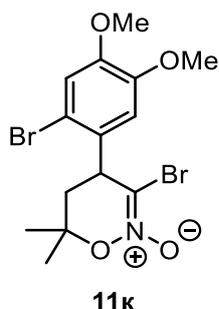
в течение ночи. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 3:1, затем 1:1) дала 157 мг (52%) целевого соединения в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.30$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.23 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (с, 3H, Me(6)), 1.51 (с, 3H, Me(6)), 1.59 (с, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 2.11-2.27 (м, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ), 3.96 (дд,  $J = 10.8, 8.1$  Гц, 1H, CH(4)), 4.22 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.81 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 14.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.2 (Me(6)), 25.37 и 25.41 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 27.3 (Me(6)), 43.4 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 46.7 (CH(4)), 61.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 79.2 ( $\text{Me}_2\text{C}-\text{O}$ ), 83.3 (C(6)), 111.9 (C(3)=N), 119.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 155.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 174.0 ( $\text{CO}_2$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}^{79}\text{BrNO}_5+\text{H}^+]$ : 414.0911, найдено: 414.0903.



### 4-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-бром-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11и)

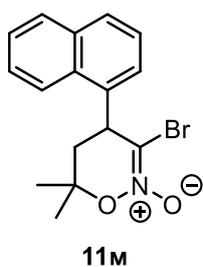
Получено в соответствии с **ОП-6** из (*Z*)-5-(2-бром-2-нитровинил)бензо[d][1,3]диоксила **7и** (515 мг, 1.9 ммоль) и 2-метилпропена (1.59 г, 28.4 ммоль, 15 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 мл) с использованием 1.1 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при

$-50^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1) дала 395 мг (64%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.  $R_f = 0.41$  (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $135-136^\circ\text{C}$  (разл.) (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.44 (с, 3H, Me(6)), 1.52 (с, 3H, Me(6)), 2.12-2.28 (м, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ), 3.95 (дд,  $J = 10.8, 8.1$  Гц, 1H, CH(4)), 5.98 (с, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 6.66-6.69 (м, 2H,  $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.79 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.2 (Me(6)), 27.3 (Me(6)), 43.4 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 47.2 (CH(4)), 83.3 (C(6)), 101.4 (O- $\text{C}$ -O), 108.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 108.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.7 (C(3)=N), 121.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 147.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 148.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_4+\text{H}^+]$ : 328.0179, найдено: 328.0178.



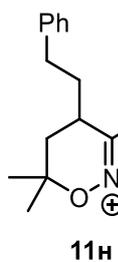
### 3-Бром-4-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11к)

Получено в соответствии с ОП-6 из (*Z*)-1-бром-2-(2-бром-2-нитровинил)-4,5-диметоксибензола **7к** (185 мг, 0.504 ммоль) и 2-метилпропена (283 мг, 5.0 ммоль, 10 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 мл) с использованием 1,1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 1:1) дала 100 мг (47%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.38 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 152-153 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.45 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 2.06 (дд, *J* = 13.9, 10.9 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.30 (дд, *J* = 13.9, 7.9 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.50 (дд, *J* = 10.9, 7.9 Гц, 1H, CH(4)), 6.61 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.00 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.1 (Me), 27.3 (Me), 41.1 (CH<sub>2</sub>(5)), 46.7(CH(4)), 56.2 (OMe), 56.4 (OMe), 83.5 (C(6)), 109.8 (C(3)=N), 111.3 (CH<sub>Ar</sub>), 113.4 (C<sub>Ar</sub>-Br), 115.6 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (C<sub>Ar</sub>), 149.3 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 149.4 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 423.9577, найдено: 423.9565.



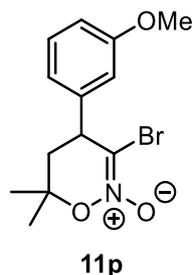
### 3-Бром-6,6-диметил-4-(нафталин-1-ил)-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11м)

Получено в соответствии с ОП-6 из (*Z*)-1-(2-бром-2-нитровинил)нафталина **7м** (190 мг, 0.683 ммоль) и 2-метилпропена (192 мг, 3.4 ммоль, 5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.3 мл) с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 60 мин, затем добавили дополнительную порцию 2-метилпропена (192 мг, 3.4 ммоль, 5 экв.) и перемешивали еще 90 мин. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1) дала 55 мг (24%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества и 110 мг (58%) исходного нитроалкена **7м**. R<sub>f</sub> = 0.38 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 153-154 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.47 (с, 3H, Me(6)), 1.66 (с, 3H, Me(6)), 2.40 (д, *J* = 9.4 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>(5)), 4.78 (т, *J* = 9.4 Гц, 1H, CH(4)), 7.39 (кажд, *J* = 7.1 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.46-7.61 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.86 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.91-7.95 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.5 (Me(6)), 27.5 (Me(6)), 42.0 (CH<sub>2</sub>(5)), 45.0 (уш, CH(4)), 83.7 (C(6)), 111.1 (C(3)=N), 122.1 (CH<sub>Ar</sub>), 125.7 (CH<sub>Ar</sub>), 126.1 (CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (уш, CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (C<sub>Ar</sub>), 134.3 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 334.0437, найдено: 334.0425.



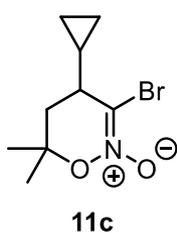
**3-Бром-6,6-диметил-4-фенетил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11н)**

Получено в соответствии с **ОП-6** из (*Z*)-(4-бром-4-нитробут-3-ен-1-ил)бензола **7н** (170 мг, 0.664 ммоль) и 2-метилпропена (372 мг, 6.6 ммоль, 10 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.1 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-30^\circ\text{C}$  в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30^\circ\text{C}$ ) в течение 72 ч. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1) дала 108 мг (52%) целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества.  $R_f = 0.24$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $90-92^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.41 (с, 3H, Me), 1.45 (с, 3H, Me), 1.78-1.91 (м, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_{2a}$ ), 1.95 (дд,  $J = 13.5, 10.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(5)$ ), 2.08 (дд,  $J = 13.5, 7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(5)$ ), 2.23 (дддд,  $J = 13.8, 10.3, 6.7, 3.4$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_{2b}$ ), 2.60 (ддд,  $J = 13.7, 10.1, 6.7$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_{2a}$ ), 2.74 (ддд,  $J = 13.7, 10.5, 5.0$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_{2b}$ ), 2.82-2.93 (м, 1H, CH(4)), 7.18-7.27 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 7.29-7.35 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.5 (Me), 27.4 (Me), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 (CH(4)), 82.8 (C(6)), 112.4 (C(3)=N), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2+\text{H}^+]$ : 312.0594, найдено: 312.0590.



**3-Бром-4-(3-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11р)**

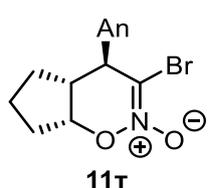
Получено в соответствии с **ОП-6** из (*Z*)-1-(2-бром-2-нитровинил)-3-метоксибензола **7р** (50 мг, 0.194 ммоль) и 2-метилпропена (300 мг, 5.4 ммоль, 28 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.95 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30^\circ\text{C}$ ) в течение ночи. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 1:1) дала 40 мг (66%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.  $R_f = 0.51$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $126-128^\circ\text{C}$  (ПЭ/ЭА, 5:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.46 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 2.16-2.31 (м, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.02 (дд,  $J = 10.6, 8.3$  Гц, 1H, CH(4)), 6.74 (уш с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.81 (уш д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.88 (дд,  $J = 8.2, 2.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (каж. т,  $J = 7.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.2 (Me), 27.3 (Me), 43.3 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 47.5 (CH(4)), 55.4 (OMe), 83.3 (C(6)), 110.3 (C(3)=N), 113.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 141.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OMe}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_3+\text{H}^+]$ : 314.0386, найдено: 314.0392.



**3-Бром-4-циклопропил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (11с)**

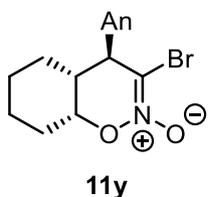
Получено в соответствии с **ОП-6** из (*Z*)-(2-бром-2-нитровинил)циклопропана **7с** (136 мг, 0.71 ммоль) и 2-метилпропена (200 мг, 3.5 ммоль, 5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ .

Реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1) дала 108 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0.40$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $81\text{--}82\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.10-0.19 (м, 1H), 0.46-0.64 (м, 2H), 0.73-0.90 (м, 2H), 1.36 (с, 3H, Me), 1.42 (с, 3H, Me), 1.94-2.07 (м, 3H, CH(4) и CH<sub>2</sub>(5)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 2.8 (CH<sub>2</sub>), 6.8 (CH<sub>2</sub>), 16.1 (CH), 22.9 (Me), 27.3 (Me), 40.1 (CH<sub>2</sub>(5)), 44.5 (CH(4)), 82.9 (C(6)), 112.1 (C(3)=N). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_9\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_2+\text{H}^+]$ : 248.0281, найдено: 248.0279.



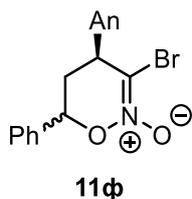
**(4S\*,4aR\*,7aR\*)-3-Бром-4-(4-метоксифенил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[e][1,2]оксазин 2-оксид (11т)**

Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метоксибензола **7a** (516 мг, 2.0 ммоль) и циклопентена (0.68 г, 0.88 мл, 10.0 ммоль, 5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в течение ночи. Перекристаллизация (ПЭ–ЭА, 3:1) дала 604 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтых кристаллов.  $R_f = 0.24$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. =  $113\text{--}114\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.58-1.75 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.86-2.07 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.57-2.65 (м, 1H, CH), 3.83 (с, 3H, OMe), 3.90 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H, CH–Ar), 5.05 (каж. тд,  $J = 5.2, 2.4$  Гц, 1H, CH–O), 6.92 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.16 (д,  $J = 8.7$  Гц, CH<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.6 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 51.2 (CH), 55.3 (OMe), 86.4 (CH–O), 112.2 (C(3)=N), 114.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 131.8 (C<sub>Ar</sub>), 159.3 (C<sub>Ar</sub>–O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_3+\text{H}^+]$ : 326.0386, найдено: 326.0384.



**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-3-бром-4-(4-метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-бензо[e][1,2]оксазин-N-оксид (11y)**

Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метоксибензола **7a** (516 мг, 2.0 ммоль) и циклогексена (0.41 мл, 328 мг, 4.0 ммоль, 2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) с использованием 1.2 экв.  $\text{SnCl}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в течение 7 дней. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1) дала 303 мг (45%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР данные совпадают с литературными [201].



**3-Бром-4-(4-метоксифенил)-6-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-N-оксиды (11ф)**

Получено в соответствии с ОП-6 из (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метоксибензола **xx** (500 мг, 1.94 ммоль) и стирола (404 мг, 444 мкл, 3.87 ммоль, 2 экв.) в толуоле (12.3 мл)

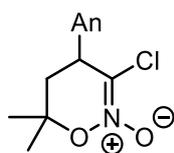
с использованием 1.1 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин, а затем выдерживали в холодильнике (-30°C) в течение 60 ч. Перекристаллизация из ПЭ/ЭА 3:1 дала 386 мг (55%) смесь указанных в заголовке соединений в виде бледно-желтого твердого вещества (d.r. (4S\*,6S\*) *транс*-11ф : (4S\*,6R\*) *цис*-11ф = 1.1:1). Колоночная хроматография маточного раствора (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 3:1) дала дополнительно 120 мг (17%) (4S\*,6S\*)-диастереомера (*транс*-xx) в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> (*транс*-) = 0.42 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Суммарный выход 72%, итоговый dr – *транс*:*цис* 1.7:1. Т.пл. (для смеси диастереомеров) = 119-121 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 3:1). Относительная конфигурация была установлена по аналогии с литературными данными для соответствующего 3-метил-1,2-оксазин-*N*-оксида 11ф [255].

(4S\*,6S\*)-11ф (*транс*-изомер):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 2.32 (каж. дт, *J* = 13.9, 2.6 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.81 (ддд, *J* = 13.9, 10.3, 6.7 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 3.85 (с, 3H, OMe), 4.21 (дд, *J* = 6.7, 3.0 Гц, 1H, CH(4)), 5.59 (дд, *J* = 10.3, 2.1 Гц, 1H, CH(6)–O), 6.97 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.22 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.33-7.41 (м, 5H, CH<sub>Ph</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 36.6 (CH<sub>2</sub>(5)), 46.8 (CH(4)), 55.4 (OMe), 80.4 (CH(6)–O), 108.4 (C(3)=N), 114.7, 126.7, 128.87, 128.91, и 129.3 (CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ph</sub>), 132.6 и 135.8 (C<sub>Ar</sub> и C<sub>Ph</sub>), 159.3 (C<sub>Ar</sub>–O).

(4S\*,6R\*)-11ф (*цис*-изомер):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 2.53 (ддд, *J* = 14.1, 11.5, 10.5 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.66 (ддд, *J* = 14.1, 8.1, 2.0 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.25 (дд, *J* = 10.5, 8.1 Гц, 1H, CH(4)), 5.58 (каж. д, *J* = 11.0, 1H, CH(6)–O), 6.93 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.33-7.41 (м, 5H, CH<sub>Ph</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 39.6 (CH<sub>2</sub>(5)), 48.8 (CH(4)), 55.4 (OMe), 83.6 (CH(6)–O), 111.8 (C(3)=N), 114.6, 127.0, 128.8, 128.9, и 129.6 (и CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ph</sub>), 132.1 и 135.5 (C<sub>Ar</sub> и C<sub>Ph</sub>), 159.4 (C<sub>Ar</sub>–O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 362.0386, найдено: 362.0377.



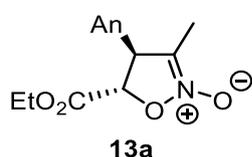
12a

**3-Хлор-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксид (12a)**

Получено в соответствии с ОП-6 из (*Z*)-1-(2-хлор-2-нитровинил)-4-метоксибензола 8a (200 мг, 0.936 ммоль) и 2-метилпропена (263 мг, 4.7 ммоль, 5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.2 мл) с использованием 1.2 экв. SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин, а затем выдерживали в холодильнике (-30°C) в течение ночи. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 1:1) дала 200 мг (79%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0.29 (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 148-150 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.45 (с, 3H, Me), 1.53 (с, 3H, Me), 2.16 (дд, *J* = 13.9, 11.1 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(5)), 2.27 (дд, *J* = 13.9, 8.0 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(5)), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.94 (дд, *J* = 11.1, 8.0 Гц, 1H, CH(4)), 6.90 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.14 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 22.1 (Me), 27.3 (Me), 43.3

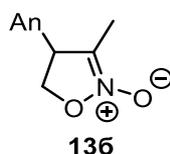
(CH<sub>2</sub>(5)), 44.9 (CH(4)), 55.3 (OMe), 83.2 (C(6)), 114.6 (CH<sub>Ar</sub>), 119.8 (C(3)=N), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 130.8 (C<sub>Ar</sub>), 159.34 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 270.0891, найдено: 270.0901.

#### 4.2.2. Синтез пятичленных циклических нитронатов



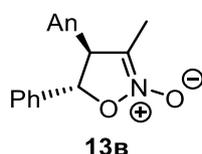
**(4S\*,5S\*)-5-(этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (13a)**

Нитронат **13a** был синтезирован по литературной методике из нитроалкена **3a** [249]. Выход 89%.



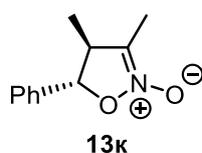
**4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (13b)**

Нитронат **13b** был синтезирован по литературной методике из нитроалкена **3a** [249]. Выход 76%.



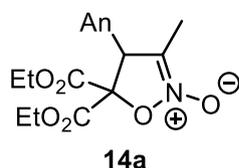
**(4S\*,5S\*)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (13v)**

Нитронат **13v** был синтезирован по литературной методике из нитроалкена **3a** [249]. Выход 64%.



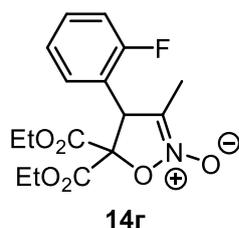
**(4S\*,5S\*)-3,4-диметил-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (13к)**

Нитронат **13к** был синтезирован по литературной методике из нитроалкена **3к** [249]. Выход 54%.



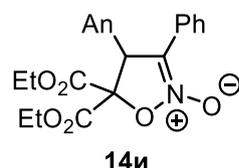
**5,5-Бис(этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (14a)**

Нитронат **14a** был синтезирован по литературной методике [256]. Выход 69%.



**5,5-Бис(этоксикарбонил)-4-(2-фторфенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (14г)**

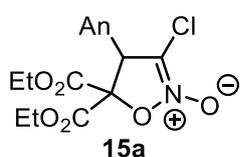
Нитронат **14г** был синтезирован по литературной методике [249]. Выход 99%.



**5,5-Бис(этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид (14и)**

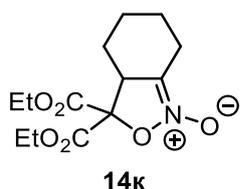
К перемешиваемому раствору нитроалкена **3и** (255 мг, 1 ммоль) в ДМФА (2 мл) последовательно добавляли диэтилброммалонат (188 мкл, 264 мг, 1.1 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (201 мг, 1.46 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали на роторном испарителе. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 5:1, затем 3:1), что дало 413

мг (99%) целевого изоксазолин-*N*-оксида в виде бесцветного масла. Твердый образец получили кристаллизацией из Et<sub>2</sub>O/ПЭ, 6:1. R<sub>f</sub> = 0.33 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 90-93 °С (Et<sub>2</sub>O/ПЭ, 6:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.97 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.76-3.92 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26-4.46 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.72 (с, 1H, CH(4)), 6.84 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.26 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.30-7.38 (м, 3H, Ph), 7.82-7.86 (м, 2H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH(4)), 55.3 (OMe), 62.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 85.0 (C(5)), 114.2 (CH<sub>Ar</sub>), 115.5 (C(3)=N), 125.2 и 125.7 (C<sub>Ar</sub> и C<sub>Ph</sub>), 127.0, 128.7, 129.7, и 130.3 (3×CH<sub>Ph</sub> и CH<sub>Ar</sub>), 160.0 (C<sub>Ar</sub>-O), 163.6 (C=O), 166.6 (C=O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>+H<sup>+</sup>]: 414.1547, найдено: 414.1559.



### 3-хлор-5,5-бис(этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-*N*-оксид (15а)

К раствору (*Z*)-1-(2-хлор-2-нитровинил)-4-метоксибензола **8а** (230 мг, 1.1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавили диэтилброммалонат (0.20 мл, 0.28 г, 1.2 ммоль, 1.1 экв.) и карбонат калия (0.22 г, 1.6 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2.5 ч, перенесли в делительную воронку с МТБЭ (50 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали МТБЭ (20 мл). Объединенный органический слой промыли нас. р-ром NaCl (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из ПЭ/ЭА, 3:1, получив целевой изоксазолин-*N*-оксид (252 мг) в виде белого твердого вещества. Маточный раствор упарили и перекристаллизовали, получив дополнительно 89 мг целевого нитроната. Суммарный выход: 341 мг (85%). R<sub>f</sub> = 0.53 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 109-111 °С (ПЭ/ЭА, 10:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.93 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69-3.92 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, перекрыв., 3H, OMe), 4.28-4.46 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.39 (с, 1H, CH(4)), 6.91 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.20 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.6 (CH(4)), 55.4 (OMe), 62.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 84.7 (C(5)), 109.5 (C(3)=N), 114.4 (CH<sub>Ar</sub>), 123.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 160.5 (C<sub>Ar</sub>-O), 163.1 (C=O), 165.5 (C=O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>7</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 389.1110, найдено: 389.1114.



### 3,3-Бис(этоксикарбонил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидробензо[с]изоксазол-*N*-оксид (14к)

К раствору 1-хлор-2-нитроциклогексана [257] (0.350 мг, 2.1 ммоль) и диэтилброммалоната (0.39 мл, 0.55 г, 2.3 ммоль, 1.1 экв.) в ДМФА (6.3 мл) добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.725 г, 5.3 ммоль, 2.5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч и перенесли в делительную воронку с ЭА/H<sub>2</sub>O (60/20 мл). Органический слой промыли H<sub>2</sub>O (20 мл), нас. р-ром NaCl (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 4:1, затем 1:1), что дало 200 мг (33%) целевого

изоксазолин-*N*-оксида в виде бесцветного масла. В качестве побочного продукта был выделен тетраэтилэтилентетракарбоксилат (183 мг).  $R_f$  (*N*-оксид) = 0.17 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.14-1.46 (м, перекрыв., 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (т, перекрыв.,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (т, перекрыв.,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.93-1.97 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.03-2.09 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.25 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75-2.80 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.02 (ддд,  $J = 12.2, 5.7, 2.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}(3a)$ ), 4.21-4.41 (м, 4H,  $\text{OCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.8, 23.9 и 24.3 ( $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$  и  $\text{CH}_2(7)$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 48.2 ( $\text{CH}(3a)$ ), 62.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 63.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 83.2 (C(3)), 114.0 (C=N), 165.4 (C=O), 165.9 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6+\text{NH}_4^+]$ : 303.1551, найдено: 303.1548.

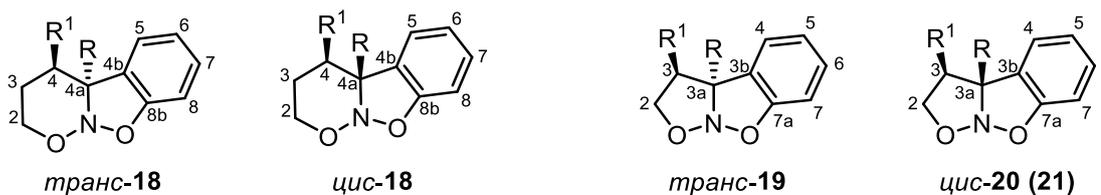
### 4.3. Взаимодействие аринов с пятичленными- и 3 алкил шестичленными циклическими нитронатами.

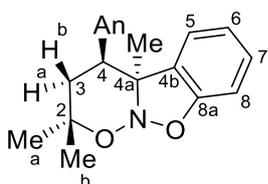
#### 4.3.1. Синтез стабильных бензаннелированных нитрозоацеталей

Общая процедура (ОП-7): синтеза нитрозоацеталей **18-21** и 3-арил-1,2-оксазинов **30**.

Коммерческий CsF (152 мг, 1.0 ммоль, 2.0 экв.) помещали в колбу Шленка и высушивали при  $\sim 250$  °C (нагрев феном) в вакууме ( $\sim 1$ -2 мм рт. ст.) в течение  $\sim 1$  мин. После охлаждения добавляли в атмосфере аргона соответствующий циклический нитронат (**9**, **10** или **13-15**) (0.5 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (4.0 мл). После растворения нитроната добавляли предшественник арина **1** (0.5 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали до полной конверсии нитроната (контроль по ТСХ, 18–24 ч). Затем при интенсивном перемешивании добавляли ЭА ( $\sim 2$  мл) и воду ( $\sim 4$  мл). Спустя  $\sim 1$  мин смесь переносили в делительную воронку, содержащую ЭА (15 мл) и воду (15 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали ЭА ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты промывали нас. р-ром NaCl (30 мл), высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Целевые продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиент ПЭ/ЭА), и затем перекристаллизовывали из смеси ПЭ/МТБЭ или ПЭ/ЭА.

Изомеры циклических нитрозоацеталей и нумерация атомов в них.

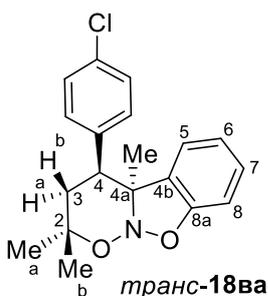




*транс-18aa*

**(4*S*\*,4*aS*\*)-4-(4-Метоксифенил)-2,2,4*a*-триметил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18aa*).**

Нитрозоацеталь **18aa** был получен из нитроната **9a** (100 мг, 0.40 ммоль) и арилтрифлата **1a** (98 мкл, 120 мг, 0.40 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 30:1, затем 20:1) дала 113 мг (87%) целевого нитрозоацетала в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18aa*).  $R_f = 0.62$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 93-95 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.43 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.53 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.60 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 1.69 (дд,  $J = 13.5, 2.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 2.11 (каж. т,  $J = 13.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.19 (дд,  $J = 13.5, 2.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.86 (с, 3H, OMe), 6.15 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(5)$ ), 6.70 (каж. т,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 6.81 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 6.88 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.03 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.17 (каж. т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}(4a)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{Ar}(5) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{CH}_{2a}(3)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_a(2)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HMBSC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 26.2 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 27.1 ( $\text{Me}(4a)$ ), 31.2 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 36.1 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 42.4 ( $\text{CH}(4)$ ), 55.3 (OMe), 74.3 (C(4a)), 79.9 (C(2)), 107.5 ( $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 113.2 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 120.2 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{Ar}(5)$ ), 127.8 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 128.7 ( $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.8 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 155.7 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 158.9 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 326.1751, найдено: 326.1756. Элементный анализ: рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30. Найдено: C, 73.84; H, 7.25; N, 4.17.

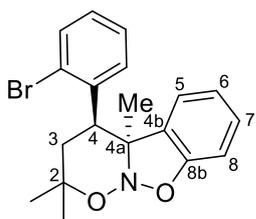


*транс-18va*

**(4*S*\*,4*aS*\*)-4-(4-хлорфенил)-2,2,4*a*-триметил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18va*).**

Нитрозоацеталь **18va** был получен из нитроната **9b** (127 мг, 0.50 ммоль) и арилтрифлата **1a** (121 мкл, 149 мг, 0.50 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1) дала 100 мг (61%) целевого нитрозоацетала в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18va*).  $R_f = 0.77$  (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 100-103 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.43 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.55 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.60 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 1.68 (дд,  $J = 13.5, 2.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 2.12 (каж. т,  $J = 13.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.18 (дд,  $J = 13.5, 2.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 6.09 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(5)$ ), 6.70 (каж. т,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 6.80 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 7.02 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.18 (каж. т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 7.31 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}(4a)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{Ar}(5) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{CH}_{2a}(3)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_a(2)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBSC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 26.4 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 26.9 ( $\text{Me}(4a)$ ), 31.3 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 42.8 ( $\text{CH}(4)$ ),

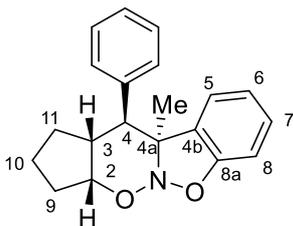
73.8 (C(4a)), 80.1 (C(2)), 107.6 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 120.3 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 125.5 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 127.2 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 131.1 (CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 137.2 (C<sub>Ar</sub>), 155.4 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 330.1255, найдено: 330.1256. Элементный анализ: рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 69.19; H, 6.11; N, 4.25. Найдено: C, 68.93; H, 5.90; N, 4.25. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **18ва** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2237935).



*транс-18да*

**(4*S*\*,4*aS*\*)-4-(2-Bromophenyl)-2,2,4*a*-триметил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18да*)**

Нитрозоацеталь **18да** был получен из нитроната **9д** (100 мг, 0.34 ммоль) и арилтрифлата **1а** (81 мкл, 100 мг, 0.34 ммоль) в соответствии с **ОП-7** со следующей модификацией: обработку реакционной смеси проводили смесью МТБЭ/вода. Колоночная хроматография охлажденным (-30°C) элюентом (элюент: ПЭ/ЭА/NEt<sub>3</sub>, 10:1:0.1) дала 102 мг (81%) целевого нитрозоацетала в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*транс-19да*). R<sub>f</sub> = 0.79 (ПЭ/ЭА, 20:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 139-140 °C (разл.) (ПЭ/МТБЭ, 1:1). Стереохимию определяли по аналогии с другими продуктами. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.47 (с, 3H, Me<sub>a</sub>(2)), 1.59 (с, 3H, Me<sub>b</sub>(2)), 1.67 (Me(4a)), 1.59-1.67 (м, перекрыв., 1H, CH<sub>2a</sub>(3)), 2.19 (каж. т, J = 13.4 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(3)), 3.90 (дд, J = 13.3, 2.5 Гц, 1H, CH(4)), 6.22 (каж. д, J = 8.1 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.57-6.60 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.72 (каж. т, J = 7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)), 6.81 (каж. д, J = 8.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(8)), 7.11-7.16 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.21 (каж. тд, J = 7.8, 1.4 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.63-7.69 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 26.9 (Me<sub>a</sub>(2)), 27.3 (Me(4a)), 31.3 (Me<sub>b</sub>(2)), 36.9 (CH<sub>2</sub>(3)), 40.9 (CH(4)), 74.6 (C(4a)), 81.2 (C(2)), 107.5 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 119.8 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 126.1 (C<sub>Ar</sub>-Br), 126.4 и 126.5 (CH<sub>Ar</sub>(5) и CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 131.9 (CH<sub>Ar</sub>), 133.0 (CH<sub>Ar</sub>), 138.3 (C<sub>Ar</sub>), 154.9 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 374.0750, найдено: 374.0758.



*транс-186а*

**10*b*-Метил-11-фенил-2,3,3*a*,10*b*,11,11*a*-гексагидро-1*H*-бензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*]циклопента[*e*][1,2]оксазин **186а** (*транс-186а* и *цис-186а*).**

Нитрозоацеталь **186а** был получен из нитроната **9б** (200 мг, 0.86 ммоль) и арилтрифлата **1а** (210 мкл, 258 мг, 0.86 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография

(элюент: ПЭ/ЭА, 40:1, затем 30:1, затем 25:1, затем 20:1) дала 68 мг (основной изомер) и 197 мг (*транс-186а*/*цис-186а* = 1.9:1) целевых нитрозоацеталей в виде светло-желтых масел. Общий выход: 265 мг (99%, *транс-186а*/*цис-186а* = 2.9:1). Обогащенный минорным изомером образец был получен после перекристаллизации второй фракции из ПЭ/МТБЭ, 1:1.

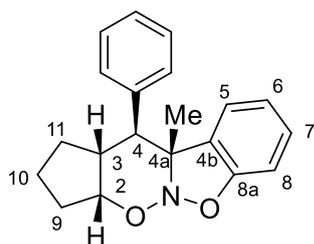
Основной изомер (3aR\*,10bS\*,11S\*,11aR\*)-**186а** (*транс-186а*):

R<sub>f</sub> = 0.65 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 75-78 °С (ПЭ/Et<sub>2</sub>O, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.18-1.29 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(11)), 1.33-1.41 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(10)), 1.42 (с, 3H, Me(4a)), 1.58-1.72 (м, 2H, CH<sub>2b</sub>(10) и CH<sub>2b</sub>(11)), 1.78-1.83 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(9)), 1.90-2.02 (м, 1H CH<sub>2b</sub>(9)), 2.33-2.44 (м, 1H, CH(3)), 3.05 (д, J = 12.5 Гц, 1H, CH(4)), 4.52 (тд, J = 7.2, 3.6 Гц, 1H, CH(2)), 6.83-6.89 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>(5,6,8)), 7.20-7.25 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.36-7.46 (м, 5H, Ph). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) / Ph; CH(4) / Me(4a); Ph / CH(3); CH(2) / CH(3).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 23.5 (CH<sub>2</sub>(10)), 28.9 (Me(4a)), 31.8 (CH<sub>2</sub>(11)), 33.2 (CH<sub>2</sub>(9)), 39.4 (CH(3)), 47.5 (CH(4)), 73.2 (C(4a)), 75.1 (CH(2)), 106.3 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 120.8 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 124.6 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 127.6 (CH<sub>Ph</sub>), 128.1 (CH<sub>Ph</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 130.8 (CH<sub>Ph</sub>), 137.2 (C<sub>Ph</sub>), 157.6 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O).

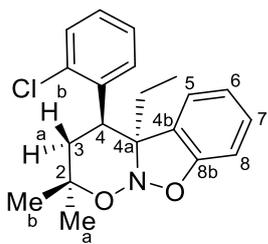
Минорный изомер (3aR\*,10bR\*,11S\*,11aR\*)-**186а** (*цис-186а*):



*цис-186а*

R<sub>f</sub> = 0.60 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 122-125 °С (ПЭ/Et<sub>2</sub>O, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.04-1.15 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(11)), 1.34 (с, 3H, Me(4a)), 1.35-1.44 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(10)), 1.53-1.75 (м, 3H, CH<sub>2a</sub>(9), CH<sub>2b</sub>(10), и CH<sub>2b</sub>(11)), 1.97-2.10 (м, 1H CH<sub>2b</sub>(9)), 2.72 (app dtd, J = 12.6, 7.7, 4.9 Гц, 1H, CH(3)), 3.33 (д, J = 12.8 Гц, 1H, CH(4)), 4.77 (каж. кв, J = 7.7 Гц, 1H, CH(2)), 6.94-7.04 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>(5,6,8)), 7.24 (каж. тд, J = 7.6, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.36-7.46 (м, 5H, Ph). Характеристичные

NOESY-взаимодействия: Me(4a) / Ph; Me(4a) / CH(3); Ph / CH(3); CH(2) / CH(3). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.2 (Me(4a)), 22.9 (CH<sub>2</sub>(10)), 31.2 и 31.4 (CH<sub>2</sub>(9) и CH<sub>2</sub>(11)), 39.2 (CH(3)), 49.4 (CH(4)), 75.1 (C(4a)), 79.5 (CH(2)), 108.4 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 122.6 и 123.5 (CH<sub>Ar</sub>(5) и CH<sub>Ar</sub>(6)), 127.5, 128.1, 128.3, и 128.6 (3×CH<sub>Ph</sub> и CH<sub>Ar</sub>(7)), 132.5 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 138.0 (C<sub>Ph</sub>), 157.0 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O). HRMS (ESI): m/z рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 308.1645, найдено: 308.1636.



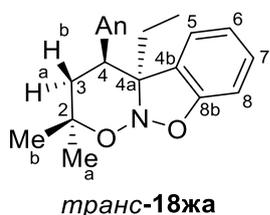
*транс-186а*

(4S\*,4aS\*)-4-(2-хлорфенил)-4а-этил-2,2-диметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-186а*)

Нитрозоацеталь **186а** был получен из нитроната **9е** (100 мг, 0.37 ммоль) и арилтрифлата **1а** (91 мкл, 111 мг, 0.37 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ,

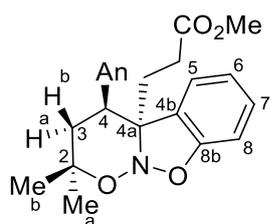
затем ПЭ/ЭА, 10:1) дала 98 мг (76%) целевого нитрозоацетала в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*транс-186а*). R<sub>f</sub> = 0.75 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ,

анисовый альдегид). Т.пл. = 140-142 °С (разл.) (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.86 (т, *J* = 7.3 Гц, 3Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (с, 3Н, Me<sub>a</sub>(2)), 1.62 (с, 3Н, Me<sub>b</sub>(2)), 1.60-1.65 (м, 1Н, CH<sub>2a</sub>(3)), 1.94 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Гц, 1Н, CH<sub>2a</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Гц, 1Н, CH<sub>2b</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (каж. т, *J* = 13.4 Гц, 1Н, CH<sub>2b</sub>(3)), 3.86 (дд, *J* = 13.3, 2.1 Гц, 1Н, CH(4)), 6.05 (дд, *J* = 7.5, 0.8 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.48 (дд, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1Н, CH<sub>m-Cl</sub>), 6.68 (каж. тд, *J* = 7.5, 0.8 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(6)), 6.78 (каж. д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(8)), 7.05 (тд, *J* = 7.7, 1.1 Гц, 1Н, CH<sub>p-Cl</sub>), 7.17-7.24 (м, 2Н, CH<sub>Ar</sub>(7) и CH<sub>m-Cl</sub>), 7.44 (дд, *J* = 8.0, 1.2 Гц, 1Н, CH<sub>o-Cl</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(4) / Me<sub>a</sub>(2); CH<sub>m-Cl</sub>Ar / CH<sub>2b</sub>(3). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 8.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.4 (Me<sub>a</sub>(2)), 31.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.5 (Me<sub>b</sub>(2)), 36.5 (CH<sub>2</sub>(3)), 37.1 (CH(4)), 77.5 (C(4a)), 81.6 (C(2)), 107.1 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 119.3 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 125.1 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 125.7 (CH<sub>p-Cl</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 128.2 (CH<sub>m-Cl</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 129.4 (CH<sub>o-Cl</sub>), 132.0 (CH<sub>m-Cl</sub>), 135.0 (C-Cl), 136.8 (C<sub>o-Cl</sub>), 155.0 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 344.1412, найдено: 344.1408. Элементный анализ: рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>: С, 69.86; Н, 6.45; N, 4.07. Найдено: С, 69.55; Н, 6.50; N, 3.94.



**(4*S*\*,4*aS*\*)-4*a*-Этил-4-(4-метоксифенил)-2,2-диметил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс*-18жа)**

Нитрозоацеталь **18жа** был получен из нитроната **9ж** (100 мг, 0.38 ммоль) и арилтрифлата **1а** (92 мкл, 113 мг, 0.38 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1) дала 109 мг (85%) целевого нитрозоацетала в виде бесцветного масла. Единственный диастереомер (*транс*-**18жа**). R<sub>f</sub> = 0.56 (ПЭ/ЭА, 20:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.92 (т, *J* = 7.3 Гц, 3Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (с, 3Н, Me<sub>a</sub>(2)), 1.61 (с, 3Н, Me<sub>b</sub>(2)), 1.70 (дд, *J* = 13.5, 2.4 Гц, 1Н, CH<sub>2a</sub>(3)), 1.91-2.05 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.12 (каж. т, *J* = 13.6 Гц, 1Н, CH<sub>2b</sub>(3)), 3.14 (дд, *J* = 13.6, 2.4 Гц, 1Н, CH(4)), 3.85 (с, 3Н, OMe), 5.90 (дд, *J* = 7.5, 1.0 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.64 (каж. тд, *J* = 7.5, 1.0 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(6)), 6.75 (каж. д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(8)), 6.84 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, CH<sub>Ar</sub>), 6.90 (д, *J* = 8.9 Гц, 2Н, CH<sub>Ar</sub>), 7.17 (каж. тд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(7)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(4) / Me<sub>a</sub>(2); CH<sub>2a</sub>(3) / Me<sub>a</sub>(2); CH(4) / CH<sub>2a</sub>(3), CH<sub>Ar</sub> / CH<sub>Ar</sub>(5); CH<sub>Ar</sub> / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 7.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.4 (Me<sub>a</sub>(2)), 31.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.7 (Me<sub>b</sub>(2)), 35.7 (CH<sub>2</sub>(3)), 39.8 (CH(4)), 55.3 (OMe), 76.9 (C(4a)), 81.1 (C(2)), 106.8 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 113.0 (CH<sub>Ar</sub>), 119.4 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 125.7 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 130.9 (CH<sub>Ar</sub> и C<sub>Ar</sub>), 155.1 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 158.8 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 340.1907, найдено: 340.1895.

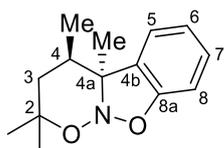


*транс-18за*

**Метил 3-((4*S*\*,4*aS*\*)-4-(4-метоксифенил)-2,2-диметил-3,4-дигидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин-4*a*(2*H*)-ил)пропаноат (*транс-18за*)**

Нитрозоацеталь **18за** был получен из нитроната **9з** (100 мг, 0.31 ммоль) и арилтрифлата **1а** (76 мкл, 93 мг, 0.31 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА,

10:1) дала 120 мг (97%) целевого нитрозоацетала в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18за*).  $R_f = 0.75$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 90-92 °С (MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.37 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.60 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.70 (дд,  $J = 13.5, 2.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 1.98-2.09 (м, 1H,  $\text{CH}_{2a}\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.10 (каж. т,  $J = 13.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 2.20-2.30 (м, 1H,  $\text{C}(4a)\text{---CH}_{2a}$ ), 2.33-2.43 (м, 1H,  $\text{C}(4a)\text{---CH}_{2b}$ ), 2.62 (ддд,  $J = 16.0, 10.7, 5.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.06 (дд,  $J = 13.7, 2.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.60 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.84 (с, 3H, OMe), 5.89 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 6.63 (каж. т,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 6.74 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 6.83 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (каж. тд,  $J = 7.7, 1.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{CH}(4)$  /  $\text{CH}_{2b}\text{CO}_2\text{Me}$ ;  $\text{CH}(4)$  /  $\text{C}(4a)\text{---CH}_{2b}$ ;  $\text{CH}(4)$  /  $\text{Me}_a(2)$ ;  $\text{CH}_{2a}(3)$  /  $\text{Me}_a(2)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3)$  /  $\text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4)$  /  $\text{CH}_{2a}(3)$ ;  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$  /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 27.4 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 31.7 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 33.1 ( $\text{C}(4a)\text{---CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 41.0 ( $\text{CH}(4)$ ), 51.6 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 55.3 (OMe), 76.0 ( $\text{C}(4a)$ ), 81.5 ( $\text{C}(2)$ ), 106.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 113.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 124.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4b)$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 155.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(8a)\text{---O}$ ), 158.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{---OMe}$ ), 174.0 ( $\text{C=O}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5+\text{H}^+]$ : 398.1962, найдено: 398.1955.

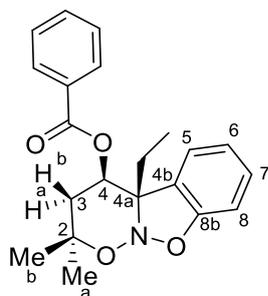


*транс-5да*

**(4*R*\*,4*aS*\*)-2,2,4,4а-Тетраметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18ка*)**

Нитрозоацеталь **18ка** был получен из нитроната **9к** (100 мг, 0.64 ммоль) и арилтрифлата **1а** (154 мкл, 189 мг, 0.64 ммоль) в соответствии с **ОП-7** со следующей модификацией: обработку реакционной смеси проводили смесью МТБЭ/вода. Колоночная хроматография охлажденным (-30 °С) элюентом (элюент: ПЭ/ЭА/ $\text{NEt}_3$ , 10:1:0.1) дала 120 мг (81%) целевого нитрозоацетала в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18ка*).  $R_f = 0.35$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 67-69 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.29 (м, 6H,  $\text{Me}(4)$  и  $\text{Me}(2)$ ), 1.39 (с, перекрыв., 3H,  $\text{Me}(2)$ ), 1.36-1.49 (м, 2H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 1.51 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 2.19-2.32 (м, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 6.90 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 6.96 (каж. т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 7.21-7.25 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $[\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)]$  /  $[\text{Me}(4)$  и  $\text{Me}(2)]$ ;  $\text{CH}(4)$  /  $\text{Me}(4a)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 16.6 ( $\text{Me}(4)$  or  $\text{Me}(2)$ ), 24.9 ( $\text{Me}(2)$ ), 26.1 ( $\text{Me}(4a)$ ), 30.3

(Me(2) or Me(4)), 32.8 (CH(4)), 39.5 (CH<sub>2</sub>(3)), 75.0 (C(4a)), 77.6 (C(2)), 108.8 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 121.4 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 124.3 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 129.5 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 157.3 (C<sub>Ar</sub>(8a)–O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 234.1489, найдено: 234.1498. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем медленного выпаривания раствора соединения в смеси ПЭ/ЭА (5:1). Кристаллографическая информация для соединения **18ка** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2240874).



*цис*-**18па**

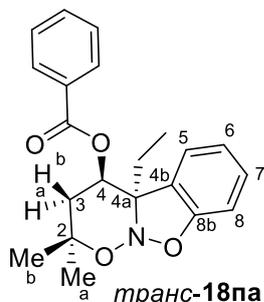
**4а-Этил-2,2-диметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин-4-ил бензоат (*цис*-**18па** и *транс*-**18па**)**

Нитрозоацеталь **18па** был получен из нитроната **9п** (150 мг, 0.54 ммоль) и арилтрифлата **1а** (131 мкл, 161 мг, 0.54 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 100:1) дала 28 мг смеси (*цис*-**18па**/*транс*-**18па** = 90:10), 128 мг

(соотношение *цис*-**18па**/*транс*-**18па** = 73:27), и 26 мг (*цис*-**18па**/*транс*-**18па** = 53:47) смеси нитрозоацеталей в виде бесцветных масел. Общий выход: 182 мг (95%, *цис*-**18па**/*транс*-**18па** = 2.6:1). *R<sub>f</sub>* = 0.30 (ПЭ/ЭА, 20:1, УФ, анисовый альдегид).

Основной изомер (4*R*\*,4*aS*\*)-**18па** (*цис*-**18па**):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.86 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (с, 3H, Me<sub>a</sub>(2)), 1.56 (с, 3H, Me<sub>b</sub>(2)), 1.98 (дд, *J* = 13.4, 4.1 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(3)), 2.07 (каж. кв, перекрыв., *J* = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.06-2.13 (м, перекрыв., 1H, CH<sub>2b</sub>(3)), 5.74 (дд, *J* = 8.9, 4.1 Гц, 1H, CH(4)), 6.99 (каж. д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(8)), 7.05 (каж. тд, *J* = 7.4, 0.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)), 7.21 (каж. тд, *J* = 7.4, 0.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 7.30 (каж. тд, *J* = 8.0, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.54 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>), 7.65 (каж. тт, *J* = 7.4, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Bz</sub>), 8.16 (каж. д, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH(4) / CH<sub>Ar</sub>(5); CH<sub>Bz</sub> / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>Bz</sub> / Me<sub>b</sub>(2); CH(4) / Me<sub>a</sub>(2); CH<sub>2a</sub>(3) / Me<sub>a</sub>(2); CH<sub>2b</sub>(3) / Me<sub>a</sub>(2); CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 7.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.9 (Me<sub>b</sub>(2)), 28.2 (Me<sub>a</sub>(2)), 36.6 (CH<sub>2</sub>(3)), 71.1 (CH(4)), 75.2 (C(2)), 78.5 (C(4a)), 108.9 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 122.7 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 123.1 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 128.7 (CH<sub>Bz</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 129.7 (CH<sub>Bz</sub>), 129.8 (C<sub>Bz</sub>), 133.5 (CH<sub>Bz</sub>), 157.9 (C<sub>Ar</sub>(8a)–O), 165.5 (C=O).

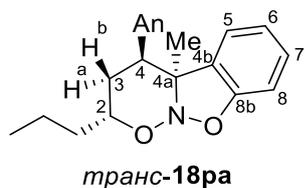


*транс*-**18па**

Минорный изомер (4*R*\*,4*aR*\*)-**18па** (*транс*-**18па**):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.96 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (с, 3H, Me<sub>a</sub>(2)), 1.55 (с, 3H, Me<sub>b</sub>(2)), 1.83-1.91 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.94-2.06 (м, 2H, CH<sub>2</sub>(3)), 5.83 (дд, *J* = 6.7, 3.8 Гц, 1H, CH(4)), 6.93-7.06 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>(6,8)), 7.20-7.32 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>(5,7)), 7.43 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>), 7.54-7.61 (м, 1H, CH<sub>Bz</sub>), 7.94 (каж. д, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>Bz</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH<sub>Bz</sub> / Me<sub>a</sub>(2); CH(4) / Me<sub>b</sub>(2); CH(4) / CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 8.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.6 (Me<sub>b</sub>(2)), 29.3 (Me<sub>a</sub>(2)), 29.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>(3)), 69.9 (CH(4)), 76.6 (C(2)), 79.4 (C(4a)), 108.8 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 122.1 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 124.9 (CH<sub>Ar</sub>(5)),

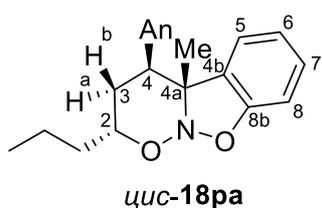
126.7 ( $C_{Ar}(4b)$ ), 128.5 ( $CH_{Bz}$ ), 128.9 ( $CH_{Ar}(7)$ ), 129.7 ( $CH_{Bz}$ ), 129.8 ( $C_{Bz}$ ), 133.3 ( $CH_{Bz}$ ), 158.2 ( $C_{Ar}(8a)-O$ ), 166.0 ( $C=O$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[M+H]^+$  для  $[C_{21}H_{23}NO_4+H^+]$ : 354.1700, найдено: 354.1709.



**4-(4-Метоксифенил)-4а-метил-2-пропил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин 18ра (транс-18ра и цис-18ра)**

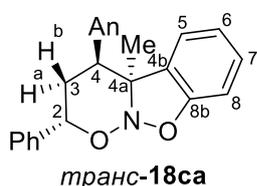
Нитрозоацеталь **18ра** был получен из нитроната **9р** (100 мг, 0.38 ммоль) и арилтрифлата **1а** (92 мкл, 113 мг, 0.38 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1) дала 80 мг (62%) целевого нитрозоацетала в виде жёлтого масла. Соотношение *транс-18ра*/*цис-18ра* = 4:1 (по  $^1H$  ЯМР).  $R_f$  = 0.78 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Основной изомер ( $2R^*,4S^*,4aS^*$ )-**18ра** (*транс-18ра*):

$^1H$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.94 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H,  $CH_2Me$ ), 1.35-1.51 (м, 3H,  $CH(2)-CH_{2a}$  и  $CH_2Me$ ), 1.51 (с, 3H, Me(4a)), 1.58-1.76 (м, 2H,  $CH(2)-CH_{2b}$  и  $CH_{2a}(3)$ ), 2.06 (тд,  $J$  = 13.4, 8.2 Гц, 1H,  $CH_{2b}(3)$ ), 3.23 (дд,  $J$  = 13.6, 4.6 Гц, 1H, CH(4)), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.26-4.34 (м, 1H, CH(2)), 6.51 (д,  $J$  = 7.4 Гц, 1H,  $CH_{Ar}(5)$ ), 6.79 (каж. т,  $J$  = 7.5 Гц, 1H,  $CH_{Ar}(6)$ ), 6.82 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H,  $CH_{Ar}(8)$ ), 6.93 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.15 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.23 (каж. тд,  $J$  = 7.8, 1.3 Гц, 1H,  $CH_{Ar}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) /  $CH_{Ar}$ ;  $CH_{2b}(3)$  /  $CH_{Ar}$ ;  $CH_{2b}(3)$  / CH(2); CH(4) / Me(4a);  $CH_{Ar}(5)$  /  $CH_{Ar}$ .  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 14.0 ( $CH_2Me$ ), 18.3 ( $CH_2Me$ ), 28.3 (Me(4a)), 29.9 ( $CH_2(3)$ ), 37.1 ( $CH(2)-CH_2$ ), 40.1 (CH(4)), 55.3 (OMe), 70.8 (CH(2)), 73.8 (C(4a)), 106.4 ( $CH_{Ar}(8)$ ), 113.3 ( $CH_{Ar}$ ), 120.5 ( $CH_{Ar}(6)$ ), 125.1 ( $CH_{Ar}(5)$ ), 127.6 ( $C_{Ar}(4b)$ ), 128.9 ( $CH_{Ar}(7)$ ), 129.9 ( $C_{Ar}$ ), 131.1 ( $CH_{Ar}$ ), 156.9 ( $C_{Ar}(8a)-O$ ), 159.0 ( $C_{Ar}-OMe$ ).



**Минорный изомер ( $2R^*,4S^*,4aR^*$ )-18ра (цис-18ра):**

$^1H$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.89 (т,  $J$  = 7.2 Гц, 3H,  $CH_2Me$ ), 1.24 (с, 3H, Me(4a)), 1.31-1.49 (м, 3H,  $CH(2)-CH_{2a}$  и  $CH_2Me$ ), 1.58-1.66 (м, 2H,  $CH(2)-CH_{2b}$  и  $CH_{2a}(3)$ ), 2.25-2.33 (м, 1H,  $CH_{2b}(3)$ ), 3.62 (дд,  $J$  = 11.4, 3.7 Гц, 1H, CH(4)), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.36-4.44 (м, 1H, CH(2)), 6.95-7.06 (м, 4H,  $CH_{Ar}$ ), 7.17-7.28 (м, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.41 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H,  $CH_{Ar}$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) /  $CH_{Ar}$ ;  $CH_{2b}(3)$  /  $CH_{Ar}$ ;  $CH_{2b}(3)$  / CH(2); CH(4) /  $CH(2)-CH_{2b}$  и  $CH_{2a}(3)$ ; CH(2) /  $CH_{Ar}$ ; Me(4a) /  $CH_{2b}(3)$ .  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 14.0 ( $CH_2Me$ ), 18.4 ( $CH_2Me$ ), 22.0 (Me(4a)), 32.0 ( $CH_2(3)$ ), 36.2 ( $CH(2)-CH_2$ ), 42.4 (CH(4)), 55.3 (OMe), 73.2 (CH(2)), 76.2 (C(4a)), 109.0 ( $CH_{Ar}(8)$ ), 113.8 ( $CH_{Ar}$ ), 122.6, 122.7, и 128.5 ( $CH_{Ar}(5-7)$ ), 130.9 ( $CH_{Ar}$ ), 131.9 ( $C_{Ar}$ ), 133.0 ( $C_{Ar}(4b)$ ), 157.4 ( $C_{Ar}(8a)-O$ ), 158.9 ( $C_{Ar}-OMe$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[M+H]^+$  для  $[C_{21}H_{25}NO_3+H^+]$ : 340.1907, найдено: 340.1899.



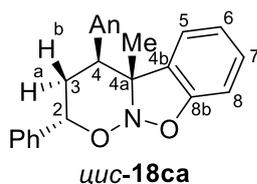
**4-(4-Метоксифенил)-4а-метил-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин 18са (транс-18са и цис-18са).**

Нитрозоацеталь **18ca** был получен из нитроната **9c** (100 мг, 0.34 ммоль) и арилтрифлата **1a** (82 мкл, 100 мг, 0.34 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 5:1, затем 3:1) дала 82 мг (65%) целевого нитрозоацетала в виде жёлтого масла. Соотношение *транс*-**18ca**/*цис*-**18ca** = 2.2:1 (<sup>1</sup>H ЯМР). R<sub>f</sub> = 0.75 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).

Основной изомер (2*S*\*,4*S*\*,4*aS*\*)-**18ca** (*транс*-**18ca**):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.63 (с, 3H, Me(4a)), 2.12 (app dt, *J* = 13.5, 4.7 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(3)), 2.46 (каж. тд, *J* = 13.5, 9.2 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(3)<sub>ax</sub>), 3.47 (дд, *J* = 13.5, 4.5 Гц, 1H, CH(4)<sub>ax</sub>), 3.88 (с, 3H, OMe), 5.39 (дд, *J* = 8.6, 5.2 Гц, 1H, CH(2)<sub>eq</sub>), 6.56 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.86 (каж. т, *J* = 7.5 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)), 6.90-6.93 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>(8)), 6.94 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.18 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.24-7.31 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.34-7.47 (м, 5H, CH<sub>Ph</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) / CH<sub>Ar</sub>; CH(4) / Me(4a); CH<sub>2b</sub>(3) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>2b</sub>(3) / CH(2); CH<sub>Ar</sub>(5) / CH<sub>Ar</sub>; Ph / CH<sub>2a</sub>(3).

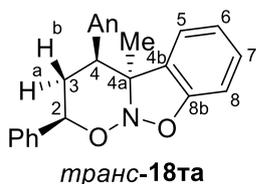
<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 28.3 (Me(4a)), 31.4 (CH<sub>2</sub>(3)), 40.1 (CH(4)), 55.3 (OMe), 72.9 (CH(2)), 73.9 (C(4a)), 106.7 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 113.4 (CH<sub>Ar</sub>), 120.8 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 125.3 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 126.5 (CH<sub>Ph</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 128.0 (CH<sub>Ph</sub>), 128.6 (CH<sub>Ph</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 131.1 (CH<sub>Ar</sub>), 140.8 (C<sub>Ph</sub>), 156.8 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 159.1 (C<sub>Ar</sub>-OMe).



Минорный изомер (2*S*\*,4*S*\*,4*aR*\*)-**18ca** (*цис*-**18ca**):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.33 (с, 3H, Me(4a)), 2.07-2.16 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>(3)), 2.50-2.69 (м, 1H, CH<sub>2b</sub>(3)), 3.85-3.90 (м, 1H, CH(4)), 3.88 (с, перекрыв., 3H, OMe), 5.47 (каж. т, *J* = 6.0, 1H, CH(2)), 7.00 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.05-7.12 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>(6) и CH<sub>Ar</sub>(8)), 7.25-7.37 (м, 7H, CH<sub>Ph</sub>, CH<sub>Ar</sub>(5), и CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.51 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

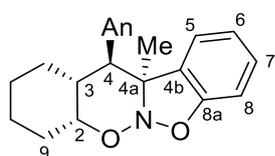
Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>2b</sub>(3) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>2b</sub>(3) / CH(2); CH(2) / CH<sub>Ar</sub>; Me(4a) / CH<sub>2b</sub>(3). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.8 (Me(4a)), 33.9 (CH<sub>2</sub>(3)), 42.8 (CH(4)), 55.3 (OMe), 74.6 (CH(2)), 76.4 (C(4a)), 109.3 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 113.9 (CH<sub>Ar</sub>), 122.5 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 122.9 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 126.4 (CH<sub>Ph</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 128.4 (CH<sub>Ph</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 131.7 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 140.2 (C<sub>Ph</sub>), 157.7 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 158.9 (C<sub>Ar</sub>-OMe). Один из CH<sub>Ph</sub> не может быть однозначно определен из-за перекрывания. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 374.1751, найдено: 374.1746.



(2*R*\*,4*S*\*,4*aS*\*)-4-(4-Метоксифенил)-4*a*-метил-2-фенил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс*-**18ta**)

Нитрозоацеталь **18ta** был получен из нитроната **9t** (100 мг, 0.34 ммоль) и арилтрифлата **1a** (82 мкл, 100 мг, 0.34 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1) дала 85 мг (68%) целевого нитрозоацетала в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*транс*-**18ta**). R<sub>f</sub> = 0.75 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 118-120 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).

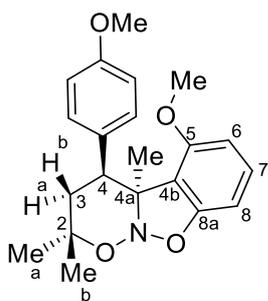
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.56 (с, 3H, Me(4a)), 2.06 (каж. дт,  $J = 13.1, 2.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 2.36 (каж. тд,  $J = 13.1, 11.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)_{\text{ax}}$ ), 3.64 (дд,  $J = 13.1, 3.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)_{\text{ax}}$ ), 3.90 (с, 3H, OMe), 5.09 (дд,  $J = 11.2, 2.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}(2)_{\text{ax}}$ ), 6.76 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 6.88 (каж. т,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 6.98-7.01 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.23 (каж. тд,  $J = 7.6, 1.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 7.27-7.37 (м, 5H, Ph), 7.40 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ; CH(4) / Me(4a);  $\text{CH}_{2b}(3)$  /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ;  $\text{CH}_{2a}(3)$  / CH(2); CH(2) / CH(4);  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$  /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 27.2 (Me(4a)), 33.6 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 46.7 (CH(4)), 55.3 (OMe), 76.2 (C(4a)), 78.4 (CH(2)), 109.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 113.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.39 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.42 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4b)$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 159.06 и 159.14 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(8a)$ –O и  $\text{C}_{\text{Ar}}$ –OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 374.1751, найдено: 374.1745.



*транс-18ya*

**(4aR\*,11bS\*,12S\*,12aR\*)-12-(4-Метоксифенил)-11b-метил-1,2,3,4,4a,11b,12,12a-октагидробензо[е]бензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18ya*)**

Нитрозоацеталь **18ya** был получен из нитроната **9y** (69 мг, 0.25 ммоль) и арилтрифлата **1a** (60 мкл, 75 мг, 0.25 ммоль) в соответствии с **ОП-7** со следующим изменением: после перемешивания в течение ночи добавили дополнительную порцию силана **9a** (30 мкл, 38 мг, 0.125 ммоль, 0.5 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем обрабатывали, как описано в **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 5:1) дала 53 мг (60%) целевого нитрозоацетала в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18ya*).  $R_f = 0.69$  (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 109-112 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.15-1.41 (м, 5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42 (с, 3H, Me(4a)), 1.56-1.68 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74-1.97 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ –CH(2)), 2.25-2.35 (м, 1H, CH(3)), 3.13 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H, CH(4)), 3.88 (с, 3H, OMe), 4.31 (каж. кв,  $J = 6.3$  Гц, 1H, CH(2)–O), 6.70 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 6.79-6.86 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 6.94 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.17-7.22 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ; CH(4) / Me(4a); CH(3) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ; CH(2) / CH(3); CH(4) /  $\text{CH}_2$ –CH(2); Me(4a) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 (Me(4a)), 33.9 (CH(3)), 47.5 (CH(4)), 55.3 (OMe), 72.6 (CH(2)), 74.2 (C(4a)), 107.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 113.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4b)$  или  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$  или  $\text{C}_{\text{Ar}}(4b)$ ), 131.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 157.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(8a)$ –O), 159.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ –OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 352.1907, найдено: 352.1909.



*транс-18аb*

**5-Метокси-4-(4-метоксифенил)-2,2,4а-триметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин**  
(*транс-18аb* и *цис-18аb*)

Нитрозоацеталь **18аb** был получен из нитроната **9а** (150 мг, 0.60 ммоль) и арилтрифлата **1b** (198 мг, 0.60 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 40:1, затем 20:1, затем 15:1, затем 10:1) дала 76 мг (*транс-18аb/цис-18аb* = 14:1; по  $^1\text{H}$  ЯМР) в виде белого твердого вещества и 110 мг (*транс-18аb/цис-18аb* = 1.2:1;  $^1\text{H}$  ЯМР) целевого нитрозоацетала в виде бесцветного масла. Общий выход: 186 мг (87%, *транс-18аb/цис-18аb* = 2.5:1). Очищенный основной изомер был выделен перекристаллизацией из смеси ПЭ/МТБЭ, 1:1.

Основной изомер (4*S*\*,4*aS*\*)-**18аb** (*транс-18аb*):

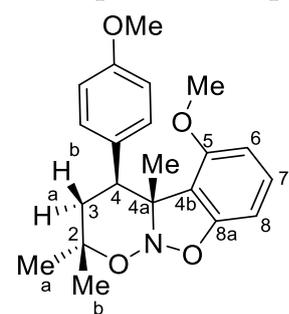
$R_f = 0.74$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 139-143 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.39 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.62 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.70 (дд,  $J = 13.6, 2.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 1.77 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 2.33 (каж. т,  $J = 13.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 2.96 (дд,  $J = 13.3, 2.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.04 (с, 3H,  $\text{OMe}(5)$ ), 3.81 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 6.13 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 6.39 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 6.77 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 6.89 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.11 (каж. т,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ).

Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}(4a)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_a(2)$ ;  $\text{OMe}(5) / \text{CH}_{Ar}(6)$ .

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 24.8 ( $\text{Me}(4a)$ ), 27.3 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 31.7 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 43.4 ( $\text{CH}(4)$ ), 54.5 ( $\text{OMe}(5)$ ), 55.3 ( $\text{OMe}$ ), 74.8 ( $\text{C}(4a)$ ), 81.5 ( $\text{C}(2)$ ), 100.3 ( $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 102.8 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 112.9 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 113.7 ( $\text{C}_{Ar}(4b)$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 133.2 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 155.2 ( $\text{C}_{Ar}(8a)-\text{O}$ ), 157.0 ( $\text{C}(5)_{Ar}-\text{OMe}$ ), 158.4 ( $\text{C}_{Ar}-\text{OMe}$ ).

Минорный изомер (4*S*\*,4*aR*\*)-**18аb** (*цис-18аb*):



*цис-18аb*

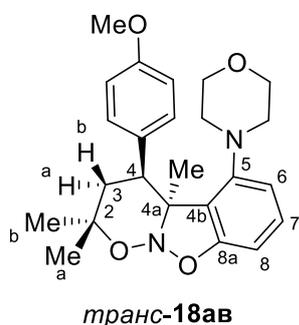
$R_f = 0.64$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.28 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.35 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 1.55 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.55-1.62 (м, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 2.32 (каж. т,  $J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.55 (дд,  $J = 13.9, 2.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.59 (с, 3H,  $\text{OMe}(5)$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 6.50 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 6.60 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 6.89 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.19 (каж. т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 7.26 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;

$\text{Me}(4a) / \text{CH}_{2b}(3)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_a(2)$ ;  $\text{OMe}(5) / \text{CH}_{Ar}(6)$ .

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 18.7 ( $\text{Me}(4a)$ ), 26.0 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 27.4 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 42.3 ( $\text{CH}(4)$ ), 54.2 ( $\text{OMe}(5)$ ), 55.3 ( $\text{OMe}$ ), 76.5 ( $\text{C}(2)$ ), 77.7 ( $\text{C}(4a)$ ), 101.9 ( $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 104.9 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 112.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 119.6 ( $\text{C}_{Ar}(4b)$ ), 130.3 (перекрыв.,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 131.4 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 156.0 ( $\text{C}(5)_{Ar}-\text{OMe}$ ), 158.4 и 158.6 ( $\text{C}_{Ar}(8a)-\text{O}$  и  $\text{C}_{Ar}-\text{OMe}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4+\text{H}^+]$ : 356.1856, найдено: 356.1857. Элементный анализ: рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : С, 70.96; Н, 7.09; N, 3.94. Найдено: С,

71.00; Н, 7.28; N, 3.77. Кристаллы *цис*-**18ав** для рентгеноструктурного анализа были получены кристаллизацией из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения *цис*-**18ав** была депонирована в Кембриджском центре структурных данных (CCDC 2250122).



**4-(4-Метоксифенил)-2,2,4а-триметил-5-морфолино-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс*-**18ав** и *цис*-**18ав**)**

Нитрозоацеталь **18ав** был получен из нитроната **9а** (100 мг, 0.40 ммоль) и морфолинзамещенного арилтрифлата **1в** (154 мг, 0.40 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1, затем 7:1) дала 76 мг (46%) целевого нитрозоацетала (основной изомер *транс*-**18ав**) в виде твердого белого вещества и 89 мг (53%) смеси нитрозоацеталей (соотношение *транс*-**18ав**/*цис*-**18ав** = 1.3:1) в виде бесцветного масла. Общий выход: 165 мг (99%, *транс*-**18ав**/*цис*-**18ав** = 3.2:1). Образец, обогащенный минорным изомером, был получен методом колоночной хроматографии второй фракции (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1).

Основной изомер (4*S*\*,4*aS*\*)-**18ав** (*транс*-**18ав**):

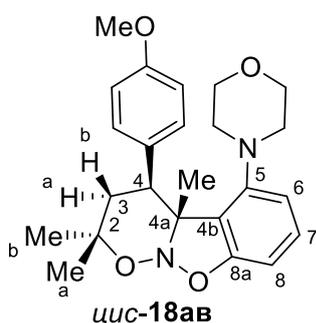
$R_f = 0.55$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 159-161 °С (разл.) (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>, 323К): δ, м.д.: 1.37 (уш с, 3Н, Me<sub>a</sub>(2)), 1.42 (с, 3Н, Me<sub>b</sub>(2)), 1.71-1.83 (м, 3Н, CH<sub>2ab</sub>-N и CH<sub>2a</sub>(3)), 1.86 (с, 3Н, Me(4*a*)), 2.27 (каж. т,  $J = 12.1$  Гц, 1Н, CH<sub>2b</sub>(3)), 2.58-2.64 (м, 2Н, CH<sub>2cd</sub>-N), 3.18 (app br d,  $J = 8.8$  Гц, 1Н, CH(4)), 3.37-3.52 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>-O), 3.79 (с, 3Н, OMe), 6.63 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(6)), 6.65-6.71 (м, 3Н, CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ar</sub>(8)), 6.83 (br d,  $J = 8.1$  Гц, 2Н, CH<sub>Ar</sub>), 7.20 (каж. т,  $J = 8.0$  Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>(7)).

Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH(4) / Me(4*a*); CH<sub>2b</sub>(3) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>2b</sub>(3) / Me<sub>a</sub>(2); CH(4) / Me<sub>b</sub>(2); CH<sub>2</sub>-N / CH<sub>Ar</sub>(6).

<sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>, 323К): δ, м.д.: 26.2 (Me(4*a*)), 27.3 (Me<sub>b</sub>(2)), 30.6 (уш, Me<sub>a</sub>(2)), 37.3 (уш, CH<sub>2</sub>(3)), 45.8 (уш, CH(4)), 54.0 (CH<sub>2</sub>-N), 55.3 (OMe), 67.2 (CH<sub>2</sub>-O), 75.4 (уш, C(4*a*)), 80.1 (уш, C(2)), 105.2 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 113.1 (CH<sub>Ar</sub>), 115.8 (уш, CH<sub>Ar</sub>(6)), 123.4 (C<sub>Ar</sub>(4*b*)), 130.1 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 134.3 (уш, C<sub>Ar</sub>), 151.7 (C<sub>Ar</sub>(5)-N), 156.3 (C<sub>Ar</sub>(8*a*)-O), 158.2 (C<sub>Ar</sub>-OMe).

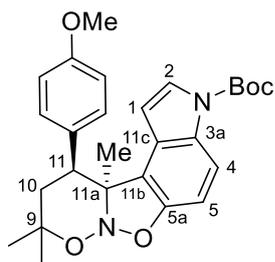
HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 411.2278, найдено: 411.2287.

Минорный изомер (4*S*\*,4*aR*\*)-**18ав** (*цис*-**18ав**):



$R_f$  (минор) = 0.50 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл.(minor) = 137-139 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.44 (уш с, 3Н, Me<sub>a</sub>(2)), 1.61 (с, 3Н, Me<sub>b</sub>(2)), 1.68 (дд,  $J = 13.7, 3.2$  Гц, 1Н, CH<sub>2a</sub>(3)), 1.81 (с, 3Н, Me(4*a*)), 2.26-2.37 (м, 3Н, CH<sub>2ab</sub>-N и CH<sub>2b</sub>(3)), 2.71-2.76 (м, 2Н, CH<sub>2cd</sub>-N), 3.16-3.26 (м, 2Н, CH<sub>2ab</sub>-O), 3.34-3.42 (м, 3Н, CH<sub>2cd</sub>-O и CH(4)), 3.79 (с, 3Н, OMe), 6.70 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1Н) и 6.71 (д,  $J =$

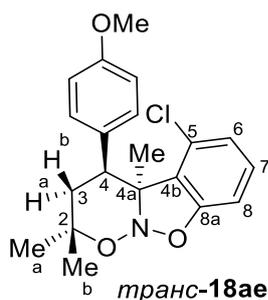
8.1 Гц, 1H) (CH<sub>Ar</sub>(6) и CH<sub>Ar</sub>(8)), 6.81 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.95 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (каж. т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(4a) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>2</sub>-N / Me(4a); Me(4a) / [CH<sub>2</sub>O+CH(4)]; Me(4a) / [CH<sub>2</sub>-N+CH<sub>2b</sub>(3)]. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 16.4 (Me(4a)), 27.4 (Me<sub>b</sub>(2)), 30.3 (Me<sub>a</sub>(2)), 36.6 (CH<sub>2</sub>(3)), 40.2 (CH(4)), 54.3 (уш, CH<sub>2</sub>-N), 55.3 (OMe), 66.8 (CH<sub>2</sub>-O), 71.7 (C(4a)), 79.8 (C(2)), 106.0 (CH<sub>Ar</sub>(8)), 113.5 (CH<sub>Ar</sub>), 115.0 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 127.6 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 151.0 (C<sub>Ar</sub>(5)-N), 155.2 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 158.6 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 411.2278, найдено: 411.2268.



*транс-5ad*

***трет*-Бутил (11*R*\*,11*aR*\*)-11-(4-метоксифенил)-9,9,11*a*-триметил-9,10,11,11*a*-тетрагидро-3*H*-[1,2]оксазино[2',3':2,3]изоксазоло[4,5-*e*]индол-3-карбоксилат (*транс-18aг*)**

Нитрозоацеталь **18aг** был получен из нитроната **9a** (20 мг, 0.08 ммоль) и арилтрифлата на основе индола **1г** (35 мг, 0.08 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1, затем 10:1) дала 21 мг (66%) целевого нитрозоацетала в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*транс-18aг*).  $R_f = 0.78$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 106-108 °С (разл.) (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.41 (с, 3H, Me<sub>a</sub>(9)), 1.65 (с, 9H, Boc), 1.68 (с, 3H, Me<sub>b</sub>(9)), 1.79 (с, 3H, Me(11a)), 1.71-1.76 (м, перекрыв., 1H, CH<sub>2a</sub>(10)), 2.33 (каж. т,  $J = 13.5$  Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(10)), 3.06 (дд,  $J = 13.1, 1.4$  Гц, 1H, CH(4)), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.74 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, CH(1)), 6.67-6.79 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub> и CH(5)), 6.82 (уш м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, CH(2)), 8.00 (br d,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(4)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(11a) / CH<sub>Ar</sub>; CH(11) / Me(11a); Me(11a) / CH(1); Boc / CH(2); Boc / CH(4). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 26.1 (Me(11a)), 27.6 (Me(9)), 28.2 (Me<sub>Boc</sub>), 31.9 (Me(9)), 35.4 (CH<sub>2</sub>(10)), 42.6 (CH(11)), 55.5 (OMe), 75.0 (C(11a)), 81.8 (C(9)), 83.5 (C<sub>Boc</sub>), 104.3 (CH(1) и CH(5)), 113.7 (CH<sub>Ar</sub>), 115.6 (CH(4)), 117.2 (C(11b)), 126.5 (CH(2)), 128.2 (C(11c)), 130.5 (уш, CH<sub>Ar</sub> и C(3a)), 131.8 (C<sub>Ar</sub>), 149.6 (C=O), 150.2 (C(5a)-O), 159.0 (C<sub>Ar</sub>-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>]: 465.2384, найдено: 465.2372.



*транс-18ae*

**5-Хлор-4-(4-метоксифенил)-2,2,4*a*-триметил-2,3,4,4*a*-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18ae* и *цис-18ae*)**

Нитрозоацеталь **18ae** был получен из нитроната **9a** (62 мг, 0.25 ммоль) и арилтрифлата **1e** (83 мг, 0.25 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1) дала

47 мг (52 %) целевого нитрозоацетала (*транс-18ae*/*цис-18ae* = 2.1:1;  $^1\text{H}$  ЯМР) в виде бесцветного масла. Дальнейшее элюирование (ПЭ/ЭА, 1:1; а затем 1:4) дало 23 мг (37%) исходного нитроната **9a**. Выход **18ae** с учетом конверсии исходного *N*-оксида – 83%. Очищенный основной изомер (*транс-18ae*) был получен из изомерной смеси путем кристаллизации из ПЭ/ЭА, 10:1.

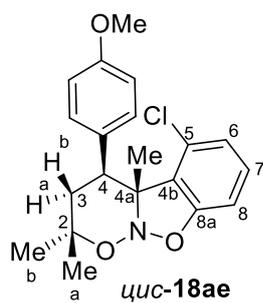
Основной изомер (4*S*\*,4*aS*\*)-**18ae** (*транс-18ae*):

$R_f = 0.50$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 126-128 °С (ПЭ/ЭА, 10:1).

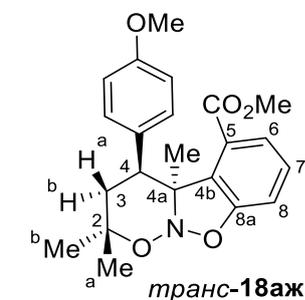
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.42 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.57 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.72-1.82 (м, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 1.81 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 2.31 (каж. т,  $J = 13.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.03 (дд,  $J = 12.6, 2.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.81 (с, 3H, OMe), 6.63 (дд,  $J = 8.0, 0.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 6.70 (дд,  $J = 8.0, 0.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 6.75-6.87 (м, 4H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.10 (каж. т,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}(4a)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_a(2)$ .

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 24.6 ( $\text{Me}(4a)$ ), 27.3 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 31.3 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 44.1 ( $\text{CH}(4)$ ), 55.3 (OMe), 75.0 (C(4a)), 81.6 (C(2)), 106.1 ( $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 113.5 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 124.5 (C<sub>Ar</sub>(4b)), 130.2 ( $\text{CH}_{Ar}(7)$ ), 130.4 (уш,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 131.5 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>(5)), 155.7 (C(8a)<sub>Ar</sub>-O), 159.0 (C<sub>Ar</sub>-OMe).

Минорный изомер (4*S*\*,4*aR*\*)-**18ae** (*цис-18ae*):



$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.49 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.53 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.62 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 1.68-1.73 (м, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 2.33 (каж. т,  $J = 13.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.50 (дд,  $J = 13.6, 3.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.83 (с, 3H, OMe), 6.77-6.87 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ,  $\text{CH}_{Ar}(8)$ , и  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.06 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.13 (каж. т,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(7)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(4a) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{CH}_{Ar}$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_a(2)$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}_b(2)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ , характеристичные сигналы):  $\delta$ , м.д.: 16.4 ( $\text{Me}(4a)$ ), 26.8 ( $\text{Me}_b(2)$ ), 29.3 ( $\text{Me}_a(2)$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 40.3 ( $\text{CH}(4)$ ), 55.3 (OMe), 73.9 (C(4a)), 79.2 (C(2)), 107.4 ( $\text{CH}_{Ar}(8)$ ), 113.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 122.8 ( $\text{CH}_{Ar}(6)$ ), 156.3 (C<sub>Ar</sub>(8a)-O), 158.8 (C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3+\text{H}^+]$ : 360.1361, найдено: 360.1355.



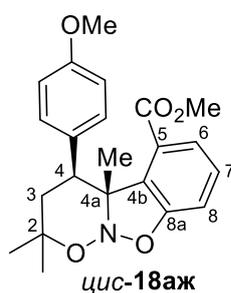
**5-Метокси-4-(4-метоксифенил)-2,2,4а-триметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (*транс-18аж* и *цис-18аж*)**

Нитрозоацеталь **18аж** был получен из нитроната **9a** (14.7 мг, 0.059 ммоль) и арилтрифлата **1ж** (21 мг, 0.059 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 10:1) дала 9.5 мг (42 %) *транс-18аж* и 4 мг (18%) смеси *транс-18аж* и *цис-18аж* (d.r. 1:1). Дальнейшее элюирование (ПЭ/ЭА, 1:1; и затем 1:4) дало 5.5 мг (37%) исходного нитроната **9a**. Общий выход **18аж**: 60%, d.r. 5.8:1. Выход **18аж** с учетом конверсии исходного *N*-оксида – 95%.

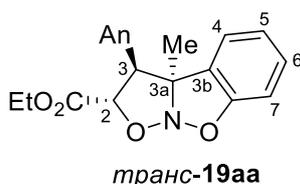
Основной изомер (4*S*\*,4*aS*\*)-**18аж** (*транс*-**18аж**):

Белое твердое вещество.  $R_f = 0.36$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 160-162 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.91 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.50 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.84 (дд, перекрывает,  $J = 13.7, 4.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 1.84 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 2.22 (дд,  $J = 13.7, 4.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.48 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.61 (каж. т,  $J = 4.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.73 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 6.58 (уш м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (уш м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (дд,  $J = 7.2, 1.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 7.25-7.33 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC, бензол- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 0.88 (с, 3H,  $\text{Me}_a(2)$ ), 1.49 (с, 3H,  $\text{Me}_b(2)$ ), 1.61 (дд,  $J = 13.8, 3.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(3)$ ), 1.93 (с, 3H,  $\text{Me}(4a)$ ), 2.06 (дд,  $J = 13.8, 4.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(3)$ ), 3.16 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.19 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.63 (т,  $J = 4.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 6.63 – 6.38 (уш м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.85 – 6.79 (дд,  $J = 8.0, 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 6.89 (дд,  $J = 8.0, 1.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 7.31 (дд,  $J = 7.5, 1.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 24.9 ( $\text{Me}(4a)$ ), 28.0 ( $\text{Me}_a(2)$  и  $\text{Me}_b(2)$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 47.2 ( $\text{CH}(4)$ ), 51.6 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 55.2 ( $\text{OMe}$ ), 77.8 ( $\text{C}(2)$ ), 78.5 ( $\text{C}(4a)$ ), 112.3 (уш,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(8)$ ), 123.6 и 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ), 130.5 (уш,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4b)$ ), 132.0 (уш,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 157.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OMe}$ ), 158.3 ( $\text{C}(8a)_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 165.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ).

Характеристичные NOESY-взаимодействия (бензол- $d_6$ ):  $\text{Me}_a(2) / \text{CH}_{\text{Ar}}$ ;  $\text{CH}_{2a}(3) / \text{CH}_{\text{Ar}}$ ;  $\text{CH}(4) / \text{Me}(4a)$ ;  $\text{Me}_a(2) / \text{CH}_{2a}(3)$ ;  $\text{CH}_{2b}(3) / \text{Me}_b(2)$ .



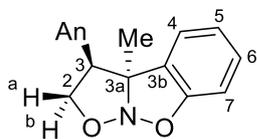
Минорный изомер (4*S*\*,4*aR*\*)-**18аж** (*цис*-**18аж**): (Охарактеризован в смеси с *транс*-**18аж**)  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.36 (с, 3H,  $\text{Me}$ ), 1.58 (с, 3H,  $\text{Me}$ ), 1.55 (дд,  $J = 13.0, 2.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 1.78 (с, 3H,  $\text{Me}$ ), 2.29 (дд,  $J = 13.0, 13.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 3.25 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.34 (дд,  $J = 13.0, 2.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 3.83 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 6.87 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (дд,  $J = 7.4, 1.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 – 7.24 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5+\text{H}^+]$ : 384.1805, найдено: 384.1813.



Этил (2*S*\*,3*S*\*,3*aS*\*)-3-(4-метоксифенил)-3*a*-метил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазол[2,3-*b*]изоксазол-2-карбоксилат (*транс*-**19аа**)

Нитрозоацеталь **19аа** был получен из нитроната **13а** (100 мг, 0.36 ммоль) и арилтрифлата **1а** (87 мкл, 107 мг, 0.36 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1, затем 8:1) дала 42 мг (33%) целевого нитрозоацетала в виде жёлтого масла. Единственный диастереомер (*транс*-**19аа**).  $R_f = 0.46$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.15 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77 (с, 3H,  $\text{Me}(3a)$ ), 3.80 (с, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.88 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(3)$ ), 4.14 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.98 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(2)$ ), 5.97 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(4)$ ), 6.65 (каж. т,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(5)$ ), 6.76-6.85 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(7)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (каж. тд,  $J = 7.8, 1.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(6)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{Me}(3a)/\text{CH}_{\text{Ar}}$ ;  $\text{Me}(3a)-\text{CH}(3)$ ;  $\text{CH}(2)/\text{CH}_{\text{Ar}}$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,

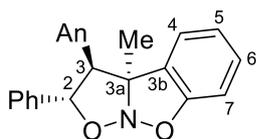
CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 14.0 (CH<sub>2</sub>CH3), 25.0 (Me(3a)), 55.2 (OMe), 61.6 (CH(3)), 61.8 (OCH2CH3), 82.3 (CH(2)), 84.2 (C(3a)), 106.8 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.7 (CH<sub>Ar</sub>), 121.0 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 123.8 (C<sub>Ar</sub>), 124.7 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 125.7 (C(3b)), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 130.1 (CH<sub>Ar</sub>), 156.3 (C(7a)–O), 159.4 (C<sub>Ar</sub>–OMe), 167.7 (C=O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>+Na<sup>+</sup>]: 378.1312, найдено: 378.1308.



*транс-196а*

**(3*S*\*,3*aS*\*)-3-(4-Метоксифенил)-3*a*-метил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол (*транс-196а*)**

Нитрозоацеталь **196а** был получен из нитроната **13б** (100 мг, 0.48 ммоль) и арилтрифлата **1а** (117 мкл, 144 мг, 0.48 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 20:1) дала 77 мг (57%) целевого нитрозоацетала **196а** в виде светло-желтого масла. Единственный диастереомер (*транс-196а*). R<sub>f</sub> = 0.50 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.76 (с, 3H, Me(3a)), 3.71 (дд, *J* = 12.1, 7.0 Гц, 1H, CH(3)), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.33 (дд, *J* = 12.1, 8.8 Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>(2)–O), 4.47 (дд, *J* = 8.8, 7.0 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>(2)–O), 5.96 (дд, *J* = 7.6, 0.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(4)), 6.62 (каж. тд, *J* = 7.5, 0.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.77–6.80 (м, 5H, CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.15 (ддд, *J* = 8.2, 7.4, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(3a)/CH<sub>Ar</sub>; Me(3a)/CH(3); CH<sub>2a</sub>(2)/CH<sub>Ar</sub>. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 25.4 (Me(3a)), 55.3 (OMe), 58.1 (CH(3)), 73.6 (CH<sub>2</sub>(2)–O), 83.3 (C(3a)), 106.3 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.6 (CH<sub>Ar</sub>), 120.5 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 124.7 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 125.1 (C<sub>Ar</sub>), 126.1 (C(3b)), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 129.8 (CH<sub>Ar</sub>), 156.6 (C(7a)–O), 159.2 (C<sub>Ar</sub>–OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 284.1281, найдено: 284.1275.

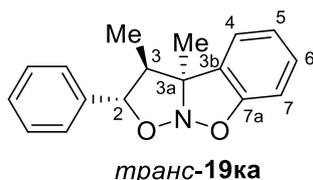


*транс-196а*

**(2*S*\*,3*S*\*,3*aS*\*)-3-(4-Метоксифенил)-3*a*-метил-2-фенил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол (*транс-196а*)**

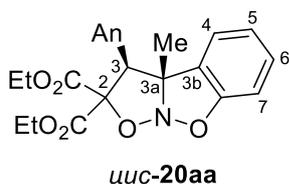
Нитрозоацеталь **196а** был получен из нитроната **13в** (87 мг, 0.31 ммоль) и арилтрифлата **1а** (75 мкл, 92 мг, 0.31 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 8:1) дала 66 мг (60%) целевого нитрозоацетала **196а** в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*транс-196а*). R<sub>f</sub> = 0.52 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 143–145 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.85 (с, 3H, Me(3a)), 3.68 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H, CH(3)), 3.78 (с, 3H, OMe), 5.57 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H, CH(2)–O), 6.00 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(4)), 6.67 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 6.75 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.81 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.85 (каж. т, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.20 (каж. т, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)), 7.28–7.37 (м, 5H, Ph). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(3a) / CH<sub>Ar</sub>; Me(3a) / CH(3); CH(3) / Ph; CH(2) / CH<sub>Ar</sub>; CH<sub>Ar</sub>(4) / CH<sub>Ar</sub>. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 25.9 (Me(3a)), 55.2 (OMe), 65.6 (CH(3)), 84.6 (C(3a)), 86.5 (CH(2)–O),

106.5 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.7 (CH<sub>Ar</sub>), 120.6 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 124.8 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 124.9 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (C(3b)), 127.0 (CH<sub>Ph</sub>), 128.5 (CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (CH<sub>Ph</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 135.2 (C<sub>Ph</sub>), 156.5 (C(7a)–O), 159.2 (C<sub>Ar</sub>–OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 360.1594, найдено: 360.1604. Элементный анализ: рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 76.62; H, 5.59; N, 3.90. Найдено: C, 76.61; H, 5.83; N, 3.97. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **19ва** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2250118).



**(2*R*\*,3*R*\*,3*aR*\*)-3,3*a*-Диметил-2-фенил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол (*транс-19ка*)**

Нитрозоацеталь **19ка** был получен из нитроната **13к** (64 мг, 0.33 ммоль) и арилтрифлата **1а** (100 мг, 0.33 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1) дала 56 мг (62%) of the Нитрозоацеталь **19ка** в виде жёлтого масла. Единственный диастереомер (*транс-19ка*). *R<sub>f</sub>* = 0.68 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.94 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H, Me(3)), 1.78 (с, 3H, Me(3*a*)), 2.48 (dq, *J* = 10.9, 6.9 Гц, 1H, CH(3)), 4.76 (д, *J* = 10.9 Гц, 1H, CH(2)), 6.86 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 6.99 (тд, *J* = 7.5, 0.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 7.13 (д, *J* = 7.5, 0.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(4)), 7.27 (каж. тд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(6)), 7.35-7.39 (м, 5H, Ph). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(3*a*) / CH(3); Me(3) / CH(2); Me(3) / CH<sub>Ar</sub>(4); CH(3) / Ph; Me(3) / Ph. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 10.7 (Me(3)), 25.4 (Me(3*a*)), 54.7 (CH(3)), 83.7 (C(3*a*)), 89.5 (CH(2)), 107.1 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 121.0 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 124.0 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 126.5 (C(3*b*)), 127.1 (CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (CH<sub>Ph</sub>), 128.9 (CH<sub>Ph</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 135.6 (C<sub>Ph</sub>), 157.1 (C(7*a*)–O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 268.1332, найдено: 268.1327.

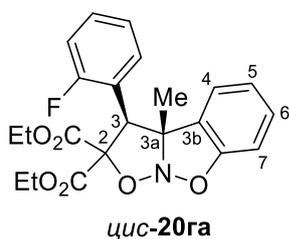


**Диэтил (3*S*\*,3*aR*\*)-3-(4-метоксифенил)-3*a*-метил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол-2,2-дикарбоксилат (*цис-20аа*)**

Нитрозоацеталь **20аа** был получен из нитроната **14а** (100 мг, 0.28 ммоль) и арилтрифлата **1а** (69 мкл, 85 мг, 0.28 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1) дала 85 мг (70%) целевого нитрозоацетала **20аа** в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*цис-20аа*). *R<sub>f</sub>* = 0.35 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 108-109 °C (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.85 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H, Me(3*a*)), 3.64-3.90 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (с, перекрыв., 3H, OMe), 4.86 (с, 1H, CH(3)), 6.89-6.94 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.08 (каж. т, *J* = 7.4 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 7.26-7.31 (CH<sub>Ar</sub>(4) и CH<sub>Ar</sub>(6)), 7.40 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). Характеристичные NOESY-

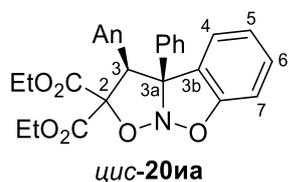
взаимодействия: Me(3a) / CH<sub>Ar</sub>; Me(3a) / CH(3); Me(3a) / CH<sub>Ar</sub>(4); CH(3) / [CH<sub>Ar</sub>(4) и CH<sub>Ar</sub>(6)]. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.1 (Me(3a)), 55.3 (OMe), 62.0 (CH(3)), 62.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 83.8 (C(3a)), 93.3 (C(2)), 108.6 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.8 (CH<sub>Ar</sub>), 122.9 и 123.4 (CH<sub>Ar</sub>(4) и CH<sub>Ar</sub>(5)), 126.5 (C(3b)), 129.75 (C<sub>Ar</sub>), 129.78 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 156.3 (C(7a)–O), 159.5 (C<sub>Ar</sub>–OMe), 164.6 (C=O), 167.0 (C=O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>+H<sup>+</sup>]: 428.1704, найдено: 428.1697.

Элементный анализ: рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>: C, 64.63; H, 5.90; N, 3.28. Найдено: C, 64.50; H, 5.98; N, 3.27. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **20aa** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2237936).



**Диэтил (3*S*\*,3*aR*\*)-3-(2-фторфенил)-3*a*-метил-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол-2,2-дикарбоксилат (*цис-20га*)**

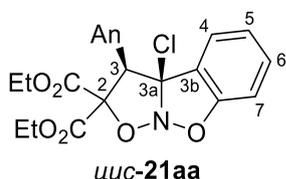
Нитрозоацеталь **20га** был получен из нитроната **14г** (100 мг, 0.29 ммоль) и арилтрифлата **1а** (72 мкл, 88 мг, 0.29 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 8:1, затем 6:1) дала 93 мг (76%) целевого нитрозоацетала в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер (*цис-20га*). R<sub>f</sub> = 0.45 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 105-107 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.81 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H, Me(3a)), 3.65-3.91 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.47 (с, 1H, CH(3)), 6.92 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.07-7.21 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>(5), CH<sub>o-F</sub>, CH<sub>p-F</sub>), 7.26-7.36 (м, CH<sub>Ar</sub>(4), CH<sub>Ar</sub>(6), и CH<sub>m-F</sub>), 7.60 (каж. тд, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 1H, CH<sub>m-F</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(3a) / CH<sub>m-F</sub>; Me(3a) – CH(3); Me(3a) / [CH<sub>Ar</sub>(4) + CH<sub>Ar</sub>(6) + CH<sub>m-F</sub>]; CH(3) / [CH<sub>Ar</sub>(4) + CH<sub>Ar</sub>(6) + CH<sub>m-F</sub>]. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.9 (Me(3a)), 53.0 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.7 Гц, CH(3)), 62.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 83.6 (C(3a)), 93.0 (C(2)), 108.5 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 115.4 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 22.9 Гц, CH<sub>o-F</sub>), 122.1 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 13.1 Гц, C<sub>o-F</sub>), 123.0 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 123.5 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 124.4 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.8 Гц, CH<sub>p-F</sub>), 129.2 (C(3b)), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 130.1 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8.5 Гц, CH<sub>m-F</sub>), 130.6 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 2.2 Гц, CH<sub>m-F</sub>), 156.4 (C(7a)–O), 161.0 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 247.3 Гц, C–F), 164.3 (C=O), 166.5 (C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: -117.7-118.0 (м). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub>+H<sup>+</sup>]: 416.1504, найдено: 416.1506. Элементный анализ: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub>: C, 63.61; H, 5.34; N, 3.37. Найдено: C, 63.53; H, 5.43; N, 3.46.



**Диэтил (3*S*\*,3*aS*\*)-3-(4-метоксифенил)-3*a*-phenyl-3,3*a*-дигидро-2*H*-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол-2,2-дикарбоксилат (*цис-20иа*)**

Нитрозоацеталь **20иа** был получен из нитроната **14и** (100 мг, 0.24 ммоль) и арилтрифлата **1а** (59 мкл, 72 мг, 0.24 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 7:1, затем 5:1) дала 105 мг (89%) целевого нитрозоацетала **бса** в виде твердого белого вещества и 6 мг (6%) исходного нитроната. Единственный диастереомер (*цис*-**20иа**).  $R_f = 0.26$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 142-144 °С (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.86 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.67-3.79 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.44 (с, 1H, CH(3)), 6.64 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.93 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(7)), 6.98-7.07 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>(5) и CH<sub>Ph</sub>), 7.09 (каж. т,  $J = 7.4$  Гц, 2H, CH<sub>Ph</sub>), 7.21-7.27 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>(6) и CH<sub>Ar</sub>), 7.36 (каж. д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, CH<sub>Ph</sub>), 7.50 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(4)).

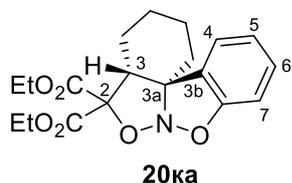
Характеристичные NOESY-взаимодействия : Ph(3a) / CH(3); CH<sub>Ar</sub>(4) / CH(3). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.0 (OMe), 62.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.6 (CH(3) и OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 88.5 (C(3a)), 93.6 (C(2)), 109.0 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.2 (CH<sub>Ar</sub>), 123.1 (CH<sub>Ar</sub>(5)), 124.4 (CH<sub>Ar</sub>(4)), 125.8 (CH<sub>Ph</sub>), 126.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.1 (CH<sub>Ph</sub>), 128.3 (CH<sub>Ph</sub>), 128.8 (C(3b)), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 131.8 (CH<sub>Ar</sub>), 138.2 (C<sub>Ph</sub>), 156.1 (C(7a)-O), 158.9 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 164.6 (C=O), 167.1 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>+H<sup>+</sup>]: 490.1860, найдено: 490.1856. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°С. Кристаллографическая информация для соединения **20иа** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2237937).



Диэтил (**3R\***,**3aS\***)-3а-хлор-3-(4-метоксифенил)-3,3а-дигидро-2Н-бензо[d]изоксазол[2,3-*b*]изоксазол-2,2-дикарбоксилат (*цис*-**21аа**)

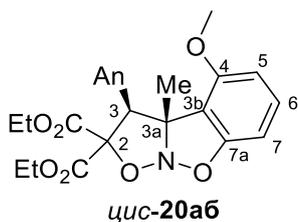
Нитрозоацеталь **21аа** был получен из нитроната **15а** (100 мг, 0.27 ммоль) и арилтрифлата **1а** (65 мкл, 80 мг, 0.27 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 8:1, затем 7:1, затем 5:1) дала 72 мг (60%) целевого нитрозоацетала **21аа** в виде светло-желтого масла. Единственный диастереомер (*цис*-**21аа**).  $R_f = 0.29$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 127-129 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.87 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72-3.89 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (с, перекрывает, 3H, OMe), 5.16 (с, 1H, CH(3)), 6.91-6.97 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub> и CH<sub>Ar</sub>(7)), 7.17 (каж. т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>(5)), 7.36-7.49 (м, 4H, CH<sub>Ar</sub>(4), CH<sub>Ar</sub>(6) и CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (OMe), 62.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.96 (CH(3)), 63.02 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 93.7 (C(2)), 101.1 (C(3a)-Cl), 108.9 (CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.6 (CH<sub>Ar</sub>), 123.8 и 124.4 (CH<sub>Ar</sub>(4) и CH<sub>Ar</sub>(5)), 125.7 и 126.0 (C(3b) и C<sub>Ar</sub>), 131.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.9 (CH<sub>Ar</sub>(6)), 157.1 (C(7a)-O), 159.9 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 163.5 (C=O), 166.2 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>7</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 465.1423, найдено: 465.1408. Элементный анализ: рассчитано для

$C_{22}H_{22}ClNO_7$ : С, 59.00; Н, 4.95; N, 3.13. Найдено: С, 58.84; Н, 4.91; N, 3.15. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **21аа** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2237938).



Диэтил (**4aR\***,**12bS\***)-2,3,4,4а-тетрагидробензо[с]бензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*] изоксазол-5,5(1H)-дикарбоксилат (**20ка**)

Нитрозоацеталь **20ка** был получен из нитроната **14к** (156 мг, 0.55 ммоль) и арилтрифлата **1а** (133 мкл, 163 мг, 0.55 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1, затем 7:1) дала 134 мг (68%) целевого циклоаддукта в виде бледно-желтого твердого вещества. Единственный диастереомер.  $R_f = 0.50$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 120-123 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.96 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.27 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.35-1.48 (м, 1H,  $CH_{2a}$ ), 1.51-1.62 (м, 1H,  $CH_{2b}$ ), 1.64-1.75 (м, 3H,  $CH_{2cde}$ ), 1.85-2.01 (м, 3H,  $CH_{2fgh}$ ), 3.54 (дкв,  $J = 10.7, 7.2$  Гц, 1H,  $CH_{2a}CH_3$ ), 3.63 (dq,  $J = 10.7, 7.2$  Гц, 1H,  $CH_{2b}CH_3$ ), 3.76 (дд,  $J = 12.3, 5.8$  Гц, 1H,  $CH(3)$ ), 4.14-4.42 (м, 2H,  $CH_{2cd}CH_3$ ), 6.91 (каж. д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $CH_{Ar(7)}$ ), 7.02 (каж. тд,  $J = 7.5, 0.8$  Гц, 1H,  $CH_{Ar(5)}$ ), 7.16 (каж. д,  $J = 7.5, 0.8$  Гц, 1H,  $CH_{Ar(4)}$ ), 7.24 (каж. тд,  $J = 7.7, 1.3$  Гц, 1H,  $CH_{Ar(6)}$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $CH(3)/CH_{Ar(4)}$ .  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 13.7 ( $CH_2CH_3$ ), 14.1 ( $CH_2CH_3$ ), 21.8 ( $CH_2$ ), 23.5 ( $CH_2$ ), 24.7 ( $CH_2$ ), 33.0 ( $CH_2$ ), 49.8 ( $CH(3)$ ), 62.2 ( $OCH_2CH_3$ ), 62.5 ( $OCH_2CH_3$ ), 81.3 ( $C(3a)$ ), 92.0 ( $C(2)$ ), 109.0 ( $CH_{Ar(7)}$ ), 122.7 ( $CH_{Ar(5)}$ ), 124.0 ( $CH_{Ar(4)}$ ), 129.0 ( $C(3b)$ ), 129.8 ( $CH_{Ar(6)}$ ), 157.1 ( $C_{Ar(7a)}-O$ ), 165.6 ( $C=O$ ), 167.2 ( $C=O$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[M+H]^+$  для  $[C_{19}H_{23}NO_6+H]^+$ : 362.1598, найдено: 362.1606.



Диэтил (**3S\***,**3aR\***)-4-метокси-3-(4-метоксифенил)-3а-метил-3,3а-дигидро-2H-бензо[*d*]изоксазоло[2,3-*b*]изоксазол-2,2-дикарбоксилат (*цис*-**20аб**)

Нитрозоацеталь **20аб** был получен из нитроната **14а** (100 мг, 0.28 ммоль) и метоксизамещенного арилтрифлата **1б** (93 мг, 0.28 ммоль) в соответствии с ОП-7. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 5:1, затем 3:1) дала 106 мг (81%) целевого нитрозоацетала **20аб** в виде твердого белого вещества. Единственный диастереомер (*цис*-**20аб**).  $R_f = 0.35$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 101-102°C (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.82 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.04 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.25 (с, 3H,  $Me(3a)$ ), 3.56-3.90 (м, 4H,  $2 \times CH_2CH_3$ ), 3.81 (с, перекрыв., 3H,  $OMe$ ), 3.98 (м, 3H,  $C_{Ar(4)}-OMe$ ), 5.21 (с, 1H,  $CH(3)$ ), 6.52-6.56 (м, 2H,  $CH_{Ar(5)}$  и  $CH_{Ar(7)}$ ), 6.88 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.22 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,

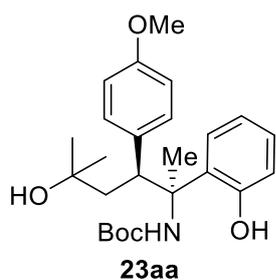
CH<sub>Ar</sub>(6)), 7.39 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: Me(3a) / CH<sub>Ar</sub>. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 13.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.7 (Me(3a)), 55.3 (OMe), 55.9 (OMe(4)), 59.7 (CH(3)), 62.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 83.7 (C(3a)), 93.4 (C(2)), 101.5 и 105.0 (CH<sub>Ar</sub>(5) и CH<sub>Ar</sub>(7)), 113.7 (CH<sub>Ar</sub>), 116.1 (C<sub>Ar</sub>(3b)), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.3 и 131.4 (CH<sub>Ar</sub>(6) и CH<sub>Ar</sub>), 155.9 (C<sub>Ar</sub>(4)-OMe), 157.7 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O), 159.3 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 164.8 (C=O), 167.1 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>+H<sup>+</sup>]: 458.1809, найдено: 458.1802.

### 4.3.3. Синтетические трансформации полученных нитрозоацеталей

#### Восстановление нитрозоацеталей 18-20

Общая методика синтеза аминоспиртов **23** и **24** (ОП-8):

Суспензию никеля Ренея (приблизительно 25-80 мг) в воде помещали в стеклянную виалу и промывали MeOH (3 × 2 мл). Затем добавляли MeOH (0.5-1.0 мл) и полученную суспензию переносили в другую виалу, содержащую раствор соответствующего нитрозоацетала **18** или **19-20** (0.06-0.23 ммоль) и Voc<sub>2</sub>O (1.5 экв.) в MeOH (концентрация нитрозоацетала составляла приблизительно 0.013-0.13 М). Виалу снабжали магнитной мешалкой и помещали в стальной автоклав, который затем заполняли водородом до давления 30 атм. Гидрирование проводили при указанной температуре в течение 2-6 ч при интенсивном перемешивании. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и медленно сбрасывали давление. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевых защищенных аминоспиртов **xx** или **xx**.

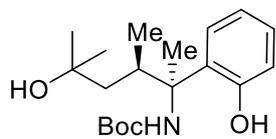


#### *tert*-Бутил ((2S\*,3S\*)-5-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-5-метилгексан-2-ил)карбамат (**23aa**)

Аминоспирт **23aa** был получен из нитрозоацетала **18aa** (50 мг, 0.15 ммоль) в соответствии с ОП-8. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~50 мг) в метаноле (1.5 мл) при 50°C в течение 2 часов. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1) дала

55 мг (83%) целевого защищенного аминоспирта **23aa** в виде твердого белого вещества. R<sub>f</sub> = 0.18 (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.78 (с, 3H, Me), 0.79 (с, 3H, Me), 1.05-1.44 (уш, 1H, CH-OH), 1.18 (с, 9H, *t*-Bu), 1.59 (каж. д,  $J = 13.9$  Гц, 1H, CH<sub>2a</sub>), 1.68 (с, 3H, N-C-Me), 1.98 (дд,  $J = 13.9, 9.8$  Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>), 3.42 (каж. д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, CH-Ar), 3.85 (с, 3H, OMe), 4.68 (уш с, 1H, NH), 6.87-6.92 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.97 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.16-7.21 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.32 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.97 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>-OH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 19.5 (N-C-Me), 27.8 (Me<sub>Voc</sub>), 29.0 (Me), 29.2 (Me), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 47.0 (CH-Ar), 55.3 (OMe), 61.4 (C-N), 71.0 (Me<sub>2</sub>C-O), 80.8 (C<sub>Voc</sub>), 114.6 (CH<sub>Ar</sub>), 117.3 (CH<sub>Ar</sub>), 119.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>),

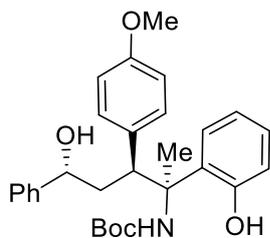
129.2 (C<sub>Ar</sub>), 131.4 (уш, CH<sub>Ar</sub>), 131.7 (C<sub>Ar</sub>), 154.6 и 155.2 (C=O и C<sub>Ar</sub>-O), 159.2 (C<sub>Ar</sub>-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>]: 430.2588, найдено: 430.2579.



**23ка**

**трет-Бутил ((2S\*,3R\*)-5-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-3,5-диметилгексан-2-ил)карбамат (23ка)**

Аминоспирт **23ка** был получен из нитрозоацетала **18ка** (30 мг, 0.13 ммоль) в соответствии с **ОП-8**. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~30 мг) в метаноле (1.0 мл) при к.т. в течение 2 часов. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1, затем 1:1) дала 38 мг (88%) целевого защищенного аминоспирта **23ка** в виде белой пены. R<sub>f</sub> = 0.28 (ПЭ/ EtOAc, 2:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.95 (с, 3H, O-C-Me), 1.02 (с, 3H, O-C-Me), 1.17 (д, перекрывает, J = 6.7 Гц, 3H, CH-Me), 1.13-1.20 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>), 1.29 (с, 9H, *t*-Bu), 1.43 (каж. д, J = 13.9 Гц, 1H, CH<sub>2b</sub>), 1.67 (с, 3H, N-C-Me), 2.51 (каж. п, J = 6.8 Гц, 1H, CH-Me), 5.46 (уш с, 1H, NH), 6.78 (д, J = 8.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.83 (каж. т, J = 7.6 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.09 (каж. тд, J = 7.7, 1.4 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.17 (дд, J = 7.8, 1.3 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.05 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>-OH). CH-OH нельзя однозначно соотнести из-за уширения сигнала. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 17.7 (CH-Me), 19.6 (N-C-Me), 28.1 (Me<sub>Boc</sub>), 29.3 (O-C-Me), 29.5 (O-C-Me), 35.3 (CH-Me), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (C-N), 71.3 (Me<sub>2</sub>C-O), 80.1 (C<sub>Boc</sub>), 117.1 (CH<sub>Ar</sub>), 119.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 154.6 (C<sub>Ar</sub>-O), 156.3 (C=O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 338.2326, найдено: 338.2321.



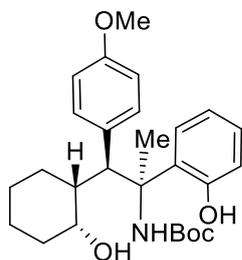
**23та**

**трет-Бутил ((2S\*,3S\*,5R\*)-5-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-5-фенилпентан-2-ил)карбамат (23та)**

Аминоспирт **23та** был получен из нитрозоацетала **18та** (25.0 мг, 0.067 ммоль) в соответствии с **ОП-8**. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~25 мг) в метаноле (5 мл) при 50°C в течение 2 часов. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 1:1, затем 1:2, затем

ЭА) дала 18.5 мг (58%) целевого защищенного аминоспирта **23та** в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0.58 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.23 (с, 9H, *t*-Bu), 1.70 (с, 3H, Me), 1.72-1.84 (м, 1H, CH<sub>2a</sub>), 1.95-2.07 (м, 1H, CH<sub>2b</sub>), 3.75 (дд, J = 11.7, 2.1 Гц, 1H, CH-Ar), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.09-4.17 (м, 1H, CH-OH), 4.74 (уш с, 1H, NH), 6.84-6.93 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.98 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.03-7.08 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.11 (каж. д, J = 7.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.17-7.27 (м, 6H, CH<sub>Ar</sub>), 7.93 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>-OH). CH-OH нельзя однозначно соотнести из-за уширения сигнала. <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 20.3 (N-C-Me), 27.9 (Me<sub>Boc</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH-Ar), 55.3 (OMe), 61.2 (C-N), 71.7 (CH-O), 80.8 (C<sub>Boc</sub>), 114.5 (CH<sub>Ar</sub>), 117.5 (CH<sub>Ar</sub>), 119.8 (CH<sub>Ar</sub>), 125.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0

(N–C–C<sub>Ar</sub>), 130.1 (CH–C<sub>Ar</sub>), 131.5 (уш, CH<sub>Ar</sub>), 144.9 (C<sub>Ar</sub>), 154.6 (C<sub>Ar</sub>–OH), 155.3 (C=O), 159.2 (C<sub>Ar</sub>–OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>+Na<sup>+</sup>]: 500.2407, найдено: 500.2406.

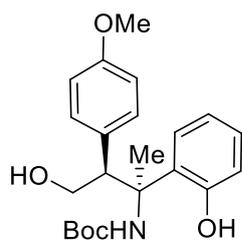


**23ya**

***трет*-Бутил ((1S\*,2S\*)-1-((1R\*,2R\*)-2-гидроксициклогексил)-2-(2-гидроксифенил)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)карбамат (23ya)**

Аминоспирт **23ya** был получен из нитрозоацетала **18ya** (42 мг, 0.12 ммоль) в соответствии с **ОП-8**. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~40 мг) в метаноле (1.5 мл) при 50°C в течение 2 часов.

Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 10:1, затем 5:1, затем 3:1) дала 33 мг (60%) целевого защищенного аминоспирта **23ya** в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0.29 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 127-128°C (разл.) (ПЭ/MeCN/CHCl<sub>3</sub>, 1:1:0.1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.59 (д, J = 4.5 Гц, 1H, CHОН), 1.05-1.44 (м, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (с, перекрыв., 9H, *t*-Bu), 1.51-1.64 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77-1.86 (м, 1H, CH), 1.93 (с, 3H, Me), 3.60-3.62 (м, 2H, CHОН и СН–Ar), 3.85 (с, 3H, OMe), 4.64 (уш с, 1H, NH), 6.89-6.96 (м, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.22 (каж. т, J = 7.6 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.30 (д, J = 8.0 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.36 (каж. д, J = 7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.87 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>–OH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 19.6 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (N–C–Me), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (Me<sub>Boc</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>–CHОН), 43.3 (CH), 53.6 (CH–Ar), 55.4 (OMe), 60.9 (C–N), 69.0 (CH–O), 80.6 (C<sub>Boc</sub>), 114.5 (уш, CH<sub>Ar</sub>), 117.5 (CH<sub>Ar</sub>), 120.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (C<sub>Ar</sub>), 131.2 (C<sub>Ar</sub>), 132.2 (уш, CH<sub>Ar</sub>), 154.9 и 155.1 (C=O и C<sub>Ar</sub>–O), 159.1 (C<sub>Ar</sub>–O). Примечание: сигнал при 132.2 (уш, CH<sub>Ar</sub>) лучше наблюдается при 323K. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>+Na<sup>+</sup>]: 478.2564, найдено: 478.2558.



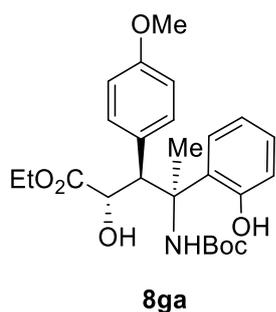
**246a**

***трет*-Бутил ((2S\*,3S\*)-4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)бутан-2-ил)карбамат (246a)**

Аминоспирт **246a** был получен из нитрозоацетала **196a** (30 мг, 0.11 ммоль) в соответствии с **ОП-8**. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~30 мг) в метаноле (1.2 мл) при к.т. в течение 2 часов.

Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 2:1, затем 1:1, затем ЭА) дала 24 мг (59%) целевого защищенного аминоспирта **246a** в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0.64 (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.24 (с, 9H, *t*-Bu), 1.71 (с, 3H, N–C–Me), 2.09 (уш с, 1H, OH), 3.50 (каж. т, J = 6.9 Гц, 1H, СН–Ar), 3/76-3.89 (м, перекрыв., 2H, CH<sub>2</sub>ОН), 3.83 (с, 3H, OMe), 5.42 (уш с, 1H, NH), 6.80-6.92 (м, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 6.98 (д, J = 6.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.07 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (каж. т, J = 7.6 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.19 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>–OH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 22.9 (N–C–Me), 28.0 (Me<sub>Boc</sub>), 54.8 (CH–Ar), 55.3 (OMe), 60.6 (C–N), 63.5 (CH<sub>2</sub>–O), 80.7 (C<sub>Boc</sub>), 114.2 (CH<sub>Ar</sub>), 117.3 (CH<sub>Ar</sub>), 119.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 155.0 (C<sub>Ar</sub>–OH), 155.5 (C=O), 159.2

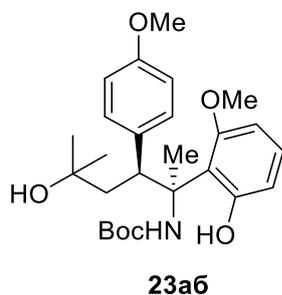
(C<sub>Ar</sub>-OMe). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[M+H]^+$  для  $[C_{22}H_{29}NO_5+H^+]$ : 388.2118, найдено: 388.2122.



**(2S\*,3S\*,4S\*)-Этил 4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-4-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)пентаноат (24аа)**

Аминоспирт **24аа** был получен из нитрозоацетала **19аа** (80 мг, 0.23 ммоль) в соответствии с **ОП-8**. Гидрирование проводили на никеле Ренея (~80 мг) в метаноле (2.5 мл) при 50 °С в течение 2 часов.

Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА 10:1) дала 59 мг (57%) целевого защищенного аминоспирта **24аа** в виде белой пены.  $R_f = 0.80$  (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , м.д.: 1.01 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (с, 9H, *t*-Bu), 1.77 (с, 3H, Me), 3.68 (уш д,  $J = 6.6$  Гц, 1H, CH-Ar), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.79-3.95 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (уш с, 1H, CH-OH), 4.59 (уш с, 1H, CH-OH), 6.21 (уш с, 1H, NH), 6.75 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.79-6.93 (м, 3H, CH<sub>ArOH</sub>), 6.94 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.18 (каж. т,  $J = 7.0$  Гц, 1H, CH<sub>ArOH</sub>), 8.20 (уш с, 1H, C<sub>Ar</sub>-OH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , м.д.: 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 (N-C-Me), 28.0 (Me<sub>Boc</sub>), 55.2 (OMe), 55.9 (CH-Ar), 61.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.8 (C-N), 74.6 (CH-O), 80.6 (C<sub>Boc</sub>), 113.3 (CH<sub>Ar</sub>), 117.0 (CH<sub>ArOH</sub>), 119.5 (CH<sub>ArOH</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>ArOH</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ArOH</sub>), 131.8 (CH<sub>Ar</sub>), 155.6 (C<sub>Ar</sub>-OH), 155.9 (N-C=O), 159.1 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 172.8 (O-C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[M+H]^+$  для  $[C_{25}H_{33}NO_7+Na^+]$ : 482.2149, найдено: 482.2140.



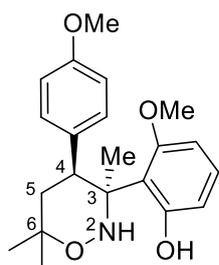
***трет*-Бутил ((2S\*,3S\*)-5-гидрокси-2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)-3-(4-метоксифенил)-5-метилгексан-2-илкарбамат (23аб)**

1) *Синтез из нитрозоацетала 18аб*: Аминоспирт **23аб** был получен из нитрозоацетала **18аб** (32 мг, 0.09 ммоль) в соответствии с **ОП-8** со следующим изменением: использовали 3 экв. Boc<sub>2</sub>O. Гидрирование на никеле Ренея (~30 мг) в метаноле (1.1 мл) при 50 °С в течение 6 часов. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 3:1, затем 2:1, затем 1:1) дала 30 мг (72%) целевого защищенного аминоспирта в виде бесцветного масла.

2) *Синтез из тетрагидрооксазина 22аб*: Суспензию никеля Ренея (~30 мг) в воде помещали в стеклянный флакон и промывали MeOH (3 × 2 мл). Затем добавляли метанол (0.6 мл) и полученную суспензию переносили в другую виалу, содержащую раствор тетрагидрооксазина **22аб** (32 мг, 0.09 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (29 мг, 0.13 ммоль, 1.5 экв.) в метаноле (0.5 мл). Виалу снабжали магнитной мешалкой и помещали в стальной автоклав, который затем заполняли водородом до давления 30 бар. Гидрирование проводили при 50 °С в течение 2 часов при интенсивном перемешивании. Затем

автоклав охлаждали до комнатной температуры, медленно сбрасывали давление, и реакционную смесь фильтровали через целит, а затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1, затем 1:1, затем EtOAc), получив 8 мг исходного тетрагидрооксазина **12ab** (25% регенерировано) и 17 мг (42%) целевого защищенного аминоспирта в виде бесцветного масла.

$R_f = 0.70$  (ПЭ/ЭА, 1:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 0.79 (с, 3H, Me), 0.81 (с, 3H, Me), 1.23 (с, 9H, *t*-Bu), 1.62 (уш с, 1H, OH), 1.76 (каж. д,  $J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 1.83 (с, 3H, N-C-Me), 2.11 (дд,  $J = 14.2, 9.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 3.41 (каж. д,  $J = 9.3$  Гц, 1H,  $\text{CH-Ar}$ ), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.85 (с, 3H, OMe), 4.43 (уш с, 1H, NH), 6.50 (дд,  $J = 8.3, 1.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}$ ), 6.56 (дд,  $J = 8.1, 1.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}$ ), 6.96 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.11 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}$ ), 7.32 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 8.78 (уш с, 1H,  $\text{C}_{Ar-OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 23.2 (N-C-Me), 27.8 ( $\text{Me}_{\text{Boc}}$ ), 29.0 (Me), 29.2 (Me), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 ( $\text{CH-Ar}$ ), 55.3 (OMe), 55.9 (OMe), 63.1 (C-N), 71.2 ( $\text{Me}_2\text{C-O}$ ), 80.9 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 104.4 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 111.2 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 114.5 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{ArOH}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 131.5 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 155.3 (C=O), 156.4 ( $\text{C}_{Ar-OH}$ ), 159.06 и 159.10 ( $2 \times \text{C}_{Ar-OMe}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6+\text{Na}^+]$ : 482.2513, найдено: 482.2520.



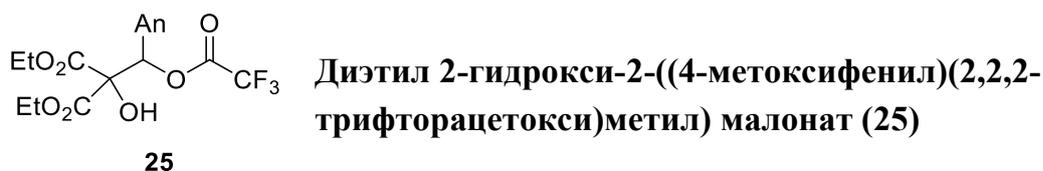
**22ab**

### 3-Метокси-2-((3S\*,4S\*)-4-(4-метоксифенил)-3,6,6-триметил-1,2-оксазинан-3-ил)фенол (**22ab**)

Нитрозоацеталь **18ab** (50 мг, 0.14 ммоль) восстанавливали (30 атм.  $\text{H}_2$ ) на никеле Ренея (~50 мг) в метаноле (1.5 мл) при к.т. в течение 2 часов (см ОП-8). Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 5:1, затем 2:1, затем 1:1, затем 1:2, затем ЭА) дала две фракции: 32 мг

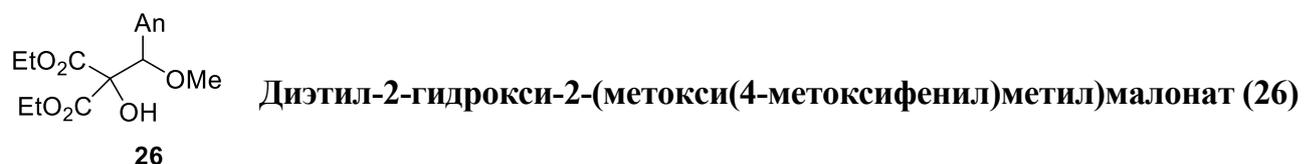
(64%) целевого тетрагидрооксазина **22ab** в виде твердого белого вещества и 9 мг (14%) аминоспирта **23ab** в виде бесцветного масла, которое затвердело при хранении.  $R_f = 0.88$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 118-121 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.28 (с, 3H,  $\text{Me}_a(6)$ ), 1.45 (с, 3H,  $\text{Me}_b(6)$ ), 1.47-1.58 (м, 1H,  $\text{CH}_{2a}(5)$ ), 1.98 (с, 3H, Me(3)), 2.49 (каж. т,  $J = 13.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(5)$ ), 3.00 (с, 3H, OMe), 3.18 (уш д,  $J = 12.8$  Гц, 1H, CH(4)), 3.73 (с, 3H, OMe), 5.02 (уш с, 1H, NH), 5.90 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}$ ), 6.46 (дд,  $J = 8.1, 1.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}$ ), 6.61 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 6.84 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 6.98 (каж. т,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{ArOH}(7)$ ), 13.62 (уш с, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 25.6 ( $\text{Me}_a(6)$ ), 26.9 ( $\text{Me}_b(6)$ ), 28.0 (Me(3)), 39.1 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 48.7 (уш, CH(4)), 54.4 (OMe), 55.3 (OMe), 68.9 (уш, C(3)), 78.5 (C(6)), 101.9 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 110.5 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 112.4 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 112.6 ( $\text{C}_{ArOH}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{ArOH}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 157.9 ( $\text{C}_{Ar-OMe}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{ArOH-O}$ ), 159.4 ( $\text{C}_{ArOH-O}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4+\text{H}^+]$ : 358.2013, найдено: 358.2007

Трансформации нитрозоацеталей **18** и **20** под действием кислоты



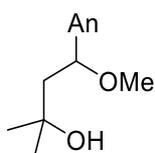
К раствору нитрозоацеталя **20aa** (40 мг, 0.094 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.75 мл) добавили трифторуксусную кислоту (7 мкл, 11 мг, 0.094 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем добавили  $\text{NaHCO}_3$  (~10 мг), перемешивали реакционную смесь в течение 1 мин, разбавили этилацетатом, отфильтровали через вату и сконцентрировали при пониженном давлении, получив 38 мг (99%) целевого эфира в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.08 (уш с, 1H, OH), 4.21 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.29-4.40 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.65 (с, 1H, CH-O), 6.88 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 13.87 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.90 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 (OMe), 63.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 78.9 (CH-O), 80.8 (C-OH), 113.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.4 (д,  $J = 285.8$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 156.0 (кв,  $J = 43.1$  Гц,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 160.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 166.9 (C=O), 167.7 (C=O).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: -75.1.

HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_8+\text{NH}_4^+]$ : 426.1370, найдено: 426.1371.



К раствору нитрозоацеталя **20aa** (50 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) в метаноле (0.94 мл) добавили трифторуксусную кислоту (9 мкл, 13 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавили  $\text{NaHCO}_3$  (~10 мг), реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, разбавили этилацетатом, отфильтровали через вату и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 4:1, затем 2:1), получив 38 мг (99%) целевого эфира в виде бледно-желтого масла.  $R_f = 0.31$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.21 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.23 (с, 3H, CH-OMe), 3.80 (с, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 3.83 (с, 1H, OH), 4.14 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.33 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{a}}\text{CH}_3$ ), 4.42 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2\text{b}}\text{CH}_3$ ), 5.02 (с, 1H, CH-O), 6.87 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 57.1 (CH-OMe), 62.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 82.4 (C-OH), 83.6 (CH-O), 113.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 159.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 167.7 (C=O), 169.1 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7+\text{NH}_4^+]$ : 344.1704, найдено: 344.1712.

**3-Метилбензо[d]изоксазол (27a).** К раствору нитрозоацеталя **20aa** (50 мг, 0.117 ммоль) в  $\text{CDCl}_3$  (1 мл) добавили трифторуксусную кислоту (9 мкл, 13.3 мг, 0.117 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем добавили трихлорэтилен (10.5 мкл, 15.4 мг, 0.117 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь анализировали методом ЯМР, который показал наличие трифторацетата **25** (около 80%) и летучего 3-метилбензо[d]изоксазола **27a** (около 70%). Сигналы в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения **27a** огласуются с литературными данными [258]. Также наличие 3-метилбензо[d]изоксазола **27a** было подтверждено при анализе реакционной смеси методом ГХ-МС.



**4-Метокси-4-(4-метоксифенил)-2-метилбутан-2-ол (28)**

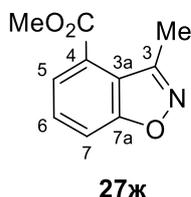
**28**

**Синтез эфира 28 из нитрозоацеталя 18aa:** К раствору нитрозоацеталя **18aa** (50 мг, 0.15 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1.23 мл) добавили трифторуксусную кислоту (12 мкл, 18 мг, 0.15 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили  $\text{NaHCO}_3$  (~10 мг), реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, разбавили этилацетатом, отфильтровали через вату и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 7:1, затем 4:1), получив 34 мг (99%) целевого эфира **28** в виде бледно-желтого масла.  $R_f = 0.40$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.22 (с, 3H, Me), 1.37 (с, 3H, Me), 1.62 (дд,  $J = 14.9, 2.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 2.05 (дд,  $J = 14.9, 11.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}$ ), 3.20 (с, 3H,  $\text{CH}-\text{OMe}$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{C}_{Ar}-\text{OMe}$ ), 4.13 (уш с, 1H, OH), 4.47 (дд,  $J = 11.3, 2.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}-\text{OMe}$ ), 6.91 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.24 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBSC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 28.1 (Me), 30.9 (Me), 50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{C}_{Ar}-\text{OMe}$ ), 56.0 ( $\text{CH}-\text{OMe}$ ), 70.3 (C-OH), 81.9 (CH-O), 113.9 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{Ar}-\text{OMe}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3+\text{Na}^+]$ : 247.1305, найдено: 247.1310.

**Синтез эфира 28 из нитрозоацеталя 18ae:** К раствору нитрозоацеталя **18ae** (20 мг, 0.056 ммоль, 1 экв.) в метаноле (0.44 мл) добавили трифторуксусную кислоту (4.5 мкл, 6.3 мг, 0.056 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили  $\text{NaHCO}_3$  (~10 мг), реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, разбавили этилацетатом, отфильтровали через вату и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 30:1, затем 5:1, затем 2:1), получив 10 мг (80%) целевого эфира **28**. Второй продукт, 4-хлор-3-метилбензо[d]изоксазол **27e** (CAS RN 1784549-24-1), был зафиксирован с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР и HRMS, однако его выделение оказалось проблематичным из-за высокой летучести этого соединения. ( $R_f =$

0.86 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.47 – 7.32 (м, 2H, 2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.27 – 7.11 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2.69 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}+\text{H}^+]$ : 168.0211 и 170.0181, найдено 168.0215 и 170.0187).

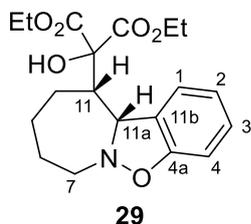
**Синтез эфира 28 из нитрозоацеталя 18аж:** К раствору нитрозоацеталя **18аж** (8 мг, 0.021 ммоль, 1 экв.) в смеси метанола (0.84 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мкл) добавили трифторуксусную кислоту (8 мкл, 12 мг, 0.105 ммоль, 5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 7 часов при комнатной температуре. Затем добавили дополнительную порцию трифторуксусной кислоты (8 мкл, 12 мг, 0.105 ммоль, 5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (~10 мг), реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , отфильтровали через вату и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА, 10:1, затем 4:1), получив 2.5 мг (63%) бензизоксазола **27ж** и 3.2 мг (68%) эфира **28**.



### Метил 3-метилбензо[d]изоксазол-4-карбоксилат (**27ж**)

Твёрдое белое вещество. Т.пл. = 64–66 °С.  $R_f$  = 0.25 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 2.78 (с, 3H, Me(3)), 4.01 (с, 3H,

$\text{CO}_2\text{Me}$ ), 7.60 (дд,  $J$  = 8.4, 7.4 Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (6)), 7.78 (дд,  $J$  = 8.4, 0.8 Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (7)), 7.96 (дд,  $J$  = 7.4, 0.8 Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (5)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 13.8 (Me(3)), 52.3 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 114.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (7)), 120.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (3a)), 126.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (4)), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (5)), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (6)), 155.3 (C(3)=N), 164.0 (C(7a) $_{\text{Ar}}$ -O), 165.8 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 192.0655, найдено 192.0650.



### Диэтил 2-((11S\*,11aR\*)-7,8,9,10,11,11a-гексагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-а]азепин-11-ил)-2-гидроксималонат (**29**)

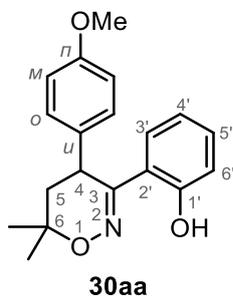
К перемешиваемому раствору нитрозоацеталя **20ка** (30 мг, 0.083 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (0.66 мл) добавили  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (13 мкл, 19 мг, 0.166 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение ночи. Затем добавили  $\text{NaNH}_3\text{CN}$  (16 мг, 0.25 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение 15 мин последовательно добавили вторую порцию  $\text{NaNH}_3\text{CN}$  (16 мг, 0.25 ммоль, 3 экв.) и метанол (0.3 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение ночи и перенесли в ЭА (20 мл) /  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл, насыщ. водн. р-р). Водный слой экстрагировали ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали нас. р-ром  $\text{NaCl}$  (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упарили. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле, получив 25 мг (83%) целевого азепина в виде бесцветного масла, затвердевающего при хранении в холодильнике.  $R_f$  = 0.32 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, нингидрин).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ , 323 К):  $\delta$ , м.д.: 1.07 (т,  $J$  = 7.0 Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (т,  $J$  = 7.0 Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49-2.00 (уш м, 5H,  $\text{CHCH}_2\text{aCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.13-2.30 (уш м, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{b}$ ), 2.96 (каж. т,  $J$  = 9.6 Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{a}$ (7)-N),

3.37-3.53 (уш м, 2H,  $\underline{\text{CH}}(11)\text{CH-N}$  и  $\underline{\text{CH}}_{2a}\text{CH}_3$ ), 3.59-3.70 (уш м, 1H,  $\underline{\text{CH}}_{2b}\text{CH}_3$ ), 3.73-3.79 (м, 1H,  $\text{CH}_{2b}(7)\text{-N}$ ), 4.18-4.36 (м, 2H,  $\underline{\text{CH}}_{2cd}\text{CH}_3$ ), 4.93 (каж. с, 1H,  $\text{CH}(11a)\text{-N}$ ), 6.18 (уш с, 1H, OH), 6.68 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{Ar}(4)$ ), 6.86 (каж. т,  $J = 7.4$ , 1H,  $\text{CH}_{Ar}(2)$ ), 7.11-7.16 (м, 2H,  $\text{CH}_{Ar}(1)$  и  $\text{CH}_{Ar}(3)$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\underline{\text{CH}}(11)\text{CH-N} / \text{CH}_{Ar}(1)$ ;  $\underline{\text{CH}}(11)\text{CH-N} / \text{CH}(11a)\text{-N}$ ;  $\text{CH}(11a)\text{-N} / \text{CH}_{Ar}(1)$ ;  $\text{CH}(11a)\text{-N} / \underline{\text{CH}}_{2a}(7)\text{-N}$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ , 323 К):  $\delta$ , м.д.: 13.5 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.9 (уш,  $\text{CH}_2$ ), 25.6 (уш,  $\text{CH}_2$ ), 28.3 (уш,  $\text{CH}_2$ ), 39.2 (уш,  $\underline{\text{C}}\text{H}(11)\text{CH-N}$ ), 59.0 (уш,  $\text{CH}_2(7)\text{-N}$ ), 61.7 (уш,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 62.0 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 72.1 (уш,  $\text{CH}(11a)\text{-N}$ ), 83.4 (C-OH), 106.6 ( $\text{CH}_{Ar}(4)$ ), 120.3 ( $\text{CH}_{Ar}(2)$ ), 124.7 (уш,  $\text{CH}_{Ar}(1)$  и  $\text{C}_{Ar}(11b)$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{Ar}(3)$ ), 156.5 (уш,  $\text{C}_{Ar}(4a)\text{-O}$ ), 169.0 (C=O), 170.0 (C=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6+\text{H}^+]$ : 364.1755, найдено: 364.1769.

Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **29** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2250121).

#### 4.4. Взаимодействие аринов с циклическими шестичленными нитронатами, незамещенными по 3-му положению

##### 4.4.1. Синтез 3-арил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов



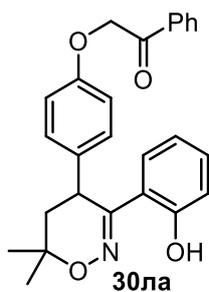
**30aa**

##### 2-(4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)фенол (**30aa**)

Получено из нитроната **10a** (100 мг, 0.43 ммоль) и арилтрифлата **1a** (0.103 мл, 127 мг, 0.43 ммоль) в соответствии с ОП-7. Выход: 108 мг (81 %). Масштабирование реакции: 824 мг (88 %) фенола **30aa** были получены из 706 мг (3.0 ммоль) нитроната **10a**. Светло-желтое

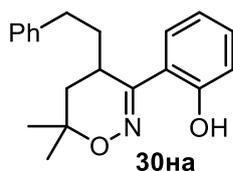
твердое вещество. Т.пл. = 126–128 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $R_f = 0.54$  (ПЭ/ЭА, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.77 (с, 1H, OH), 7.11 (дд,  $J = 8.1$ , 7.9 Гц, 1H, 5'-H), 7.04 (д,  $J = 8.6$  Гц и м, 2H и 1H,  $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$  и 3'-H), 6.94 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 6'-H), 6.79 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.58 (дд,  $J = 7.9$ , 7.6 Гц, 1H, 4'-H), 4.07 (дд,  $J = 10.0$ , 8.5 Гц, 1H, 4-H), 3.76 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (дд,  $J = 13.9$ , 8.5 Гц, 1H, 5-H), 2.04 (дд,  $J = 13.9$ , 10.0 Гц, 1H, 5-H), 1.39 и 1.38 (2 s, 3H и 3H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 160.7 (3-C), 158.44 и 158.39 (1'-C и  $n\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 134.1 ( $u\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 130.4 (5'-C), 128.9 (3'-C), 128.6 ( $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 118.4 (4'-C), 117.7 (6'-C), 117.2 (2'-C), 114.7 ( $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 75.4 (6-C), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 (5-C), 36.4 (4-C), 28.0 и 22.9 (2  $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3]^+$  312.1594 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}]^+$  334.1414 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); найдено 312.1586 и 334.1406.



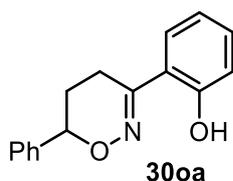
**2-(4-(3-(2-гидроксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-4-ил)фенокси)-1-фенилэтан-1-он (30ла)**

Получено из нитроната **10л** (50 мг, 0.15 ммоль) и арилтрифлата **1а** (0.036 мл, 44 мг, 0.15 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 53 мг (85 %). Бесцветное масло.  $R_f = 0.5$  (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.75 (с, 1H, OH), 7.95 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, *o*-Ph), 7.60 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, *p*-Ph), 7.48 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H, *m*-Ph), 7.09 (дд,  $J = 7.8, 7.3$  Гц, 1H, 5'-H), 7.03 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 7.01 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 3'-H), 6.93 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6'-H), 6.82 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 6.57 (дд,  $J = 7.6, 7.3$  Гц, 1H, 4'-H), 5.22 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.06 (дд,  $J = 10.0, 8.5$  Гц, 1H, 4-H), 2.29 (дд,  $J = 13.9, 8.5$  Гц, 1H, 5-H), 1.99 (дд,  $J = 13.9, 10.0$  Гц, 1H, 5-H), 1.36 и 1.34 (2 с, 3H и 3H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{DEPT135}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 194.4 (C=O), 160.5 (3-C), 158.4 (1'-C), 156.9 (*n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 135.2 (*u*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 134.6 (*u*-Ph), 134.0 (*n*-Ph), 130.4 (5'-C), 129.0 (*o*-Ph), 128.8 (3'-C), 128.7 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 128.2 (*m*-Ph), 118.4 (4'-C), 117.7 (6'-C), 117.1 (2'-C), 115.7 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ -), 75.3 (6-C), 70.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 43.2 (5-C), 36.3 (4-C), 28.0 и 22.8 (2  $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_4]^+$  416.1856 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $[\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}]^+$  438.1676 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); найдено 416.1853 и 438.1672.



**2-(6,6-Диметил-4-фенетил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)фенол (30на)**

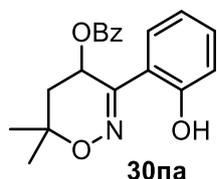
Получено из нитроната **10н** (100 мг, 0.43 ммоль) и арилтрифлата **1а** (0.104 мл, 128 мг, 0.43 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 115 мг (87 %). Бесцветное масло.  $R_f = 0.82$  (ПЭ/ЭА, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.41 (с, 1H, OH), 7.41 – 7.24 и 7.13 – 7.05 (2 м, 4H и 2H, 3'-H, 5'-H, 6'-H, *m*-Ph, *n*-Ph), 7.19 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H, *o*-Ph), 6.87 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 4'-H), 2.94 (дддд,  $J = 8.9, 8.7, 8.3, 2.8$  Гц, 1H, 4-H), 2.78 (ддд,  $J = 14.0, 8.8, 4.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.66 (ддд,  $J = 14.0, 8.8, 8.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.24 (дд,  $J = 13.5, 8.7$  Гц, 1H, 5-H), 2.17 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.99 (дд,  $J = 13.6, 8.3$  Гц, 1H, 5-H), 1.82 (дддд,  $J = 14.0, 8.9, 8.8, 4.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.51 и 1.29 (2 с, 3H и 3H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{DEPT135}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 164.1 (3-C), 158.0 (1'-C), 140.7 (*u*-Ph), 130.7, 127.2 и 126.3 (3'-C, 5'-C и *n*-Ph), 128.6 и 128.4 (*o*-Ph и *m*-Ph), 118.6 (4'-C), 118.0 (6'-C), 116.9 (2'-C), 74.9 (6-C), 38.3 (5-C), 35.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 (4-C), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2]^+$  310.1802 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 310.1803.



**2-(6-Фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)фенол (30оа)**

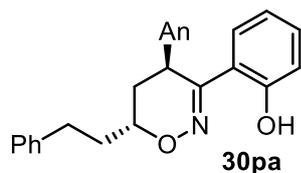
Получено из нитроната **10о** (100 мг, 0.56 ммоль) и арилтрифлата **1а** (0.137 мл, 168 мг, 0.56 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 36 мг (25 %). Бесцветное масло, кристаллизующееся при хранении. Т.пл. = 159–160 °С.  $R_f = 0.6$  (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1\text{H}$  ЯМР

(300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 11.72 (с, 1H), 7.57 – 7.39 (м, 5H), 7.38 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.31 (дд, J = 8.0, 7.6 Гц, 1H), 7.04 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (дд, J = 8.0, 7.6 Гц, 1H), 4.89 (дд, J = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 2.87 (дд, J = 8.3, 5.3 Гц, 2H), 2.44 – 2.17 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.3 (C), 158.2 (C), 138.9 (C), 131.2 (CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (CH), 126.7 (2 CH), 126.2 (CH), 118.9 (CH), 117.9 (C), 117.8 (CH), 77.7 (CH), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 254.1176 ([M+H]<sup>+</sup>); найдено 254.1175.



**3-(2- Гидроксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-4-ил бензоат (30па)**

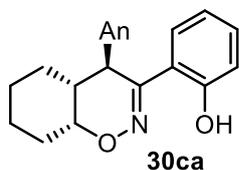
Получено из нитроната **10п** (120 мг, 0.48 ммоль) и арилтрифлата **1а** (0.117 мл, 143 мг, 0.48 ммоль) в соответствии с **ОП-7** за исключением того, что за 5 ч до обработки реакции были добавлены дополнительные 2 эквивалента CsF. Выход: 123 мг (78 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 93–94 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). R<sub>f</sub> = 0.75 (ПЭ/ЭА, 2:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, HMBC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 11.42 (с, 1H, OH), 8.00 (д, J = 7.8 Гц, 2H, *o*-Ph), 7.60 (т, J = 7.4 Гц, 1H, *p*-Ph), 7.45 (дд, J = 7.8, 7.4 Гц, 2H, *m*-Ph), 7.22 (дд, J = 8.2, 8.1 Гц, 1H, 5'-H), 7.17 (д, J = 7.9 Гц, 1H, 3'-H), 7.03 (д, J = 8.2 Гц, 1H, 6'-H), 6.76 (дд, J = 8.1, 7.9 Гц, 1H, 4'-H), 6.12 (дд, J = 5.8, 3.0 Гц, 1H, 4-H), 2.39 (дд, J = 15.1, 5.8 Гц, 1H, 5-H), 2.27 (дд, J = 15.1, 3.0 Гц, 1H, 5-H), 1.51 и 1.49 (2 с, 3H и 3H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, HMBC, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 165.4 (C=O), 158.4 (1'-C), 155.0 (3-C), 133.9 (*p*-Ph), 131.2 (5'-C), 130.0 (*o*-Ph), 129.1 (*i*-Ph), 128.8 (*m*-Ph), 126.4 (3'-C), 119.3 (4'-C), 118.1 (6'-C), 116.2 (2'-C), 74.3 (6-C), 58.5 (4-C), 37.0 (5-C), 27.6 и 24.1 (2 CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 326.1387 ([M+H]<sup>+</sup>); найдено 326.1380. Элементный анализ: рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31. Найдено: C, 70.23; H, 5.83; N, 4.17.



**2-((4S\*,6R\*)-4-(4-Метоксифенил)-6-фенетил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)фенол (30ра)**

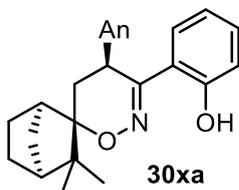
Получено из нитроната **10р** (100 мг, 0.32 ммоль) и арилтрифлата **1а** (0.078 мл, 96 мг, 0.32 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 76 мг (61 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 84–86 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). R<sub>f</sub> = 0.8 (ПЭ/ЭА, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 11.94 (с, 1H, OH), 7.33 – 7.05 (м, 9H, 3'-H, 5'-H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, Ph), 7.01 (д, J = 8.2 Гц, 1H, 6'-H), 6.89 (д, J = 8.6 Гц, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.68 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 4'-H), 4.24 (дд, J = 5.4, 1.7 Гц, 1H, 4-H), 4.08 – 3.93 (м, 1H, 6-H), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (ддд, J = 13.8, 10.2, 6.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 2.73 (ддд, J = 13.8, 9.9, 6.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 2.23 – 1.98 (м, 3H, 5-H и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 1.95 – 1.78 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (76 МГц, HSQC, HMBC, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.7 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 158.6 (1'-C), 157.8 (3-C), 141.4 (*u*-Ph), 134.3 (*u*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 130.6 (5'-C), 129.3, 128.5 и 128.4 (*o*-Ph, *m*-Ph и *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 127.5 и 126.1 (*n*-Ph и 3'-H), 118.8 (4'-C), 117.8 (6'-C), 117.3 (2'-C), 114.6 (*m*-

$C_6H_4OCH_3$ ), 70.7 (6-C), 55.4 ( $OCH_3$ ), 36.5 (4-C), 35.9 ( $CH_2CH_2Ph$ ), 33.0 (5-C), 31.3 ( $CH_2CH_2Ph$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[C_{25}H_{26}NO_3]^+$ : 388.1907 ( $[M+H]^+$ ); найдено 388.1901. Элементный анализ: рассчитано для  $C_{25}H_{25}NO_3$ : C, 77.49; H, 6.50; N, 3.61. Найдено: C, 77.45; H, 6.47; N, 3.62.



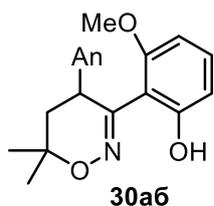
**2-((4S\*,4aR\*,8aR\*)-4-(4-Метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4Н-бензо[e][1,2]оксазин-3-ил)фенол (30ca)**

Получено из нитроната **10c** (120 мг, 0.46 ммоль) и арилтрифлата **1a** (0.112 мл, 138 мг, 0.46 ммоль) в соответствии с ОП-7. Выход: 128 мг (83 %). Светло-желтое твердое вещество. Т.пл. = 126–128 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $R_f$  = 0.74 (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.97 (с, 1H), 7.15 (д,  $J$  = 8.7 Гц и м, 2H и 1H), 7.09 (д,  $J$  = 7.8 Гц, 1H), 6.98 (д,  $J$  = 8.2 Гц, 1H), 6.88 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H), 6.66 (дд,  $J$  = 7.8, 7.6 Гц, 1H), 4.21 – 4.17 (уш м, 1H), 3.84 – 3.81 (уш м, 1H), 3.79 (с, 3H), 2.15 (д,  $J$  = 14.4 Гц, 1H), 1.92 – 1.29 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT135,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.7 (C), 158.7 (C), 156.2 (C), 134.2 (C), 130.5 (CH), 129.2 (2 CH), 127.5 (CH), 118.7 (CH), 117.73 (CH), 117.70 (C), 114.5 (2 CH), 69.1 (CH), 55.4 ( $CH_3$ ), 43.5 (CH), 39.5 (CH), 29.4 ( $CH_2$ ), 27.7 ( $CH_2$ ), 25.3 ( $CH_2$ ), 19.8 ( $CH_2$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[C_{21}H_{24}NO_3]^+$  338.1751 ( $[M+H]^+$ ); найдено 338.1745. Элементный анализ: рассчитано для  $C_{21}H_{23}NO_3$ : C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15. Найдено: C, 74.66; H, 6.93; N, 4.15.



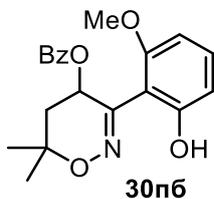
**2-((1R\*,2S\*,4S\*,4'S\*)-4'-(4-метоксифенил)-3,3-диметил-4',5'-дигидроспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2]оксазин]-3'-ил)фенол (30xa)**

Получено из нитроната **10x** (100 мг, 0.32 ммоль) и арилтрифлата **1a** (0.077 мл, 95 мг, 0.32 ммоль) в соответствии с ОП-7. Выход: 115 мг (92 %). Белая пена.  $R_f$  = 0.83 (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.72 (с, 1H), 7.08 (дд,  $J$  = 8.5, 8.0 Гц, 1H), 7.04 (д,  $J$  = 8.6 Гц, 2H), 6.97 (д,  $J$  = 7.7 Гц, 1H), 6.92 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 1H), 6.80 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 2H), 6.54 (дд,  $J$  = 8.0, 7.7 Гц, 1H), 3.90 (дд,  $J$  = 11.7, 7.8 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.49 (с, 1H), 2.43 (дд,  $J$  = 14.2, 7.8 Гц, 1H), 2.14 (д,  $J$  = 10.2 Гц, 1H), 1.86 (с, 1H), 1.85 (дд,  $J$  = 14.2, 11.7 Гц, 1H), 1.69 – 1.49 (м, 2H), 1.46 – 1.31 (м, 2H), 1.15 (д,  $J$  = 10.2 Гц, 1H), 1.16 и 0.89 (2 s, 3H и 3H).  $^{13}C$  ЯМР (76 МГц, DEPT135,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 161.2 (C), 158.4 (C), 158.3 (C), 134.5 (C), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (2 CH), 118.2 (CH), 117.6 (CH), 117.2 (C), 114.7 (2 CH), 87.6 (C), 55.3 ( $OCH_3$ ), 49.6 (CH), 44.5 (C), 42.2 (CH), 39.1 (CH), 35.4 ( $CH_2$ ), 34.8 ( $CH_2$ ), 24.2 ( $CH_3$ ), 24.0 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 22.4 ( $CH_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[C_{25}H_{30}NO_3]^+$ : 392.2220 ( $[M+H]^+$ ); найдено 392.2216.



**3-метокси-2-(4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)фенол (30аб)**

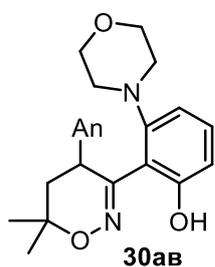
Получено из нитроната **10а** (120 мг, 0.51 ммоль) и арилтрифлата **1б** (0.134 мл, 168 мг, 0.51 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 70 мг (40 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 128–130 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $R_f = 0.63$  (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 9.68 (с, 1Н, OH), 7.01 (дд,  $J = 8.3, 8.2$  Гц, 1Н, 5'-Н), 6.93 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2Н, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.69 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2Н, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.53 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1Н, 6'-Н), 6.13 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1Н, 4'-Н), 4.32 (дд,  $J = 12.6, 7.9$  Гц, 1Н, 4-Н), 3.70 (с, 3Н,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 3.64 (с, 3Н, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 2.14 (дд,  $J = 13.3, 7.9$  Гц, 1Н, 5-Н), 1.84 (дд,  $J = 13.3, 12.6$  Гц, 1Н, 5-Н), 1.46 и 1.43 (2 с, 3Н и 3Н, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{DEPT135}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.5 (3-С), 158.2 (*n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 157.5 (3'-С), 156.3 (1'-С), 133.5 (*u*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 130.3 (5'-С), 128.7 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 113.7 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 109.9 (2'-С), 109.8 (6'-С), 102.0 (4'-С), 75.3 (6-С), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.7 (5-С), 39.0 (4-С), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ). ИК (KBr): 3205 (шир., с), 3073 (шир.), 3028 (шир.), 3009 (шир.), 2972 (ср.), 2903 (ср.), 2831 (ср.), 1612 (с.), 1590 (с.), 1512 (с.), 1458 (с.), 1369 (ср.), 1304 (ср., пл.), 1269 (с.), 1243 (с., пл.), 1219 (с.), 1177 (с.), 1091 (с.), 1037 (ср., пл.), 946 (ср.), 929 (с., пл.), 866 (ср.), 833 (ср.), 807 (ср.), 878 (ср.), 754 (сл.), 720 (ср.), 658 (сл.), 578 (сл.)  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4]^+$  342.1700 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}]^+$  364.1519 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); найдено 342.1696, 364.1512. Элементный анализ: рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : С, 70.36; Н, 6.79; N, 4.10. Найдено: С, 70.39; Н, 6.80; N, 4.15. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **30аб** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2155215).



**3-(2-гидрокси-6-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-4-ил бензоат (30пб)**

Получено из нитроната **10п** (100 мг, 0.4 ммоль) и арилтрифлата **1б** (0.105 мл, 131 мг, 0.4 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 95 мг (67 %). Белая пена.  $R_f = 0.4$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 10.28 (с, 1Н, OH), 7.74 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2Н, *o*-Ph), 7.52 (дд,  $J = 8.3, 7.4$  Гц, 1Н, 5'-Н), 7.35 (дд,  $J = 8.3, 7.0$  Гц, 2Н, *m*-Ph), 7.15 (т,  $J = 8.3$  Гц, 1Н, *n*-Ph), 6.69 (дд,  $J = 8.3, 1.1$  Гц, 1Н, 6'-Н), 6.27 (дд,  $J = 8.9, 7.5$  Гц, 1Н, 4-С), 6.25 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1Н, 4'-Н), 3.54 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 2.52 (дд,  $J = 13.3, 7.5$  Гц, 1Н, 5-Н), 1.98 (дд,  $J = 13.3, 8.9$  Гц, 1Н, 5-Н), 1.50 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц,  $\text{HSQC}$ ,  $\text{HMBC}$ ,  $\text{DEPT135}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 165.8 (C=O), 158.5 (3'-С), 157.8 (1'-С), 155.2 (3-С), 133.3 (5'-С), 131.1 (*n*-Ph), 129.6 (*u*-Ph и *o*-Ph), 128.5 (*m*-Ph), 110.4 (6'-С), 106.9 (2'-С),

101.9 (4'-C), 76.3 (6-C), 63.2 (4-C), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 36.0 (5-C), 27.3 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 356.1492 ([M+H]<sup>+</sup>), [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup> 378.1312 ([M+Na]<sup>+</sup>); найдено 356.1481, 378.1297.



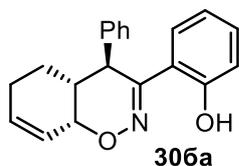
**2-(4-(4-Метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)-3-морфолино фенол (30ав)**

Получено из нитроната **10а** (90 мг, 0.38 ммоль) и арилтрифлата **1в** (147 мг, 0.38 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 120 мг (80 %). Бесцветное масло, кристаллизующееся при хранении.

Т.пл. = 154–156 °С. R<sub>F</sub> = 0.65 (ПЭ/ЭА, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 8.92 (с, 1H, OH), 6.98 (дд, J = 8.0, 7.7 Гц, 1H, 5'-H), 6.87 (д, J = 8.5 Гц, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.64 (д, J = 7.7 Гц, 1H, 6'-H), 6.62 (д, J = 8.5 Гц, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.30 (д, J = 8.0 Гц, 1H, 4'-H), 4.69 (дд, J = 12.7, 7.6 Гц, 1H, 4-H), 4.01 – 3.84 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub>O), 3.67 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (ддд, J = 12.1, 6.3, 3.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.62 (ддд, J = 12.1, 6.6, 2.9 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.16 (дд, J = 13.4, 7.6 Гц, 1H, 5-H), 1.85 (дд, J = 13.4, 12.7 Гц, 1H, 5-H), 1.47 и 1.46 (2 s, 3H и 3H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.5 (3-C), 158.1 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 155.6 (1'-C), 151.3 (3'-C), 132.9 (*i*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 130.5 (5'-C), 128.7 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 115.7 (2'-C), 113.6 (*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 112.1 (6'-C), 110.1 (4'-C), 75.4 (6-C), 67.3 (2 CH<sub>2</sub>O), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 53.1 (уш, 2 CH<sub>2</sub>N), 41.1 (5-C), 37.4 (4-C), 28.7 и 23.3 (2 CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 397.2122 ([M+H]<sup>+</sup>); найдено 397.2121.

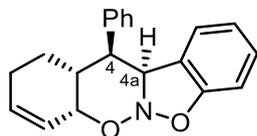
**Реакция нитроната 10б с арилтрифлатом 1а.** Реакция нитроната **10б** (50 мг, 0.22 ммоль) с арилтрифлатом **1а** (0,053 мл, 65 мг, 0,22 ммоль) по общей методике (**ОП-7**) дала 33 мг смеси 1,2-оксазина **30ба** (28 %) и циклоаддукта **31ба** (21 %). Кристаллизация из смеси ПЭ/МТБЭ (1:1) при 0 °С дала кристаллический **30ба**; маточный раствор содержал смесь **4иа** и **2иа** (соотношение 5:1), которую далее разделить не удалось.



**((4S\*,4aR\*,8aR\*)-4-(4-Фенил)-4a,5,6,8a-тетрагидро-4Н-бензо[e][1,2]оксазин-3-ил)фенол (30ба)**

Светло-желтое твердое вещество. Т.пл. = 183–185 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1). R<sub>F</sub> = 0.65 (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 11.86 (с, 1H, OH), 7.42 – 7.23 (м, 5H, Ph), 7.18 (дд, J = 7.8, 7.7 Гц, 1H, 5'-H), 7.10 (д, J = 7.8 Гц, 1H, 3'-H), 6.98 (д, J = 7.8 Гц, 1H, 6'-H), 6.67 (дд, J = 7.8, 7.7 Гц, 1H, 4'-H), 6.10 (ддд, J = 9.5, 4.4, 2.5 Гц, 1H, =CH), 5.99 – 5.90 (м, 1H, =CH), 4.41 (дд, J = 4.8, 2.7 Гц, 1H, 6-H), 3.96 (с, 1H, 4-H), 2.42 – 2.17 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.15 – 2.03 (м, 1H, 5-H), 1.89 – 1.74 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (76 МГц, HSQC, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.7 и 156.0 (3-C и 1'-C), 142.1 (*i*-Ph), 135.1 (=CH), 130.6 (5'-C), 129.3 и 128.0 (*o*- и *m*-Ph), 127.5 (3'-C), 127.4 (*p*-Ph), 123.3 (=CH), 118.8 (4'-C), 117.8 (6'-C), 117.5 (2'-C), 66.3 (6-C), 43.4 (4-C), 37.5 (5-C), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>). ИК (KBr): 3230 (шир.), 3060 (сл.), 3026 (ср.), 2931 (ср.), 2906 (ср.), 2837 (сл.), 1618 (ср.), 1590 (с.),

1492 (с.), 1448 (с, пл.), 1361 (ср.), 1301 (с.), 1252 (с.), 1203 (ср.), 1159 (м, пл.), 1041 (м, пл.), 994 (ср.), 905 (с.), 747 (с.), 735 (с.), 701 (с.), 661 (ср.), 633 (с.), 594 (сл.)  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$  306.1489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 306.1501. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около  $0^\circ\text{C}$ . Кристаллографическая информация для соединения **30ба** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2155217).



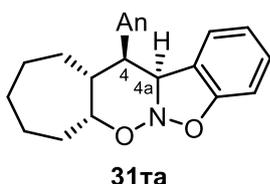
**316a**

**(4aR\*,11bS\*,12S\*,12aR\*)-12-фенил-1,2,4a,11b,12,12a-гексагидробензо[е]бензо[4,5]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (316a)**

Охарактеризовано в смеси с **30ба** (соотношение **316a/30ба** =- 5:1). Масло.  $R_f = 0.65$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HSQC, NOESY,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.53 – 7.45 и 7.43 – 7.36 (2 м, 4H и 1H, Ph), 7.18 (дд,  $J = 7.9, 7.6$  Гц, 1H, 7-H), 6.86 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 8-H), 6.76 (дд,  $J = 7.6, 7.5$  Гц, 1H, 6-H), 6.50 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 5-H), 6.21 – 6.07 (м, 1H, =CH), 5.75 (ддд,  $J = 10.0, 2.5, 2.5$  Гц, 1H, =CH), 5.24 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H, 4a- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 4.45 – 4.33 (м, 1H, 2-H), 3.52 (дд,  $J = 11.0, 4.5$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.52 – 2.38 (м, 1H, 3-H), 2.15 – 2.01, 1.94 – 1.72 и 1.39 – 1.18 (3 м, 1H, 2H и 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, HSQC, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.9 (8a-C), 137.0 (*i*-Ph), 134.1 (=CH), 129.2 и 128.99 (*o*- и *m*-Ph), 129.03 (7-C), 127.7 (*n*-Ph), 124.3 (5-C), 124.1 (4b-C), 123.8 (=CH), 121.3 (6-C), 106.4 (8-C), 71.2 (4a-C), 66.7 (2-C), 42.4 (4-C), 32.8 (3-C), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: 2-H/3-H, 5-H/*o*-Ph, 4-H/4a-H, 4a/*o*-Ph, 3-H/*o*-Ph. ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$  306.1489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 306.1488.

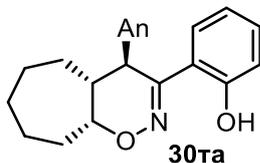
**Реакция нитроната 10т с арилтрифлатом 1а.** Реакция нитроната **10т** (250 мг, 0.91 ммоль) с арилтрифлатом **1а** (0.22 мл, 271 мг, 0.91 ммоль) по общей методике (ОП-7) дала хроматографически неразделимую смесь 1,2-оксазина **30та** и циклоаддукта **31та** (218 мг, общий выход 68 %). Кристаллизация из ПЭ/МТБЭ (1:1) при  $0^\circ\text{C}$  дала кристаллический циклоаддукт **31та**. Маточный раствор содержал 1,2-оксазин **30та**, который очищали кристаллизацией из ПЭ/МТБЭ (1:1).

**Синтез 1,2-оксазина 30та путем кислотного разложения циклоаддукта 31та.** Нитронат **10т** (100 мг, 0.36 ммоль) ввели в реакцию с арилтрифлатом **9а** (88 мкл, 108 мг, 0.36 ммоль) в соответствии с ОП-7. Полученную после водной обработки неочищенную смесь 1,2-оксазина **30та** и циклоаддукта **31та** растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.45 мл) и обработали трифторуксусной кислотой (28 мкл, 41 мг, 0.36 ммоль) при комнатной температуре. Через 15 мин полученный раствор сконцентрировали в вакуум и подвергли колоночной хроматографии на силикагеле, получив 87 мг (69%) чистого 1,2-оксазина **30та**.



**(7aR\*,12aR\*,13S\*,13aS\*)-13-(4-Метоксифенил)-7a,9,10,11,12,12a,13,13a-октагидро-8H-бензо[4,5]изоксазоло[2,3-b]циклогепта[e][1,2]оксазин (31та)**

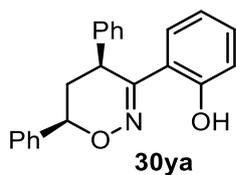
Белые кристаллы. Т.пл. = 154–158 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $R_f = 0.63$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HSQC, NOESY,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.31 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7.18 (дд,  $J = 7.6, 7.5$  Гц, 1H, 7-H), 7.01 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.82 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8-H), 6.76 (дд,  $J = 7.8, 7.5$  Гц, 1H, 6-H), 6.50 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5-H), 5.13 (д,  $J = 4.3$  Гц, 1H, 4a- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 4.17 (ддд,  $J = 12.0, 6.3, 6.3$  Гц, 1H, 2-H), 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (дд,  $J = 11.7, 4.3$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.28 (м, 1H, 3-H), 2.11 – 1.97, 1.90 – 1.67, 1.65 – 1.36 и 1.35 – 1.03 (4 м, 1H, 3H, 3H и 3H, 5  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.9 и 158.7 (8a-C и *n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 130.2 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 129.5 (*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 128.9 (7-C), 124.6 (5-H), 123.9 (4b-C), 121.0 (6-H), 114.4 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 106.1 (8-H), 73.6 (2-C), 70.7 (4a-C), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.3 (4-C), 38.4 (3-C), 31.4, 30.7, 30.1, 27.9 и 23.8 (5  $\text{CH}_2$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: 2-H/3-H, 5-H/*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ , 4-H/4a-H, 4a-H/*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ , 3-H/*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ . ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3]^+$  352.1907 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 352.1909. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/МТБЭ 1:1 при температуре около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **xx** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2155216).



**2-((4S\*,4aR\*,9aR\*)-4-(4-Метоксифенил)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагидроциклогепта[e][1,2]оксазин-3-ил)фенол (30та)**

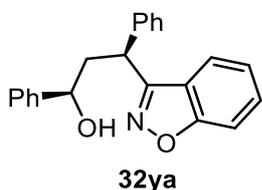
Белые кристаллы. Т.пл. = 133–135 °С.  $R_f = 0.63$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.94 (с, 1H), 7.16 (д,  $J = 8.6$  Гц и м, 2H и 1H), 7.06 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.98 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.88 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 6.66 (дд,  $J = 7.6, 7.3$  Гц, 1H), 4.28 (уш м, 1H), 3.92 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 2.13 – 1.94 (м, 2H), 1.92 – 1.39 (м, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.7 (C), 158.6 (C), 156.8 (C), 134.6 (C), 130.5 (CH), 129.4 (2 CH), 127.4 (CH), 118.7 (CH), 117.75 (C), 117.73 (CH), 114.5 (2 CH), 72.4 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 46.2 (CH), 42.3 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3]^+$  352.1907 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 352.1910.

**Реакция нитроната 10у с арилтрифлатом 9а.** Реакция нитроната **10у** (100 мг, 0.39 ммоль) с арилтрифлатом **1а** (0.096 мл, 118 мг, 0.39 ммоль) по общей методике (**ОП-7**) дала 1,2-оксазин **30уа** (26 мг, 20 %) и бензизоксазол **32уа** (45 мг, 35 %), которые были выделены путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20/1 → 10/1 → 5/1 → 3/1).



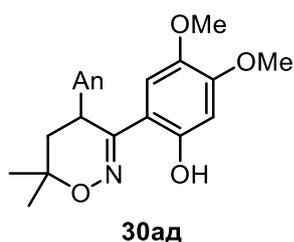
**2-((4S\*,6R\*)-4,6-Дифенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)фенол  
(30ya)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 135–137 °С (ПЭ/ЭА, 5 : 1).  $R_f = 0.53$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.89 (с, 1H, OH), 7.45 – 7.30 (м, 10H, 2 Ph), 7.21 (дд,  $J = 8.4, 7.2$  Гц, 1H, 5'-H), 7.13 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 3'-H), 7.02 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, 6'-H), 6.69 (дд,  $J = 8.2, 7.2$  Гц, 1H, 4'-H), 4.97 (дд,  $J = 12.1, 2.0$  Гц, 1H, 6-H), 4.42 (дд,  $J = 5.6, 1.8$  Гц, 1H, 4-H), 2.57 (ддд,  $J = 13.6, 12.1, 5.6$  Гц, 1H, 5-H), 2.30 (ддд,  $J = 13.6, 2.0, 1.8$  Гц, 1H, 5-H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, HSQC, HMBC, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.7 (1'-C), 157.3 (3-C), 142.0 (*u*-Ph), 138.5 (*u*-Ph), 130.9 (5'-C), 129.4, 128.8, 128.3 и 127.0 (2 *o*-, *m*-Ph), 128.9 и 127.6 (2 *u*-Ph), 127.5 (3'-C), 118.9 (4'-H), 117.9 (6'-C), 117.2 (2'-C), 73.6 (6-C), 37.7 (4-C), 34.4 (5-C). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$  330.1489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 330.1488.



**(1R\*,3S\*)-3-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-1,3-дифенилпропан-1-ол  
(32ya)**

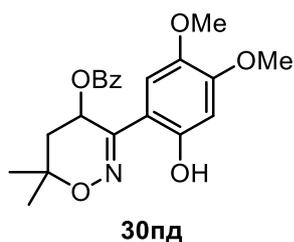
Светло-желтое масло.  $R_f = 0.55$  (ПЭ/ЭА, 2:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.68 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 7-H), 7.64 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 4-H), 7.56 (дд,  $J = 8.0, 7.7$  Гц, 1H, H-6), 7.49 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, *o*-Ph), 7.36 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H, *m*-Ph), 7.31 – 7.18 (м, 7H, 5-H, *o*-, *m*-Ph, 2 *n*-Ph), 5.47 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H, OH), 4.77 (дд,  $J = 9.8, 5.2$  Гц, 1H, *CH*-Ph), 4.35 (ддд,  $J = 9.1, 4.5$  Гц, 1H, *CH*-OH), 2.66 – 2.40 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 162.4 (7a-C), 160.6 (3-C), 145.9 (*u*-Ph), 140.2 (*u*-Ph), 130.1 (6-C), 128.8, 128.3, 128.1 и 125.6 (2 *o*-, *m*-Ph), 127.2 и 126.9 (2 *n*-Ph), 123.6 (5-C), 122.1 (4-C), 120.6 (3a-C), 109.7 (7-C), 69.5 (C-OH), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 (C-Ph). Характеристичные HMBC-взаимодействия: OH/*CH*-OH, OH/ $\text{CH}_2$ . ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$  330.1489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}]^+$  352.1308 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); найдено 330.1484 и 352.1313.



**4,5-Диметокси-2-(4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)фенол (30ад)**

Получено из нитроната **10a** (120 мг, 0.51 ммоль) и арилтрифлата **1д** (183 мг, 0.51 ммоль) в соответствии с ОП-7. Выход: 88 мг (47 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 132–133 °С.  $R_f = 0.75$  (ПЭ/ЭА, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.72 (с, 1H, OH), 7.06 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.79 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.48 (с, 1H, 3'-H), 6.46 (с, 1H, 6'-H), 3.96 (дд,  $J = 10.5, 8.4$  Гц, 1H, 4-H), 3.78 (с, 3H, 5'- $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 3.40 (с, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ), 2.28 (дд,  $J = 13.8, 8.4$  Гц, 1H, 5-H), 2.01 (дд,  $J = 13.8, 10.4$  Гц, 1H, 5-H), 1.36 и 1.34 (2 s, 3H и 3H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HMBC, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 160.3 (3-C), 158.5 (*n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 154.2 (1'-C), 150.7 (5'-C), 141.1 (4'-C), 134.5 (*u*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 128.6 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 114.8 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 112.1 (3'-C), 108.1 (2'-C), 101.0 (6'-C), 75.0 (6-C), 56.3, 55.8 и 55.3 (3  $\text{OCH}_3$ ), 43.5 (5-C), 36.9 (4-C), 28.1 и 22.6 (2  $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS

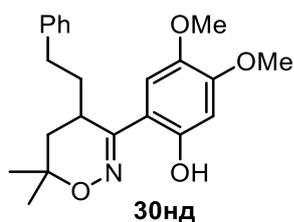
рассчитано для  $[C_{21}H_{26}NO_5]^+$  372.1805 ( $[M+H]^+$ ); найдено 372.1797. Элементный анализ: рассчитано для  $C_{21}H_{25}NO_5$ : С, 67.91; Н, 6.78; N, 3.77. Найдено: С, 67.80; Н, 6.90; N, 3.93.



**3-(2-Гидрокси-4,5-диметоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-4-ил бензоат (30пд)**

Получено из нитроната **10п** (100 мг, 0.4 ммоль) и арилтрифлата **1д** (144 мг, 0.4 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 81 мг (53 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 135–138 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).

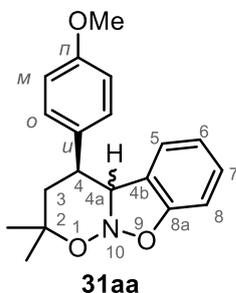
$R_f = 0.79$  (ПЭ/ЭА, 1:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.27 (с, 1H), 7.97 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.58 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.43 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 6.62 (с, 1H), 6.54 (с, 1H), 6.11 (дд,  $J = 6.0, 2.9$  Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.37 (дд,  $J = 15.0, 6.0$  Гц, 1H), 2.20 (дд,  $J = 15.0, 2.9$  Гц, 1H), 1.50 и 1.46 (2 с, 3H и 3H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT135,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 165.6 (C), 154.8 (C), 154.0 (C), 151.5 (C), 142.0 (C), 133.9 (CH), 129.8 (2 CH), 129.0 (C), 128.8 (2 CH), 108.7 (CH), 107.2 (C), 101.4 (CH), 73.9 (C), 58.4 (CH), 56.1 ( $CH_3$ ), 55.9 ( $CH_3$ ), 37.3 ( $CH_2$ ), 27.5 ( $CH_3$ ), 24.0 ( $CH_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[C_{21}H_{24}NO_6]^+$  386.1598 ( $[M+H]^+$ ),  $[C_{21}H_{23}NO_6Na]^+$  408.1418 ( $[M+Na]^+$ ); найдено 386.1593 и 408.1410.



**2-(6,6-Диметил-4-фенетил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)-4,5-диметоксифенол (30нд)**

Получено из нитроната **1с** (100 мг, 0.43 ммоль) и арилтрифлата **10д** (154 мг, 0.43 ммоль) в соответствии с **ОП-7**. Выход: 54 мг (34 %). Белые кристаллы. Т.пл. = 115–117 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).

$R_f = 0.73$  (ПЭ/ЭА, 1:1).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 11.37 (с, 1H), 7.35 – 7.21 (м, 3H), 7.16 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 6.56 (с, 1H), 6.51 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 2.91 – 2.60 (м, 3H), 2.21 – 2.09 (м, 1H), 2.20 (дд,  $J = 13.5, 8.6$  Гц, 1H), 2.00 (дд,  $J = 13.5, 7.7$  Гц, 1H), 1.92 – 1.75 (м, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.26 (с, 3H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DEPT135,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 164.9 (C), 154.1 (C), 151.6 (C), 141.8 (C), 140.8 (C), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.4 (CH), 110.5 (CH), 107.9 (C), 101.6 (CH), 74.9 (C), 57.0 ( $CH_3$ ), 56.0 ( $CH_3$ ), 38.7 ( $CH_2$ ), 35.7 ( $CH_2$ ), 32.5 ( $CH_2$ ), 28.7, 28.4 и 23.6 (CH и 2  $CH_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[C_{22}H_{28}NO_4]^+$  370.2013 ( $[M+H]^+$ ); найдено 370.2012.

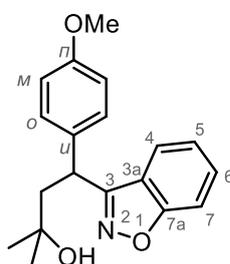


**(4S\*,4aS\*)- и (4S\*,4aR\*)-4-(4-Метоксифенил)-2,2-диметил-2,3,4,4а-тетрагидробензо[4,5]изоксазоло[2,3-б][1,2]оксазин (транс-31аа' и цис-31аа'')**

Коммерческий CsF (19 мг, 0.125 ммоль, 1.0 экв.) поместили в колбу Шленка и сушили при ~250 °С (нагрев феном) в вакууме в течение ~1 мин. После охлаждения в атмосфере аргона добавили нитронат **10а** (30 мг, 0.125 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (1,0 мл). После растворения нитроната добавили предшественник арина **1а** (0.03 мл, 37 мг, 0.125 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавили ЭА, перенесли в круглодонную колбу и сконцентрировали в вакууме. Анализ при помощи  $^1H$  ЯМР с внутренним стандартом показал образование циклоаддукта **31аа** (71 %,

**31aa'**/**31aa'** = 4:1) и 1,2-оксазина **30aa** (24 %). Полученную смесь подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1), получив 34 мг (87% суммарно) смеси циклоаддукта **31aa** и 1,2-оксазина **30aa** (соотношение 1.5:1). Из-за нестабильности при выделении и хроматографии циклоаддукт **31aa** был охарактеризован в смеси с **30aa**.  $R_f = 0.46$  (ПЭ/ЭА, 3:1).

*Основной диастереомер (транс-) 31aa'*:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC, NOESY,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.33 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7.17 (т,  $J = 8.1, 7.6$  Гц, 1H, 7-Н), 7.00 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6.95 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 8-Н), 6.75 (дд,  $J = 7.6, 7.4$  Гц, 1H, 6-Н), 6.14 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 5-Н), 5.06 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H, 4a- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 3.98 (ддд,  $J = 13.4, 5.0, 4.3$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 3.89 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.94 (дд,  $J = 13.4, 13.0$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 1.76 (дд,  $J = 13.0, 4.3$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 1.52 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, HSQC, HMBC, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 159.6 (8a-C), 158.9 (*n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 131.0 (*u*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 128.53 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 128.47 (7-C), 124.7 (5-C и 4b-C), 122.1 (6-C), 114.3 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 109.0 (8-C), 76.3 (2-C), 72.0 (4a-C), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.7 (4-C), 34.3 (3-C), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ). Характеристичные NOESY-взаимодействия: 5-Н/*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ , 4-Н/4a-Н, 4a-Н/*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ . *Минорный диастереомер (цис-) 31aa''*:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC, NOESY,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 4.88 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, 4a- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 3.17 (ддд,  $J = 12.0, 9.6, 3.0$  Гц, 4- $\text{H}_{\text{ax}}$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3]^+$  312.1594 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 312.1600.



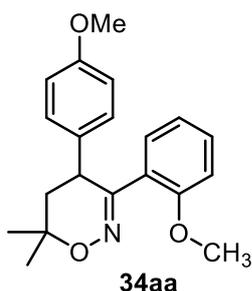
**32aa**

#### 4-(Бенз[d]изоксазол-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-2-метилбутан-2-ол (**32aa**)

Соединение **32aa** было получено как побочный продукт в реакции нитроната **10a** (111 мг, 0.47 ммоль) с арилтрифлатом **1a** (0.115 мл, 141 мг, 0.47 ммоль), проведенной по ОП-7, однако был использован 1.0 эквивалент  $\text{CsF}$  (72 мг, 0.47 ммоль). Колоночная хроматография дала 91 мг (62 %) 1,2-оксазина **30aa** и 25 мг (17 %) бензизоксазола **32aa**.

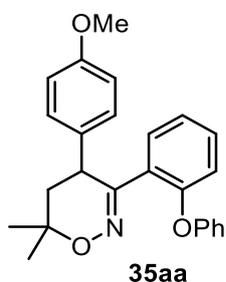
Бледно-желтое масло.  $R_f = 0.5$  (ПЭ/ЭА, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.85 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 4-Н), 7.65 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 7-Н), 7.56 (дд,  $J = 8.2, 6.9$  Гц, 1H, 6-Н), 7.37 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7.30 (дд,  $J = 8.2, 6.9$  Гц, 1H, 5-Н), 6.85 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4.73 (дд,  $J = 7.1, 5.6$  Гц, 1H,  $\text{CH-Ar}$ ), 4.39 (с, 1H, OH), 3.68 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.66 (дд,  $J = 14.0, 7.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (дд,  $J = 14.0, 5.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.03 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, HSQC, HMBC,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 162.3 (7a-C), 161.7 (3-C), 157.9 (*n*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 134.6 (*u*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 130.0 (6-C), 129.1 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 123.4 (5-C), 122.3 (4-C), 120.7 (3a-C), 114.0 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 109.6 (7-C), 69.0 (C-OH), 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH-Ar}$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ). Характеристичные HMBC-взаимодействия: OH/C-OH, OH/ $\text{CH}_2$ . ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3]^+$  312.1594 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}]^+$  334.1414 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); найдено 312.1588 и 334.1417.

#### 4.4.3. Синтетические трансформации полученных 3-арил-1,2-оксазинов



##### 3-(2-Метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (34aa)

Гидрид натрия (6 мг, 0.15 ммоль, ~60 масс. % в минеральном масле, 1.15 экв.) суспендировали в сухом ТГФ (0.65 мл). Добавили в атмосфере аргона 1,2-оксазин **30aa** (40 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) и перемешивали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего добавляли MeI (0.04 мл, 91 мг, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии 1,2-оксазина **30aa** (контроль по ТСХ, 1 ч), после чего провели стандартную обработку с ЭА и водой. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 → 6/1 → 4/1 → 2/1) с выходом 42 мг (99%) продукта **34aa** в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.46$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.24 (дд,  $J = 7.5$ , 1.7 Гц, 1H), 7.13 (тд,  $J = 7.5$ , 1.7 Гц, 1H), 6.99 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 6.80 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.68 (д,  $J = 8.6$  Гц и m, 2H и 1H), 4.18 (дд,  $J = 12.1$ , 7.8 Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 2.12 (дд,  $J = 13.2$ , 7.8 Гц, 1H), 1.95 (дд,  $J = 13.2$ , 12.1 Гц, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.43 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.4 (C), 158.1 (C), 156.6 (C), 132.9 (C), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (2 CH), 125.6 (C), 120.5 (CH), 113.7 (2 CH), 110.5 (CH), 74.8 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (CH), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3]^+$  326.1751 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); найдено 326.1752.

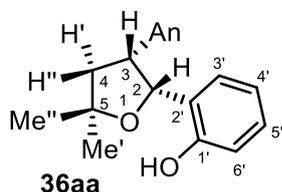


##### 4-(4-Метоксифенил)-6,6-диметил-3-(2-феноксифенил)-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (35aa)

Коммерческий CsF (73 мг, 0.48 ммоль, 2.0 экв.) поместили в колбу Шленка и сушили при ~250°C (нагрев феном) в вакууме в течение ~1 мин. После охлаждения в атмосфере аргона добавили 1,2-оксазин **30aa** (75 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (1.9 мл). После растворения **30aa** добавили предшественник арина **1a** (0.059 мл, 72 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.) и перемешивали реакцию смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем провели стандартную водную обработку с ЭА и водой. Продукт **35aa** выделили колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 → 7/1) в виде бесцветного масла. Выход 84 мг (90%).  $R_f = 0.5$  (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.45 (дд,  $J = 7.6$ , 1.8 Гц, 1H), 7.33 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.19 – 6.97 (м, 3H), 7.05 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 6.91 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 6.74 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 6.72 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 4.14 (дд,  $J = 12.0$ , 7.8 Гц, 1H), 3.73 (с, 3H), 2.09 (дд,  $J = 13.5$ , 7.8 Гц, 1H), 1.92 (т,  $J = 12.8$  Гц, 1H), 1.39 (с, 3H), 1.18 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (76 МГц, DEPT135,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 158.3 (C), 157.5 (C), 157.0 (C), 153.6 (C), 132.7 (C), 131.0 (CH), 129.9 (2 CH), 129.8 (CH), 129.7 (2 CH), 128.7 (C), 123.7 (CH), 123.3 (CH), 118.7 (CH), 118.3 (2 CH), 113.9 (2 CH), 75.0 (C), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ),

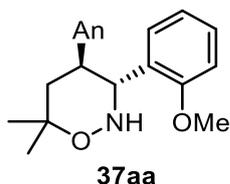
41.3 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 388.1907 ([M+H]<sup>+</sup>); найдено 388.1902.

**One-pot методика синтеза оксазина 35aa из нитроната 10a.** Коммерческий CsF (39 мг, 0.26 ммоль, 2.0 экв.) поместили в колбу Шленка и сушили при ~250°C (нагрев феном) в вакууме в течение ~1 мин. После охлаждения в атмосфере аргона добавили нитронат **1a** (30 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (1.0 мл). После растворения нитроната добавляли предшественник арина **1a** (31 мкл, 38 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили дополнительную порцию арилтрифлата **1a** (31 мкл, 38 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) и свежесушенного CsF (39 мг, 0.26 ммоль, 2.0 экв.) и перемешивали смесь еще 18 ч. После этого провели стандартную водную обработку с ЭА и водой. Продукт **35aa** выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 → 7/1) в виде бесцветного масла выходом 39 мг (78%).



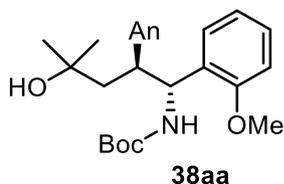
**2-((2S\*,3S\*)-3-(4-Метоксифенил)-5,5-  
диметилтетрагидрофуран-2-ил)фенол (36aa)**

Суспензию никеля Ренея (~50 мг) в воде поместили в стеклянную виалу и промыли метанолом (3x2 мл). Затем добавили MeOH (1.5 мл), 1,2-оксазин **30aa** (50 мг, 0.16 ммоль, 1 экв.) и Woc<sub>2</sub>O (53 мг, 0.24 ммоль, 1.5 экв.). Виалу поместили в стальной автоклав, который заполнили водородом до давления 40 бар и нагревали до приблизительно 50°C. Гидрирование проводили в течение 3 ч при интенсивном перемешивании. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и медленно сбрасывали давление, катализатор удалили ли с помощью магнита, а затем несколько раз промыли его MeOH. Полученный раствор сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1→7/1→5/1), получив 27 мг (56%) тетрагидрофурана **36aa** в виде белого твердого вещества. Т.пл. = 78–80 °C. R<sub>f</sub> = 0.53 (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, HSQC, NOESY, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 8.78 (с, 1H, OH), 6.97 (д, J = 8.7 Гц и м, 2H и 1H, 5'-H и *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.64 (д, J = 8.0 Гц, 1H, 6'-H), 6.62 (д, J = 8.7 Гц, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.58 – 6.53 (м, 2H, 3'-H и 4'-H), 5.57 (д, J = 8.1 Гц, 1H, 2-H), 3.92 (ддд, J = 8.4, 8.1, 7.8 Гц, 1H, 3-H), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (дд, J = 12.9, 8.4 Гц, 1H, 4-H''), 2.13 (дд, J = 12.9, 7.8 Гц, 1H, 4-H'), 1.63 (с, 3H, Me'), 1.46 (с, 3H, Me''). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, HSQC, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.0 и 156.0 (1'-C и *n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 133.2 (*u*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 129.5 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 128.1 (5'-C), 127.9 (3'-C), 122.6 (2'-C), 119.2 (4'-C), 116.7 (6'-C), 113.3 (*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 84.4 (2-C), 82.0 (5-C), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (3-C), 47.2 (4-C), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>). Характеристичные NOESY-взаимодействия: H-2/H-3, 3-H/4-H'', 4-H''/Me'', Me''/2-H, Me''/3-H, 4-H'/Me', Me'/*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>. ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 299.1642 ([M+H]<sup>+</sup>), [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup> 321.1461 ([M+Na]<sup>+</sup>); найдено 299.1647, 321.1471.



**(3R\*,4S\*)-3-(2-Метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-1,2-оксазинан (37aa)**

К интенсивно перемешиваемому раствору 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазина **34aa** (82 мг, 0.25 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (0.76 мл) добавили NaBH<sub>3</sub>CN (48 мг, 0,76 ммоль, 3 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили вторую порцию NaBH<sub>3</sub>CN (48 мг, 0.76 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение еще 1 ч добавили третью порцию NaBH<sub>3</sub>CN (48 мг, 0.76 ммоль, 3 экв.). Еще через 30 мин провели стандартную водную обработку ЭА и насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 → 6/1 → 4/1 → 2/1). Получили 53 мг (64 %) тетрагидро-1,2-оксазина **37aa** в виде бесцветного масла, затвердевшего при стоянии. Т.пл. = 109–111 °С. R<sub>f</sub> = 0.35 (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 7.24 – 7.10 (м, 2Н, 3'-Н и 5'-Н), 7.02 (д, J = 8.5 Гц, 2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.85 – 6.74 (м, 2Н, 4'-Н и 6'-Н), 6.71 (д, J = 8.5 Гц, 2Н, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.92 – 5.32 (уш с, 1Н, NH), 4.55 (д, J = 10.7 Гц, 1Н, 3-Н<sub>ax</sub>), 3.76 и 3.72 (2 с, 3Н и 3Н, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.43 (ддд, J = 10.7, 10.7, 6.4 Гц, 1Н, 4-Н<sub>ax</sub>), 1.99 – 1.83 (м, 2Н, 5-Н), 1.59 и 1.33 (2 с, 3Н и 3Н, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 157.9 и 157.6 (1'-С и *n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 135.0 (*u*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 129.6 и 128.6 (3'-С и 5'-С), 128.7 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 126.2 (2'-С), 120.7 (4'-С), 113.5 (*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 110.7 (6'-С), 74.8 (6-С), 62.8 (уш, 3-С), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (5-С), 41.6 (4-С), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 328.1907 ([M+H]<sup>+</sup>); найдено 328.1902.



**трет-Бутил ((1R\*,2S\*)-4-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-4-метилпентил)карбамат (38aa)**

Суспензию никеля Ренея (~50 мг) в воде поместили в стеклянную вialу и промыли метанолом (3x2 мл). Затем добавили MeOH (1.5 мл), тетрагидро-1,2-оксазин **37aa** (39 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) и Вос<sub>2</sub>O (39 мг, 0.18 ммоль, 1.6 экв.). Вialу поместили в стальной автоклав, который заполнили водородом до давления 50 бар и нагревали до 50 °С. Гидрирование проводили в течение 8 ч при интенсивном перемешивании. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и медленно сбрасывали давление, катализатор удалили ли с помощью магнита, а затем несколько раз промыли его MeOH. Полученный раствор сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1 → 3/1 → 2/1), получив 38 мг (74 %) *N*-Вос-амин **38aa** в виде бесцветного масла, затвердевшего при стоянии. Т.пл. = 133–135 °С. R<sub>f</sub> = 0.49 (ПЭ/ЭА, 1:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 7.09 (ддд, J = 8.8, 7.1, 2.1 Гц, 1Н, 5'-Н), 6.93 (д, J = 8.5 Гц, 2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.77 (д, J = 8.2 Гц, 1Н, 6'-Н), 6.73 – 6.62 (м, 2Н, 4'-Н и 5'-Н), 6.66 (д, J = 8.7

Гц, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.73 (д, J = 9.8 Гц, 1H, NH), 4.84 (дд, J = 9.8, 9.5 Гц, 1H, CH-N), 3.84 (с, 3H, 1'-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.33 (ддд, J = 9.6, 9.5, 3.2 Гц, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.15 (дд, J = 14.3, 3.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.03 (дд, J = 14.3, 9.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.46 (с, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.38 (уш с, 1H, OH), 1.16 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (76 МГц, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 158.0 (*n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 156.8 (1'-C), 155.9 (C=O), 135.3 (*u*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 130.1 (3'-C), 129.5 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 128.8 (2'-C), 128.0 (5'-C), 120.4 (4'-C), 113.6 (*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 110.6 (6'-C), 79.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 71.4 (C-O), 59.2 (CH-N), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 45.9 (CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (2 CH<sub>3</sub>), 28.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C). ESI-HRMS рассчитано для [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 430.2589 ([M+H]<sup>+</sup>), [C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup> 452.2408 ([M+Na]<sup>+</sup>); найдено 430.2565, 452.2381.

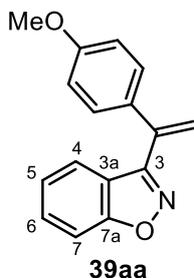
## 4.5. Взаимодействие аринов с 3-бром-1,2-оксазин-*N*-оксидами

### 4.5.1. Синтез 3 винил-бензизоксазолов

Общая процедура (**ОП-9**): синтеза 3-винилбензизоксазолов **39**

Коммерческий CsF (145 мг, 0.95 ммоль, 3.0 экв.) помещали в колбу Шленка и высушивали при ~250 °С (нагрев феном) в вакууме (~1-2 мм рт. ст.) в течение ~1 мин. После охлаждения добавляли в атмосфере аргона 3-галоген-1,2-оксазин-*N*-оксид **11** (или **12**) (0.32 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (2.56 мл). После растворения нитроната добавляли предшественник арина **1** (0.48 ммоль, 1.5 экв.) и реакционную смесь перемешивали до полной конверсии нитроната (контроль по ТСХ, 12–16 ч). Затем при интенсивном перемешивании добавляли ЭА (~2 мл) и воду (~4 мл). Спустя ~1 мин смесь переносили в делительную воронку, содержащую ЭА (15 мл) и воду (15 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали ЭА (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали нас. р-ром NaCl (30 мл), высушивали безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Целевые продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиент ПЭ/ЭА), и затем перекристаллизовывали из смеси ПЭ/МТБЭ или ПЭ/ЭА.

#### 3-(1-(4-Метоксифенил)винил)бензо[*d*]изоксазол (**39aa**)

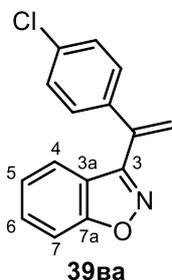


Получено из 3-бромнитроната **11a** (200 мг, 0.637 ммоль) и арилтрифлата **1a** (232 мкл, 285 мг, 0.955 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 30:1) дала 150 мг (94%) целевого соединения в виде бесцветного масла. *Масштабирование реакции*: взаимодействие 3-бромнитроната **11a** (1.26 г, 4.0 ммоль) и арилтрифлата

**1a** (1.46 мл, 1.79 г, 6.0 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1) дала 776 мг (77%) целевого соединения в виде твердого белого вещества и 182 мг смеси целевого соединения и 3-(6-метокси-

9,10-дигидрофенантрен-9-ил)бензо[d]изоксазола **12** (соотношение 5:1). Перекристаллизация этой смеси из ПЭ/МТБЭ 1:1 дала еще 110 мг чистого целевого соединения в виде белых кристаллов. Общий выход: 886 мг (88%).  $R_f = 0.66$  (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 53-54 °С (ПЭ/МТБЭ, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 3.86 (с, 3H, OMe), 5.88 (д,  $J = 0.8$  Гц, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 5.91 (д,  $J = 0.8$  Гц, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.93 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.24 (ддд,  $J = 7.9, 6.9, 0.9$  Гц, 1H, CH(5)), 7.35 (каж. д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, CH(4)), 7.41 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.56 (ддд,  $J = 8.4, 6.9, 1.2$  Гц, 1H, CH(6)), 7.64 (каж. д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 55.3 (OMe), 110.0 (CH(7)), 113.9 (CH<sub>Ar</sub>), 118.5 (=CH<sub>2</sub>), 121.2 (C(3a)), 122.7 (CH(4)), 123.5 (CH(5)), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH(6)), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 137.1 (C=CH<sub>2</sub>), 158.2 (C(3)=N), 160.0 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 163.4 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2+\text{H}^+]$ : 252.1019, найдено: 252.1025.

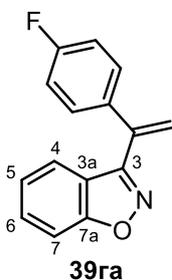
### 3-(1-(4-Хлорфенил)винил)бензо[d]изоксазол (39ва)



Получено из 3-бромнитроната **11в** (73 мг, 0.229 ммоль) и арилтрифлата **1а** (84 мкл, 103 мг, 0.344 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1) дала 56 мг (96%) целевого соединения в виде твердого белого вещества.  $R_f = 0.65$  (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 82-84 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 5.96 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.05 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 7.25-7.30 (м, 1H, CH(5)), 7.37 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.39-7.45 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub> и CH(4)), 7.55-7.60 (м, 1H, CH(6)), 7.65 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 110.1 (CH(7)), 120.7 (=CH<sub>2</sub>), 120.9 (C(3a)), 122.4 (CH(4)), 123.7 (CH(5)), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 129.9 (CH(6)), 134.7, 136.6, и 136.9 (C<sub>Ar</sub>, C-Cl и C=CH<sub>2</sub>), 157.5 (C(3)=N), 163.5 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}^+]$  для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}+\text{H}^+]$ : 256.0524, найдено: 256.0526. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре около 0 °С. Кристаллографическая информация для соединения **39ва** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2157623).

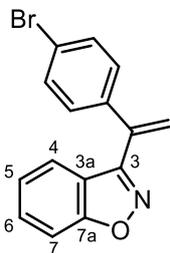
### 3-(1-(4-Фторфенил)винил)бензо[d]изоксазол (39га)



Получено из 3-бромнитроната **11г** (100 мг, 0.331 ммоль) и арилтрифлата **1а** (121 мкл, 148 мг, 0.496 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 10:1) дала 99 мг (78%) целевого соединения в виде твердого белого вещества.  $R_f = 0.63$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 81-82 °С (ПЭ/ЭА, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 5.93 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.02 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 7.10 (т,  $J = 8.7$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.27 (каж. тд,  $J = 6.8, 0.9$  Гц, 1H, CH(5)), 7.37 (каж. д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH(4)), 7.47 (дд,  $J = 8.8, 5.3$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.57 (каж. тд,  $J = 6.8, 1.2$  Гц, 1H, CH(6)), 7.65 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 110.1 (CH(7)),

115.5 (д,  $^2J_{CF} = 21.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.2 ( $=\text{CH}_2$ ), 120.9 (C(3a)), 122.4 (CH(4)), 123.7 (CH(5)), 129.5 (д,  $^3J_{CF} = 8.2$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 (CH(6)), 134.3 (д,  $^4J_{CF} = 3.4$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 157.7 (C(3)=N), 163.0 (д,  $^1J_{CF} = 248.3$  Гц, C–F), 163.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{--O}$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: -113.1 (tt,  $J = 8.5, 5.3$  Hz). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}+\text{H}^+]$ : 240.0819, найдено: 240.0822.

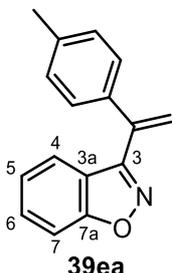


**39да**

### 3-(1-(4-Бромфенил)винил)бензо[d]изоксазол (39да)

Получено из 3-бромнитроната **11д** (100 мг, 0.275 ммоль) и арилтрифлата **1а** (100 мкл, 123 мг, 0.413 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 50:1) дала 78 мг (94%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества.  $R_f = 0.58$  (ПЭ/ЭА,

20:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 68-69 °С (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 5.97 (с, 1H,  $=\text{CH}_{2a}(8)$ ), 6.05 (с, 1H,  $=\text{CH}_{2b}(8)$ ), 7.27 (каж. т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, CH(5)), 7.35-7.38 (м, 3H, CH(4) и  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.55-7.60 (м, CH(6)), 7.65 (каж. д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 110.1 (CH(7)), 120.75 ( $=\text{CH}_2$ ), 120.83 (C(3a)), 122.4 (CH(4)), 122.9 (C–Br), 123.8 (CH(5)), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 (CH(6)), 131.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 и 137.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$  и  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 157.4 (C(3)=N), 163.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{--O}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNO}+\text{H}^+]$ : 300.0019, найдено: 300.0015.

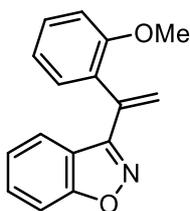


**39ea**

### 3-(1-(*n*-Толлил)винил)бензо[d]изоксазол (39ea)

Получено из 3-бромнитроната **11е** (100 мг, 0.335 ммоль) и арилтрифлата **1а** (122 мкл, 150 мг, 0.503 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 50:1) дала 71 мг (90%) целевого соединения в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.75$  (ПЭ/ЭА, 20:1,

УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 2.42 (с, 3H, Me), 5.93 (д,  $J = 0.8$  Гц, 1H,  $=\text{CH}_{2a}$ ), 5.98 (д,  $J = 0.8$  Гц, 1H,  $=\text{CH}_{2b}$ ), 7.20-7.24 (м, 2H, CH(11 or 12)), 7.25-7.28 (м, 1H, CH(5)), 7.34 (каж. д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH(4)), 7.38 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, CH(12 или 11)), 7.56 (ддд,  $J = 8.4, 6.8, 1.2$  Гц, 1H, CH(6)), 7.64 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 21.3 (Me), 110.0 (CH(7)), 119.4 ( $=\text{CH}_2(9)$ ), 121.2 (C(3a)), 122.7 (CH(4)), 123.5 (CH(5)), 127.5 и 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(11)$  и  $\text{CH}_{\text{Ar}}(12)$ ), 129.7 (CH(6)), 135.3, 137.6 и 138.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(10)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(13)$ , и  $\text{C}(8)=\text{CH}_2$ ), 158.1 (C(3)=N), 163.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{--O}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}+\text{H}^+]$ : 236.1070, найдено: 236.1078.

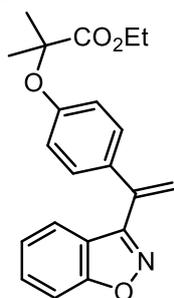


**39жа**

### 3-(1-(2-метоксифенил)винил)бензо[d]изоксазол (39жа)

Получено из 3-бромнитроната **11ж** (70 мг, 0.223 ммоль) и арилтрифлата **1а** (81 мкл, 100 мг, 0.334 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 10:1) дала 52 мг (93%) целевого соединения в виде твердого белого вещества.  $R_f = 0.78$

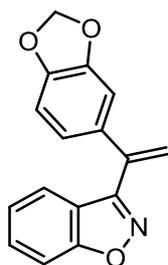
(ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 67-69 °С (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 3.56 (с, 3Н, OMe), 5.82 (д, *J* = 1.2 Гц, 1Н, =CH<sub>2a</sub>), 6.23 (д, *J* = 1.2 Гц, 1Н, =CH<sub>2b</sub>), 6.93 (д, *J* = 8.0 Гц, 1Н), 7.07 (каж. т, *J* = 7.5 Гц, 1Н), 7.16-7.25 (м, 2Н), 7.39-7.46 (м, 2Н), 7.51 (каж. тд, *J* = 6.5, 1.6 Гц, 1Н), 7.59 (каж. д, *J* = 8.4 Гц, 1Н). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 55.5 (OMe), 109.8 (CH), 111.3 (CH), 120.9 (CH), 121.0 (C), 121.7 (=CH<sub>2</sub>), 122.1 (CH), 123.3 (CH), 128.3 (C), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 135.9 (C=CH<sub>2</sub>), 157.2 (C(3)=N), 158.1 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 163.3 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 252.1019, найдено: 252.1024.



**39за**

**Этил 2-(4-(1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)винил)фенокси)-2-метилпропаноат (39за)**

Получено из 3-бромнитроната **11з** (100 мг, 0.241 ммоль) и арилтрифлата **1а** (88 мкл, 108 мг, 0.362 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 10:1) дала 81 мг (96%) целевого соединения в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0.66 (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.85 (с, 6Н, Me<sub>2</sub>C), 4.26 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.88 (с, 1Н, =CH<sub>2a</sub>(8)), 5.91 (с, 1Н, =CH<sub>2b</sub>(8)), 6.85 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, CH<sub>Ar</sub>(12)), 7.22 (каж. т, *J* = 7.4 Гц, 1Н, CH(5)), 7.32 (каж. д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, CH(4)), 7.36 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, CH<sub>Ar</sub>(11)), 7.54 (каж. тд, *J* = 6.9, 1.1 Гц, 1Н, CH(6)), 7.62 (каж. д, *J* = 8.4 Гц, 1Н, CH(7)). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.4 (Me<sub>2</sub>C), 61.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.2 (Me<sub>2</sub>C-O), 110.0 (CH(7)), 118.7 (CH<sub>Ar</sub>(12)), 118.9 (=CH<sub>2</sub>(9)), 121.2 (C(3a)), 122.6 (CH(4)), 123.5 (CH(5)), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>(11)), 129.7 (CH(6)), 131.7 (C<sub>Ar</sub>(10)), 137.0 (C(8)=CH<sub>2</sub>), 156.0 (C<sub>Ar</sub>(13)-O), 158.1 (C(3)=N), 163.4 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O), 174.1 (CO<sub>2</sub>). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>]: 352.1543, найдено: 352.1539.



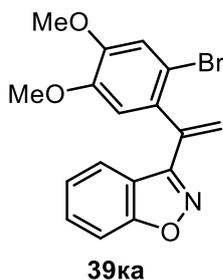
**39иа**

**3-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)винил)бензо[d]изоксазол (39иа)**

Получено из 3-бромнитроната **11и** (100 мг, 0.305 ммоль) и арилтрифлата **1а** (111 мкл, 136 мг, 0.457 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1) дала 62 мг (77%) целевого соединения в виде твердого белого вещества. R<sub>f</sub> = 0.70 (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 82-84 °С (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 5.86 (с, 1Н, =CH<sub>2a</sub>(8)), 5.91 (с, 1Н, =CH<sub>2b</sub>(8)), 6.01 (с, 2Н, O-CH<sub>2</sub>-O), 6.82 (д, *J* = 8.0 Гц, 1Н, CH<sub>Ar</sub>), 6.93-6.98 (м, 2Н, 2×CH<sub>Ar</sub>), 7.26 (каж. т, *J* = 7.4 Гц, 1Н, CH(5)), 7.39 (каж. д, *J* = 7.9 Гц, 1Н, CH(4)), 7.56 (каж. т, *J* = 7.6 Гц, 1Н, CH(6)), 7.63 (каж. д, *J* = 8.4 Гц, 1Н, CH(7)). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 101.3 (O-CH<sub>2</sub>-O), 108.0 (CH<sub>Ar</sub>), 108.3 (CH<sub>Ar</sub>), 110.0 (CH(7)), 119.1 (=CH<sub>2</sub>), 121.1 (C(3a)), 121.7 (CH<sub>Ar</sub>), 122.6 (CH(4)), 123.6 (CH(5)), 129.8 (CH(6)), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 137.3 (C=CH<sub>2</sub>), 147.9 (C<sub>Ar</sub>-O), 148.1 (C<sub>Ar</sub>-O), 158.1 (C(3)=N), 163.5 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 266.0812, найдено: 266.0813. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре

около 0°C. Кристаллографическая информация для соединения **39иа** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2434924).

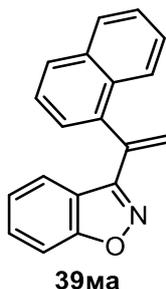
### 3-(1-(2-Бром-4,5-диметоксифенил)винил)бензо[d]изоксазол (**39ка**)



Получено из 3-бромнитроната **11к** (87 мг, 0.206 ммоль) и арилтрифлата **1а** (75 мкл, 92 мг, 0.308 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 10:1) дала 51 мг (69%) целевого соединения в виде твердого белого вещества.  $R_f = 0.26$  (ПЭ/ЭА, 7:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 117-119 °C (ПЭ/ЭА, 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 3.90 (с, 3H, OMe), 3.92 (с, 3H, OMe), 5.78 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.36 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.96 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.10 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.27 (каж. т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, CH(5)), 7.40 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH(4)), 7.55 (каж. т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, CH(6)), 7.61 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 56.2 (OMe), 56.3 (OMe), 110.1 (CH(7)), 113.3 (C<sub>Ar</sub>-Br), 113.9 (CH<sub>Ar</sub>), 115.8 (CH<sub>Ar</sub>), 120.6 (C(3a)), 122.2 (CH(4)), 123.1 (=CH<sub>2</sub>), 123.8 (CH(5)), 129.6 (CH(6)), 132.1 (C<sub>Ar</sub>), 138.1 (C=CH<sub>2</sub>), 148.5 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 149.6 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 157.0 (C(3)=N), 163.6 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_3+\text{H}^+]$ : 360.0230, найдено: 360.0241.

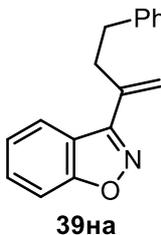
### 3-(1-(Нафталин-1-ил)винил)бензо[d]изоксазол (**39ма**)



Получено из 3-бромнитроната **11м** (50 мг, 0.150 ммоль) и арилтрифлата **1а** (55 мкл, 67 мг, 0.224 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 50:1) дала 35 мг (86%) целевого соединения в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.60$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 5.90 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.57 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 7.06-7.15 (м, 2H), 7.39

(ддд,  $J = 8.2, 6.9, 1.3$  Гц, 1H), 7.46-7.51 (м, 2H), 7.55-7.63 (м, 3H), 7.88-7.97 (м, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 110.0 (CH(7)), 120.4 (C(3a)), 122.2 (CH), 123.3 (=CH<sub>2</sub>), 123.7 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 131.6 (C), 133.7 (C), 137.0 (C), 137.5 (C), 158.0 (C(3)=N), 163.7 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}+\text{H}^+]$ : 272.1070, найдено: 272.1075.

### 3-(4-Фенилбут-1-ен-2-ил)бензо[d]изоксазол (**39на**)



Получено из 3-бромнитроната **11н** (100 мг, 0.320 ммоль) и арилтрифлата **1а** (117 мкл, 143 мг, 0.480 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 20:1) дала 79 мг (99%) целевого соединения в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.30$  (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 2.96-3.10 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.58 (уш с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 5.95 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 7.20-7.41 (м, CH<sub>Ph</sub> и CH(5)), 7.59 (каж. тд,  $J = 6.8, 1.1$  Гц, 1H, CH(4)), 7.64 (каж. т,  $J = 8.3$  Гц, 1H, CH(6)), 7.87 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH(7)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 34.6 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 110.1 (CH(7)), 119.5 (=CH<sub>2</sub>),

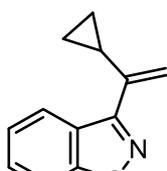
120.5 (C(3a)), 122.5 (CH(4)), 123.8 (CH(5)), 126.0 (CH<sub>Ph</sub>), 128.4 (CH<sub>Ph</sub>), 128.6 (CH<sub>Ph</sub>), 129.6 (CH(6)), 138.3 и 141.5 (=C и C<sub>Ph</sub>), 157.1 (C(3)=N), 163.6 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO+H<sup>+</sup>]: 250.1226, найдено: 250.1221.



**39pa**

### 3-(1-(3-метоксифенил)винил)бензо[d]изоксазол (39pa)

Получено из 3-бромнитроната **11p** (35 мг, 0.111 ммоль) и арилтрифлата **1a** (41 мкл, 50 мг, 0.167 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ, затем ПЭ/ЭА, 10:1) дала 27 мг (96%) целевого соединения в виде бесцветного масла, которое затвердело при хранении в холодильнике. *R<sub>f</sub>* = 0.66 (ПЭ/ЭА, 10:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 70-72 °С (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 3.82 (с, 3H, OMe), 5.96 (д, *J* = 0.7 Гц, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.02 (д, *J* = 0.7 Гц, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.96 (ддд, *J* = 8.2, 2.5, 0.8 Гц, 1H), 7.02-7.07 (м, 2H), 7.24 (каж. тд, *J* = 7.4, 0.9 Гц, 1H), 7.32 (каж. т, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (ддд, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Гц, 1H), 7.59 (каж. д, *J* = 8.5 Гц, 1H). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 55.3 (OMe), 110.0 (CH), 113.3 (CH), 114.2 (CH), 120.2 (CH), 120.4 (=CH<sub>2</sub>), 121.1 (C), 122.6 (CH), 123.6 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 137.7 и 139.5 (C<sub>Ar</sub> и C=CH<sub>2</sub>), 157.9 (C(3)=N), 159.7 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 163.5 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 252.1019, найдено: 252.1018.

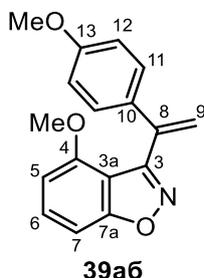


**39ca**

### 3-(1-Циклопропилвинил)бензо[d]изоксазол (39ca)

Получено из 3-бромнитроната **11c** (75 мг, 0.302 ммоль) и арилтрифлата **1a** (110 мкл, 135 мг, 0.453 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 30:1) дала 49 мг (88%) целевого соединения в виде бесцветного масла. *R<sub>f</sub>* = 0.83 (ПЭ/ЭА, 20:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 0.73-0.78 (м, 2H), 0.90-0.97 (м, 2H), 2.00-2.09 (м, 1H, CH), 5.42 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 5.78 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 7.34 (ддд, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.52-7.63 (м, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.86 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 7.2 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH), 110.0 (CH<sub>Ar</sub>), 115.4 (=CH<sub>2</sub>), 120.6 (C), 122.5 (CH), 123.7 (CH), 129.5 (CH), 140.2 (C=CH<sub>2</sub>), 157.9 (C(3)=N), 163.4 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO+H<sup>+</sup>]: 186.0913, найдено: 186.0921.

### 4-Метокси-3-(1-(4-метоксифенил)винил)бензо[d]изоксазол (39аб)



**39аб**

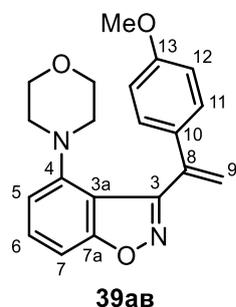
Получено из 3-бромнитроната **11a** (100 мг, 0.318 ммоль) и арилтрифлата **1b** (157 мг, 0.477 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 10:1) дала 64 мг (71%) целевого соединения в виде твердого белого вещества. *R<sub>f</sub>* = 0.55 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 109-110 °С (ПЭ/ЭА,

5:1). Единственный региоизомер. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 3.59 (с, 3H, OMe(4)), 3.83 (с, 3H, OMe(13)), 5.71 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 5.87 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.56 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH(5)), 6.87 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>(12)), 7.19 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, CH(7)), 7.32 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>(11)), 7.47 (каж. т, *J* = 8.2 Гц, 1H, CH(6)). <sup>13</sup>С

ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 55.3 (OMe), 55.5 (OMe), 102.4 (CH(7)), 103.7 (CH(5)), 111.8 (C(3a)), 113.6 (CH<sub>Ar</sub>(12)), 117.9 (=CH<sub>2</sub>(9)), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>(11)), 131.5 (CH(6)), 131.7 (C<sub>Ar</sub>(10)), 137.4 (C(8)=CH<sub>2</sub>), 154.7 (C<sub>Ar</sub>(4)-OMe), 158.0 (C(3)=N), 159.5 (C<sub>Ar</sub>(13)-OMe), 165.2 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 282.1125, найдено: 282.1127.

### Реакция 3-бромнитроната **11a** и арилтрифлата **1в**.

Взаимодействие 3-бромнитроната **11a** (100 мг, 0.318 ммоль) и арилтрифлата **1в** (183 мг, 0.477 ммоль) провели в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1) дала 9 мг (8%) смеси **39'ав** и **39ав** (соотношение **39'ав** : **39ав** = 1.8:1), 40 мг (37%) смеси **39ав**:**39'ав** (соотношение 16:1) в виде бесцветных масел и 21 мг (17%) **40ав** в виде светло-желтых кристаллов. Общий выход **39ав** и **39'ав** составил 45%, итоговое соотношение **39ав**:**39'ав** = 5:1.

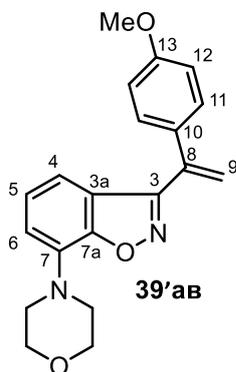


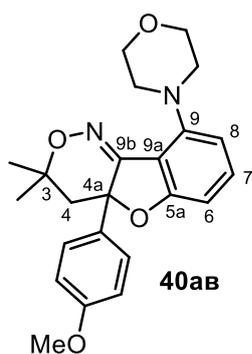
### 4-Метокси-3-(1-(4-метоксифенил)винил)бензо[d]изоксазол (**39ав**)

*R<sub>f</sub>* (**39ав**) = 0.45 (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. (**39ав**) = 117-119 °С (ПЭ/ЭА, 3:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 2.91-2.94 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 3.47-3.50 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 3.82 (с, 3H, OMe), 5.69 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 6.06 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.76 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH(5)), 6.86 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>(12)), 7.31 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, CH(7)), 7.36 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>(11)), 7.49 (каж. т, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH(6)). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 52.6 (CH<sub>2</sub>-N), 55.4 (OMe), 66.3 (CH<sub>2</sub>-O), 104.5 (CH(7)), 111.5 (CH(5)), 113.7 (CH<sub>Ar</sub>(12)), 114.9 (C(3a)), 116.6 (=CH<sub>2</sub>(9)), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>(11)), 129.8 (C<sub>Ar</sub>(10)), 130.9 (CH(6)), 137.2 (C(8)=CH<sub>2</sub>), 148.7 (C<sub>Ar</sub>(4)-N), 157.7 (C(3)=N), 159.9 (C<sub>Ar</sub>(13)-OMe), 165.4 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O).

### 3-(1-(4-метоксифенил)винил)-7-морфолинобензо[d]изоксазол (**39'ав**)

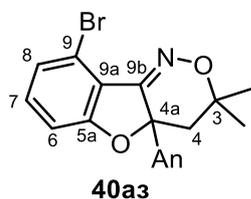
*R<sub>f</sub>* (**39'ав**) = 0.50 (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, COSY, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 3.42-3.45 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.97-4.00 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 5.86 (с, 1H, =CH<sub>2a</sub>), 5.87 (с, 1H, =CH<sub>2b</sub>), 6.85-6.94 (м, 4H, CH(4), CH(6), и CH<sub>Ar</sub>(12)), 7.14 (каж. т, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH(5)), 7.40 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>(11)). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC, CDCl<sub>3</sub>): δ, м.д.: 49.7 (CH<sub>2</sub>-N), 55.3 (OMe), 66.9 (CH<sub>2</sub>-O), 113.9 (CH<sub>Ar</sub>(12)), 114.2 и 114.3 (CH(4) и CH(6)), 118.4 (=CH<sub>2</sub>(9)), 122.6 (C(3a)), 124.7 (CH(5)), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>(11)), 130.6 (C<sub>Ar</sub>(10)), 136.5 (C<sub>Ar</sub>(7)-N), 137.0 (C(8)=CH<sub>2</sub>), 155.9 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O), 158.6 (C(3)=N), 159.9 (C<sub>Ar</sub>(13)-OMe). HRMS (ESI): *m/z* рассчитано [M+H]<sup>+</sup> для [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>]: 337.1547, найдено: 337.1548.





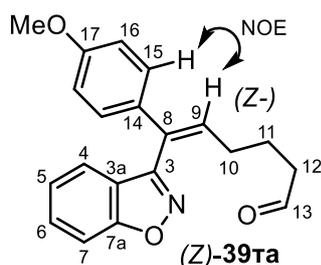
**4а-(4-Метоксифенил)-3,3-диметил-9-морфолино-4,4а-дигидро-3Н-бензофуоро[3,2-с][1,2]оксазин (40ав)**

$R_f = 0.36$  (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 153-155 °С (ПЭ/ЭА, 3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.05 (с, 3Н,  $\text{Me}_a(3)$ ), 1.31 (с, 3Н,  $\text{Me}_b(3)$ ), 2.22 (д,  $J = 12.7$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_{2a}(4)$ ), 3.09 (д,  $J = 12.7$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_{2b}(4)$ ), 3.11-3.17 (м, 2Н,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.47-3.54 (м, 2Н,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.80 (с, 3Н,  $\text{OMe}$ ), 3.88-4.04 (м, 4Н,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6.50 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1Н) и 6.51 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1Н) ( $\text{CH}(6)$  и  $\text{CH}(8)$ ), 6.88 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (каж. т,  $J = 8.1$  Гц, 1Н,  $\text{CH}(7)$ ), 7.35 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 28.4 ( $\text{Me}_a(3)$ ), 30.3 ( $\text{Me}_b(3)$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 50.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 55.3 ( $\text{OMe}$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 73.7 ( $\text{C}(3)\text{-O}$ ), 85.2 ( $\text{C}(4a)\text{-O}$ ), 104.1 ( $\text{CH}(6 \text{ or } 8)$ ), 108.5 ( $\text{C}(9a)$ ), 108.7 ( $\text{CH}(8 \text{ or } 6)$ ), 113.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.8 ( $\text{CH}(7)$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(9)\text{-N}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 164.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(5a)\text{-O}$ ), 170.6 ( $\text{C}(9b)=\text{N}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}^+]$ : 395.1965, найдено: 395.1951.



**9-Бром-4а-(4-метоксифенил)-3,3-диметил-4,4а-дигидро-3Н-бензофуоро[3,2-с][1,2]оксазин (40аз)**

Получено из 3-бромнитроната **11а** (55 мг, 0.176 ммоль) и арилтрифлата **1з** (69 мкл, 100 мг, 0.265 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1) дала 42 (61%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества и 18 мг (33%) исходного нитроната.  $R_f = 0.57$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. = 121-123 °С (разл.) (ПЭ/ЭА, 5:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.04 (с, 3Н,  $\text{Me}_a(3)$ ), 1.34 (с, 3Н,  $\text{Me}_b(3)$ ), 2.24 (д,  $J = 12.6$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_{2a}(4)$ ), 3.13 (д,  $J = 12.6$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_{2b}(4)$ ), 3.79 (с, 3Н,  $\text{OMe}$ ), 6.83-6.88 (м, перекрыв., 1Н,  $\text{CH}(6)$ ), 6.88 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.26 (м, 2Н,  $\text{CH}(7)$  и  $\text{CH}(8)$ ), 7.37 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 28.3 ( $\text{Me}_a(3)$ ), 30.5 ( $\text{Me}_b(3)$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 55.3 ( $\text{OMe}$ ), 74.5 ( $\text{C}(3)\text{-O}$ ), 86.6 ( $\text{C}(4a)\text{-O}$ ), 110.7 ( $\text{CH}(6)$ ), 114.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.0 и 119.0 ( $\text{C}(9a)$  и  $\text{C}(9)\text{-Br}$ ), 126.2 ( $\text{CH}(8)$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{CH}(7)$ ), 159.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OMe}$ ), 163.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(5a)\text{-O}$ ), 170.1 ( $\text{C}(9b)=\text{N}$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_3+\text{H}^+]$ : 388.0543, найдено: 388.0542. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем кристаллизации из смеси ПЭ/ЭА 5:1 при температуре около 0°С. Кристаллографическая информация для соединения **40аз** была депонирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2346577).



**(Z)-6-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-(4-метоксифенил)гекс-5-еналь (39та)**

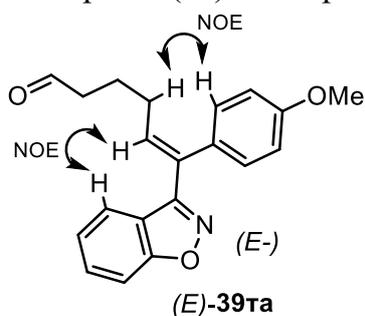
Получено из 3-бромнитроната **11т** (150 мг, 0.459 ммоль) и арилтрифлата **1а** (167 мкл, 206 мг, 0.690 ммоль) в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1,

затем 15:1, затем 10:1) дала 51 мг (34%) продукта **39та** (*Z*-изомер) и 38 мг (26%) смеси **39та** (*E/Z* = 1.7:1) в виде бесцветного масла. Итоговый выход – 60%. Соотношение *Z/E* = 2.7:1.  $R_f((Z)\text{-}39\text{та}) = 0.35$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).

Основной (*Z*-) изомер:

$R_f((E)\text{-}39\text{та}) = 0.30$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.86 (каж. п,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(11)$ ), 2.33 (каж. кв,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 2.49 (тд,  $J = 7.3, 1.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(12)$ ), 3.81 (с, 3H, OMe), 6.37 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, =CH(9)), 6.85 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 7.13-7.21 (м, 2H, CH(4) и CH(5)), 7.25 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ ), 7.53 (ддд,  $J = 8.4, 6.4, 1.7$  Гц, 1H, CH(6)), 7.62 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(7)), 9.76 (т,  $J = 1.4$  Гц, 1H, CHO(13)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: =CH(9) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 22.0 ( $\text{CH}_2(11)$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2(12)$ ), 55.3 (OMe), 109.9 (CH(7)), 113.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 122.0 (C(3a)), 122.4 (CH(4)), 123.5 (CH(5)), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ ), 129.2 ( $\text{C}(8)=\text{CH}$ ), 129.8 (CH(6)), 131.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(14)$ ), 134.1 (=CH(9)), 156.5 (C(3)=N), 159.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(17)\text{-OMe}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{-O}$ ), 202.2 (CH(14)=O).

Минорный (*E*-) изомер

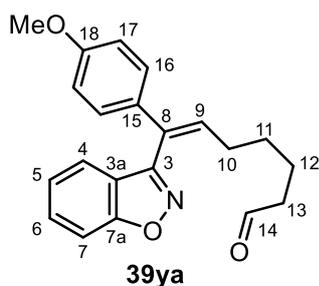


$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.88 (каж. п,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(11)$ ), 2.40 (каж. кв,  $J = 7.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 2.46-2.55 (м, 2H,  $\text{CH}_2(12)$ ), 3.87 (с, 3H, OMe), 6.62 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, =CH(9)), 6.96 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 7.05 (каж. д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, CH(4)), 7.15-7.19 (м, 1H, CH(5)), 7.24 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ ), 7.48 (ддд,  $J = 8.4, 6.8, 1.2$  Гц, 1H, CH(6)), 7.56 (каж. д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH(7)), 9.77 (т,  $J = 1.5$  Гц, 1H,

CHO(13)). Характеристичные NOESY-взаимодействия:  $\text{CH}_2(10)$  /  $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ ; CH(9) / CH(4).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 21.9 ( $\text{CH}_2(11)$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2(12)$ ), 55.3 (OMe), 109.9 (CH(7)), 114.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 120.9 (C(3a)), 122.7 (CH(4)), 123.3 (CH(5)), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(14)$ ), 129.5 (CH(6)), 130.76 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(15)$ ), 130.82 ( $\text{C}(8)=\text{CH}$ ), 135.0 (=CH(9)), 158.8 (C(3)=N), 159.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(17)\text{-OMe}$ ), 163.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{-O}$ ), 202.0 (CH(14)=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 322.1438, найдено: 322.1431.

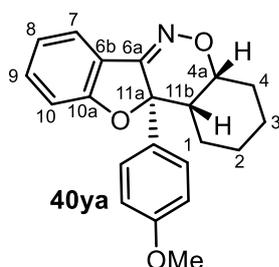
Реакция 3-бромнитроната **11у** и арилтрифлата **1а**.

Провели реакцию 3-бромнитроната **11у** (150 мг, 0.441 ммоль) и арилтрифлата **1а** (161 мкл, 197 мг, 0.661 ммоль) в соответствии с ОП-9. Колоночная хроматография (элюент: ПЭ/ЭА, 20:1, затем 15:1, затем 10:1) дала 13 мг (9%) соединения **40уа**, 59 мг (40%) бензизоксазола **30уа** (только *Z*-) и 44 мг (30%) смеси **39уа** (*E/Z*=1.6:1) в виде бесцветных масел.



**(Z)-7-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-7-(4-метоксифенил)гепт-6-еналь (39ya)**

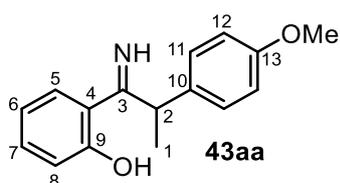
$R_f$  (Z-изомер) = 0.35 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.50-1.65 (м, 2H,  $\text{CH}_2(11)$ ), 1.58-1.74 (м, 2H,  $\text{CH}_2(12)$ ), 2.31 (каж. кв,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 2.41 (тд,  $J = 7.1, 1.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2(13)$ ), 3.81 (с, 3H, OMe), 6.39 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, =CH(9)), 6.85 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(17)$ ), 7.14-7.22 (м, 2H, CH(4) и CH(5)), 7.26 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 7.53 (ддд,  $J = 8.4, 6.2, 2.0$  Гц, 1H, CH(6)), 7.63 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, CH(7)), 9.73 (т,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CHO(14)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: =CH(9) /  $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 21.6 ( $\text{CH}_2(12)$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2(11)$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2(13)$ ), 55.3 (OMe), 109.9 (CH(7)), 113.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(17)$ ), 122.1 (C(3a)), 122.5 и 123.5 (CH(4) и CH(5)), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(16)$ ), 128.6 (C(8)=CH). 129.7 (CH(6)), 131.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(15)$ ), 134.8 (=CH(9)), 156.6 (C(3)=N), 159.4 (C<sub>Ar</sub>(18)-OMe), 163.2 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O), 202.5 (C(14)=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 336.1594, найдено: 336.1588.



**(4aS\*,11aR\*,11bR\*)-11a-(4-Метоксифенил)-2,3,4,4a,11a,11b-гексагидро-1H-бензо[e]бензофуоро[3,2-c][1,2]оксазин (40ya)**

$R_f$  = 0.50 (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.28-1.47 (м, 2H,  $\text{CH}_2(2)$ ), 1.37-1.54 (м, 2H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 1.42-1.54 (м, 2H,  $\text{CH}_2(1)$ ), 1.72-1.78 (м, 2H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.69 (дт,  $J = 9.0, 6.6$  Гц, 1H, CH(11b)), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.91 (каж. кв,  $J = 6.6$  Гц, 1H, CH(4a)), 6.84 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.96-7.05 (м, 2H, CH(8) и CH(10)), 7.37 (каж. тд,  $J = 8.1, 1.3$  Гц, 1H, CH(9)), 7.44 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, CH(7)). Характеристичные NOESY-взаимодействия: CH(4a) / CH(11b);  $\text{CH}_{\text{Ar}}$  /  $\text{CH}_2(1)$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 20.3 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2(1)$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 44.8 (CH(11b)), 55.2 (OMe), 74.9 (CH(4a)-O), 87.5 (C(11a)-O), 111.9 (CH(10)), 113.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.6 (C(6b)), 122.0 (CH(8)), 123.0 (CH(7)), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 (CH(9)), 159.4 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 162.0 (C<sub>Ar</sub>(10a)-O), 170.4 (C(6a)=N). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{H}^+]$ : 336.1594, найдено: 336.1595.

**4.5.3. Синтетические трансформации 3-винил-1,2-бензизоксазолов**

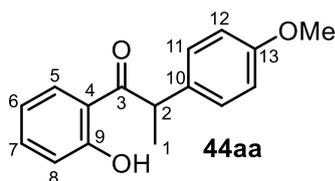


**2-(1-Имино-2-(4-метоксифенил)пропил)фенол (43aa)**

К раствору бензизоксазола **39aa** (50 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (2 мл) в колбе Шленка (объемом 10 мл) добавили 10% Pd/C (10 мг). Далее колбу снабдили шариком с  $\text{H}_2$ , осторожно откачали воздух водоструйным насосом и заполнили  $\text{H}_2$  из шарика (эту процедуру повторили 3 раза). Реакцию гидрирования в атмосфере  $\text{H}_2$  (шарик) проводили в течение 1 ч при

комнатной температуре при интенсивном перемешивании. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит. Целит промыли этилацетатом. Фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении и подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5:1, затем 4:1), получив 23 мг (45%) целевого продукта в виде желтого масла.  $R_f = 0,38$  (ПЭ/ЭА, 2:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.59 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}-\underline{\text{Me}}$ (1)), 3.82 (с, 3H, OMe), 4.56 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $\underline{\text{CH}}$ (2)–Me), 6.78 (ддд,  $J = 8.1, 7.1, 1.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (6)), 6.92 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (12)), 7.01 (дд,  $J = 8.5, 1.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (8)), 7.18 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (11)), 7.33 (ддд,  $J = 8.5, 7.1, 1.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (7)), 7.64 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (5)), 9.28 (уш с, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 19.5 ( $\text{CH}-\underline{\text{Me}}$ (1)), 43.2 ( $\underline{\text{CH}}$ (2)–Me), 55.3 (OMe), 114.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (12)), 117.4 ( $\text{CH}$ (6)), 117.5 (C(4)), 118.9 ( $\text{CH}$ (8)), 128.6 ( $\text{CH}$ (5)), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (11)), 132.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (10)), 133.1 ( $\text{CH}$ (7)), 158.9 ( $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$ (13)–OMe), 164.3 (C(9)–OH), 183.5 (C(3)=N). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2+\text{H}^+]$ : 256.1332, найдено: 256.1337.

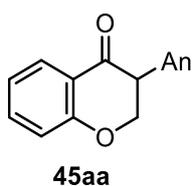
**1-(2-Гидроксифенил)-2-(4-метоксифенил)пропан-1-он**  
(44aa)



К раствору бензизоксазола **3aa** (50 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (2 мл) в колбе Шленка (объемом 10 мл) добавили 5% Pd/C (10 мг).

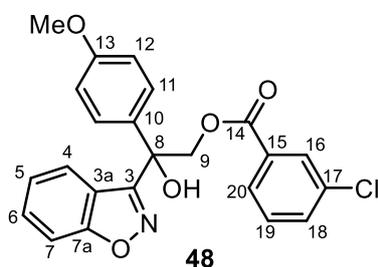
Далее колбу снабдили шариком с  $\text{H}_2$ , осторожно откачали

воздух водоструйным насосом и заполнили  $\text{H}_2$  из шарика (эту процедуру повторили 3 раза). Реакцию гидрирования в атмосфере  $\text{H}_2$  (шарик) проводили в течение 5 ч при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит. Целит промыли метанолом (8 мл). К фильтрату добавили воду (3.2 мл) и получившуюся смесь выдерживали при к.т. в течение ночи, а затем сконцентрировали в вакууме, чтобы удалить метанол. Остаток перенесли в делительную воронку, разбавили ЭА (25 мл) и промыли р-ром NaCl (20 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и сконцентрировали при пониженном давлении. Колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 5:1) дала 43 мг (84%) целевого кетона в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.70$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 1.55 (д,  $J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{CH}-\underline{\text{Me}}$ (1)), 3.79 (с, 3H, OMe), 4.73 (кв,  $J = 6.9$  Гц, 1H,  $\underline{\text{CH}}$ (2)–Me), 6.81-6.86 (м, 1H,  $\text{CH}$ (6)), 6.89 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (12)), 6.98 (дд,  $J = 8.4, 0.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (8)), 7.25 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (11)), 7.42 (ддд,  $J = 8.6, 7.3, 1.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (7)), 7.84 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ (5)), 12.50 (уш с, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 19.3 ( $\text{CH}-\underline{\text{Me}}$ (1)), 46.4 ( $\underline{\text{CH}}$ (2)–Me), 55.3 (OMe), 114.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (12)), 118.6 (C(4)), 118.7 и 118.9 ( $\text{CH}$ (6) и  $\text{CH}$ (8)), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ (11)), 130.5 ( $\text{CH}$ (5)), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (10)), 136.2 ( $\text{CH}$ (7)), 158.7 ( $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$ (13)–OMe), 163.2 (C(9)–OH), 206.8 (C(3)=N). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3+\text{H}^+]$ : 257.1172, найдено: 257.1175.



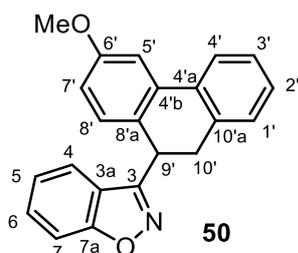
### 3-(4-Метоксифенил)хроман-4-он (45aa)

Смесь бензизоксазола **39aa** (50 мг, 0.199 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (121 мг, 0.458 ммоль, 2.3 экв.) и триметиламин-*N*-оксида  $\text{Me}_3\text{N}^+\text{O}^-$  (64 мг, 0.855 ммоль, 4.3 экв.) в смеси  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (5/1, всего 3.32 мл) перемешивали при 60°C (масляная баня) в течение 60 мин. Реакцию обработали насыщенным водным р-ром  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 3:1), получив 31 мг (61%) целевого дигидрохромона в виде бледно-желтого твердого вещества.  $R_f = 0.48$  (ПЭ/ЭА, 3:1, УФ, анисовый альдегид). Т.пл. и данные ЯМР совпадают с литературными [259].



### 2-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил 3-хлорбензоат (48)

К раствору бензизоксазола **39aa** (25 мг, 0.10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) последовательно добавили *m*CPBA (34 мг, 0.20 ммоль, 2 экв.) и  $\text{NaHCO}_3$  (34 мг, 0,20(17 мг, 0,20 ммоль, 2 экв.) при 0 °С (баня со льдом и водой). Затем охлаждающую баню убрали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи (14 ч). Реакцию обработали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 мл) и перенесли в смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/5 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Органические слои объединили, промыли водой (7 мл), нас. водным р-ром  $\text{NaCl}$  (7 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и сконцентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография на силикагеле (ПЭ/ЭА, 15:1, затем 10:1) дала 24 мг (56%) целевого продукта в виде бледно-желтого масла.  $R_f = 0.25$  (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ,  $\text{I}_2/\text{SiO}_2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, COSY,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 3.80 (с, 3H, OMe), 3.92 (с, 1H, OH), 4.95 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(9)\text{-O}$ ), 5.29 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(9)\text{-O}$ ), 6.91 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}(12)$ ), 7.18-7.23 (м, 1H, CH(5)), 7.32 (каж. т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, CH(19)), 7.48-7.59 (м, 5H, CH(6), CH(7),  $\text{CH}_{\text{Ar}}(11)$ , и CH(18)), 7.67 (каж. д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, CH(4)), 7.81 (каж. д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, CH(20)), 7.90 (т,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH(16)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBSC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 55.3 (OMe), 70.7 ( $\text{CH}_2(9)\text{-O}$ ), 75.6 (C(8)-OH), 109.7 (CH(7)), 114.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(12)$ ), 120.2 (C(3a)), 123.59 и 123.64 (CH(4) и (CH(5))), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}(11)$ ), 127.9 (CH(20)), 129.7, 129.8, и 129.9 (CH(6), CH(16), и CH(19)), 131.2 и 131.6 (C(10) и C(15)), 133.3 (CH(18)), 134.5 (C(17)-Cl), 159.5 и 159.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(13)\text{-OMe}$  и C(3)=N), 163.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(7a)\text{-O}$ ), 165.7 (C(14)=O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5+\text{Na}^+]$ : 446.0766, найдено: 446.0767.



### 3-(6-Метокси-9,10-дигидрофенантрен-9-ил)бензо[d]изоксазол (50)

CsF (67 мг, 0.438 ммоль, 2.2 экв.) поместили в колбу Шленка и сушили при  $\sim 250$  °C (нагрев - фен) в вакууме (1-2 мм рт. ст.) в течение  $\sim 1$  мин. После охлаждения до комнатной температуры в атмосфере аргона добавили бензизоксазол **39aa** (50 мг, 0.199 ммоль, 1.0 экв.) и безводный ацетонитрил (1.6 мл). Затем добавили предшественник арина **1a** (53 мкл, 65 мг, 0.219 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Провели обработку реакционной смеси в соответствии с **ОП-9**. Колоночная хроматография (ПЭ/ЭА, 30:1) дала 50 мг (77%) целевого продукта в виде бесцветного масла.  $R_f = 0.36$  (ПЭ/ЭА, 5:1, УФ, анисовый альдегид).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 3.29 (дд,  $J = 15.1, 5.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2a}(10')$ ), 3.53 (дд,  $J = 15.1, 10.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{2b}(10')$ ), 3.90 (с, 3H, OMe), 4.78 (дд,  $J = 10.1, 5.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}(9')$ ), 6.78 (дд,  $J = 8.4, 2.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}(7')$ ), 6.98 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(8')$ ), 7.16 (каж. т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}(5)$ ), 7.22-7.27 (м, 1H,  $\text{CH}(4)$ ), 7.24-7.32 (м, 2H,  $\text{CH}(1')$  и  $\text{CH}(2')$ ), 7.37-7.43 (м, 1H,  $\text{CH}(3')$ ), 7.47 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}(5')$ ), 7.51 (ддд,  $J = 8.4, 6.8, 1.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}(6)$ ), 7.59 (каж. д,  $J = 8.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}(7)$ ), 7.85 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}(4')$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, HMBC,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , м.д.: 34.8 ( $\text{CH}_2(10')$ ), 36.5 ( $\text{CH}(9')$ ), 55.4 (OMe), 110.0 ( $\text{CH}(5')$ ), 110.1 ( $\text{CH}(7)$ ), 113.0 ( $\text{CH}(7')$ ), 120.7 (C(3a)), 122.6 ( $\text{CH}(4)$ ), 123.2 ( $\text{CH}(5)$ ), 123.9 ( $\text{CH}(4')$ ), 127.6 ( $\text{CH}(3')$ ), 127.7 (C(8'a)), 128.1 ( $\text{CH}(2')$ ), 128.6 ( $\text{CH}(1')$ ), 129.0 ( $\text{CH}(8')$ ), 129.6 ( $\text{CH}(6)$ ), 133.9 (C(4'a)), 135.1 (C(10'a)), 135.7 (C(4'b)), 159.5 ( $\text{C}_{Ar}(6')\text{-OMe}$ ), 160.1 (C(3)=N), 163.6 (C<sub>Ar</sub>(7a)-O). HRMS (ESI):  $m/z$  рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2+\text{H}^+]$ : 328.1332, найдено: 328.1333.

## 5. Выводы

1. Исследована неизвестная ранее реакция циклоприсоединения *in situ* генерируемых аринов с пяти- и шестичленными циклическими нитронатами. Установлено, что циклоприсоединение аринов с нитронатами происходит с высокой хемо-, регио- и диастереоселективностью, в отличие от подобного превращения для родственных соединений – нитронов и нитрилоксидов. Показано критическое влияние характера замещения при атоме С(3) исходного *N*-оксида на результат реакции.

2. Изучено циклоприсоединение 3-алкил- и 3-арил-замещённых циклических нитронатов с аринами, установлены закономерности, определяющие стереохимический результат реакции. На основе этого превращения разработан метод, позволяющий, исходя из простых соединений – нитроалкенов и коммерчески доступных предшественников аринов, диастереселективно получать полициклические бензаннелированные нитрозоацетали (бензизоксазолины), содержащие до четырёх стереоцентров предсказуемой относительной конфигурации.

3. Установлено, что реакция аринов с шестичленными циклическими нитронатами, незамещёнными по атому С(3), первоначально приводит к нестабильным нитрозоацеталам, которые претерпевают селективное расщепление *N–O* связи изоксазолидинового цикла, образуя труднодоступные 3-(2-гидроксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины. Эту реакцию можно рассматривать как формальный процесс *C–H* арилирования-дезоксигенирования 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксидов.

4. Показано, что реакция циклоприсоединения 3-галоген-замещённых шестичленных циклических нитронатов к аринам приводит 3-винил-1,2-бензизоксазолам, которые, вероятно, являются продуктами фрагментации первично образующихся циклоаддуктов с атомом галогена в мостиковом положении.

5. Продемонстрировано, что, соединения, полученные в результате реакций нитронатов с аринами, путем несложных трансформаций легко превратить в большой круг ценных азот-кислород содержащих молекул, таких как аннелированные азепины, функционализированные 1,2-бензизоксазолы и 1,2-оксазины, а также аминспирты различного строения – важные полупродукты для задач медицинской химии.

## 6. Список публикаций

1. Lukoyanov A.A. Recent advances in the synthesis of 1,2-benzisoxazoles and 1,2-benzisoxazolines / A.A. Lukoyanov, A.Yu. Sukhorukov, A.A. Tabolin // *Targets Heterocycl. Chem.* – 2025 – Т. 28 – С. 67.
2. Lukoyanov A.A. 3-Halo-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazine *N*-oxides as synthetic equivalents of unsaturated nitrile oxides in the [3 + 2]-cycloaddition with arynes: synthesis of substituted 3-vinyl-1,2-benzisoxazoles / A.A. Lukoyanov, S.A. Aksenova, A.A. Tabolin, A.Yu. Sukhorukov // *Org. Biomol. Chem.* – 2024 – Т. 22, № 18 – С. 3615–3621.
3. 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 – Т. 21, № 18 – С. 3871–3880.
4. Lukoyanov A.A. Deoxygenative Arylation of 5,6-Dihydro-4*H*-1,2-oxazine-*N*-oxides with Arynes / A.A. Lukoyanov, A.A. Tabolin, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // *J. Org. Chem.* – 2022 – Т. 87, № 10 – С. 6838–6851.
5. Реакция [3+2]-циклоприсоединения нитронатов к аринам как путь к N-О содержащим гетероциклам / Лукоянов А.А., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *VI Всероссийская конференция по органической химии*, Москва, 2024 г.
6. Реакция [3+2]-циклоприсоединения нитронатов к аринам как удобный метод синтеза различных N-О гетероциклов / Лукоянов А.А., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *Всероссийская конференция с международным участием «Химия нитросоединений и аминокислот»*, Санкт-Петербург, 2024 г.
7. Реакция [3+2]-циклоприсоединения нитронатов к аринам как новый метод получения N-О гетероциклов / Лукоянов А.А., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023»*, Москва, 2023 г.
8. Сочетание нитронатов с аринами как новый путь к синтезу N-О-гетероциклов / Лукоянов А.А., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021»*, Москва, 2021 г.
9. Взаимодействие нитронатов с аринами как новый путь к синтезу N-О-гетероциклов / Лукоянов А.А., Таболин А.А., Сухоруков А.Ю. // *IX Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, 2021 г.

## 7. Список литературы

1. Shi J. *o*-Silylaryl Triflates: A Journey of Kobayashi Aryne Precursors / J. Shi, L. Li, Y. Li // *Chem. Rev.* – 2021 – Т. 121, № 7 – С. 3892–4044.
2. Himeshima Y. FLUORIDE-INDUCED 1,2-ELIMINATION OF *O*-TRIMETHYLSILYLPHENYL TRIFLATE TO BENZYNE UNDER MILD CONDITIONS / Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi // *Chem. Lett.* – 1983 – Т. 12, № 8 – С. 1211–1214.
3. Rakesh K.P. Benzisoxazole: a privileged scaffold for medicinal chemistry / K.P. Rakesh, C.S. Shantharam, M.B. Sridhara, H.M. Manukumar, H.-L. Qin // *MedChemComm.* – 2017 – Т. 8, № 11 – С. 2023–2039.
4. Kabi A.K. Overview on Diverse Biological Activities of Benzisoxazole Derivatives / A.K. Kabi, R. Gujjarappa, A. Garg, A. Sahoo, A. Roy, S. Gupta, C.C. Malakar // *Tailored Functional Materials* / под ред. Mukherjee K. – Singapore: Springer Nature, 2022 – С. 81–98.
5. Lamberth C. Oxazole and Isoxazole Chemistry in Crop Protection / C. Lamberth // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018 – Т. 55, № 9 – С. 2035–2045.
6. Lin J. Discovery of novel 3-[(5,5-dimethyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)sulfonyl]methyl}benzo[d]isoxazole analogs as promising very long chain fatty acids inhibitors / J. Lin, Y. Li, X. Hu, W. Chi, S. Zeng, J. Xu // *J. Heterocycl. Chem.* – 2021 – Т. 58, № 1 – С. 226–240.
7. Deeks E.D. Risperidone Long-Acting Injection: In Bipolar I Disorder / E.D. Deeks // *Drugs.* – 2010 – Т. 70, № 8 – С. 1001–1012.
8. Albers L.J. Iloperidone: a new benzisoxazole atypical antipsychotic drug. Is it novel enough to impact the crowded atypical antipsychotic market? / L.J. Albers, A. Musenga, M.A. Raggi // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2008 – Т. 17, № 1 – С. 61–75.
9. Jiang C.-X. Isolation, Identification, and Activity Evaluation of Chemical Constituents from Soil Fungus *Fusarium avenaceum* SF-1502 and Endophytic Fungus *Fusarium proliferatum* AF-04 / C.-X. Jiang, J. Li, J.-M. Zhang, X.-J. Jin, B. Yu, J.-G. Fang, Q.-X. Wu // *J. Agric. Food Chem.* – American Chemical Society, 2019 – Т. 67, № 7 – С. 1839–1846.
10. Rahbæk L. The isoxazole alkaloids / L. Rahbæk, C. Christophersen // *The Alkaloids: Chemistry and Biology* Elsevier, 2001 – Т. 57 – С. 185–233.
11. Amin A. A Review on The Medicinal And Industrial Applications of N-Containing Heterocycles / A. Amin, T. Qadir, P.K. Sharma, I. Jeelani, H. Abe // *Open Med. Chem. J.* – 2022 – Т. 16, № 1 – С. e187410452209010.
12. Lang D.K. Nitrogen-Containing Heterocycles as Anticancer Agents: An Overview / D.K. Lang, R. Kaur, R. Arora, B. Saini, S. Arora // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2020 – Т. 20, № 18 – С. 2150–2168.
13. Galenko A.V. Recent advances in isoxazole chemistry / A.V. Galenko, A.F. Khlebnikov, M.S. Novikov, V.V. Pakalnis, N.V. Rostovskii // *Russ. Chem. Rev.* – 2015 – Т. 84, № 4 – С. 335–377.
14. Zhu J. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry / J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen, H. Sun // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018 – Т. 26, № 12 – С. 3065–3075.

15. Pairas G.N. The Isoxazole Ring and Its *N*-Oxide: A Privileged Core Structure in Neuropsychiatric Therapeutics / G.N. Pairas, F. Perperopoulou, P.G. Tsoungas, G. Varvounis // *ChemMedChem*. – 2017 – T. 12, № 6 – С. 408–419.
16. Liu K. Discovery of a Novel Series of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha/\gamma$  Dual Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes and Dyslipidemia / K. Liu, L. Xu, J.P. Berger, K.L. MacNaul, G. Zhou, T.W. Doebber, M.J. Forrest, D.E. Moller, A.B. Jones // *J. Med. Chem.* – American Chemical Society, 2005 – T. 48, № 7 – С. 2262–2265.
17. Cvetovich R.J. An Efficient Synthesis of a Dual PPAR  $\alpha/\gamma$  Agonist and the Formation of a Sterically Congested  $\alpha$ -Aryloxyisobutyric Acid via a Bargellini Reaction / R.J. Cvetovich, J.Y.L. Chung, M.H. Kress, J.S. Amato, L. Matty, M.D. Weingarten, F.-R. Tsay, Z. Li, G. Zhou // *J. Org. Chem.* – 2005 – T. 70, № 21 – С. 8560–8563.
18. Sareen V. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of substituted Phenyl Benzisoxazole / V. Sareen, V. Khatri, D. Shinde, S. Chugh, S. Sareen, Chugh, S // *Heterocycl. Commun.* – 2011 – T. 1, № 1 – С. 25–27.
19. Chugh S. THERAPEUTIC VALUE OF 1, 2 – BENZISOXAZOLES / S. Chugh, V. Sareen, V. Khatri, S. Sareen // *Heterocycl. Lett.* – 2012 – T. 2, № 4 – С. 541–549.
20. Gualtieri F. 1,2-Benzisoxazoles / F. Gualtieri, M. Giannella // *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs*. 1-е изд. / под ред. Grünanger P. Wiley, 1999 – T. 49 – С. 1–122.
21. Reddy D.V. Green Synthesis of 3-(2-(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-yl) ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methylpyridol[1,2-a]pyrimidin-4-one / D.V. Reddy, P. Sreelatha, P.K. Dubey, B.R. Devi // *Asian J. Chem.* – 2014 – T. 26, № 12 – С. 3450–3452.
22. Povalyakhina M.A. H-Bond-Assisted Intramolecular Nucleophilic Displacement of the 1-NMe<sub>2</sub> Group in 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalenes as a Route to Multinuclear Heterocyclic Compounds and Strained Naphthalene Derivatives / M.A. Povalyakhina, A.S. Antonov, O.V. Dyablo, V.A. Ozeryanskii, A.F. Pozharskii // *J. Org. Chem.* – 2011 – T. 76, № 17 – С. 7157–7166.
23. Udd S. Copper-catalyzed cyclization of *Z*-oximes into 3-methyl-1,2-benzisoxazoles / S. Udd, R. Jokela, R. Franzén, J. Tois // *Tetrahedron Lett.* – 2010 – T. 51, № 7 – С. 1030–1033.
24. Basappa. A simple and efficient method for the synthesis of 1,2-benzisoxazoles: A series of its potent acetylcholinesterase inhibitors / Basappa, K. Mantelingu, M.P. Sadashiva, K.S. Rangappa // *IJC-B Vol43B09 Sept. 2004.* – NISCAIR-CSIR, India, 2004.
25. Rangappa K.S. New cholinesterase inhibitors: synthesis and structure–activity relationship studies of 1,2-benzisoxazole series and novel imidazolyl-*d*<sup>2</sup>-isoxazolines / K.S. Rangappa, Basappa // *J. Phys. Org. Chem.* – 2005 – T. 18, № 8 – С. 773–778.
26. Benaka Prasad S.B. Synthesis of novel 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole derivatives as antiproliferative agents: A structure–activity relationship study / S.B. Benaka Prasad, K. Vinaya, C.S. Ananda Kumar, S. Swarup, K.S. Rangappa // *Invest. New Drugs.* – 2009 – T. 27, № 6 – С. 534–542.

27. Garlapati K.K. Design and Straightforward Synthesis of Novel N-substituted 6-Fluoro-3-(piperidin-4-yl)-1,2-benzoxazole Derivatives and Their Antibacterial Activity / K.K. Garlapati, R.K. Ganta, K.S. Kumar, N. Srinivasu // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023 – T. 59, № 1 – C. 190–195.
28. Hartwig J. Flow Synthesis in Hot Water: Synthesis of the Atypical Antipsychotic Iloperidone / J. Hartwig, A. Kirschning // *Chem. – Eur. J.* – 2016 – T. 22, № 9 – C. 3044–3052.
29. Malik S. Design and synthesis of (5-amino-1, 2, 4-triazin-6-yl)(2-(benzo[ *d* ]isoxazol-3-yl) pyrrolidin-1-yl)methanone derivatives as sodium channel blocker and anticonvulsant agents / S. Malik, S.A. Khan // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2014 – T. 29, № 4 – C. 505–516.
30. P.P.K. New benzisoxazole derivative: A potential corrosion inhibitor for mild steel in 0.5 M hydrochloric acid medium -insights from electrochemical and density functional theory studies / P.K. P, A. G, J.N.C. Mishma, R.K. Sinha, A.S. Suvarna, S.L. Gaonkar // *Heliyon.* – 2023 – T. 9, № 10 – C. e21014.
31. Basarab G.S. Novel DNA Gyrase Inhibiting Spiropyrimidinetriones with a Benzisoxazole Scaffold: SAR and in Vivo Characterization / G.S. Basarab, P. Brassil, P. Doig, V. Galullo, H.B. Haimes, G. Kern, A. Kutschke, J. McNulty, V.J.A. Schuck, G. Stone, M. Gowravaram // *J. Med. Chem.* – 2014 – T. 57, № 21 – C. 9078–9095.
32. Basarab G.S. Discovery of Novel DNA Gyrase Inhibiting Spiropyrimidinetriones: Benzisoxazole Fusion with N-Linked Oxazolidinone Substituents Leading to a Clinical Candidate (ETX0914) / G.S. Basarab, P. Doig, V. Galullo, G. Kern, A. Kimzey, A. Kutschke, J.P. Newman, M. Morningstar, J. Mueller, L. Otterson, K. Vishwanathan, F. Zhou, M. Gowravaram // *J. Med. Chem.* – 2015 – T. 58, № 15 – C. 6264–6282.
33. Eastwood P. Indolin-2-one p38 $\alpha$  inhibitors III: Bioisosteric amide replacement / P. Eastwood, J. González, E. Gómez, F. Caturla, N. Aguilar, M. Mir, J. Aiguadé, V. Matassa, C. Balagué, A. Orellana, M. Domínguez // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011 – T. 21, № 21 – C. 6253–6257.
34. Naidu K.M. Design, synthesis and antimycobacterial activity of various 3-(4-(substitutedsulfonyl)piperazin-1-yl)benzo[*d*]isoxazole derivatives / K.M. Naidu, A. Suresh, J. Subbalakshmi, D. Sriram, P. Yogeewari, P. Raghavaiah, K.V.G. Chandra Sekhar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014 – T. 87 – C. 71–78.
35. Naidu K.M. Seeking potent anti-tubercular agents: Design, synthesis, anti-tubercular activity and docking study of various ((triazoles/indole)-piperazin-1-yl/1,4-diazepan-1-yl)benzo[*d*]isoxazole derivatives / K.M. Naidu, S. Srinivasarao, N. Agnieszka, A.-K. Ewa, M.M.K. Kumar, K.V.G. Chandra Sekhar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016 – T. 26, № 9 – C. 2245–2250.
36. Naidu K.M. Design, synthesis and biological evaluation of 5-(2-(4-(substituted benzo[*d*]isoxazol-3-yl)piperazin-1-yl)acetyl)indolin-2-one and 5-(2-(4-substitutedpiperazin-1-yl)acetyl)indolin-2-one analogues as novel anti-tubercular agents / K.M. Naidu, R.N. Gajanan, K.V.G. Chandra Sekhar // *Arab. J. Chem.* – 2019 – T. 12, № 8 – C. 2418–2429.
37. Massarotti A. Identification of Novel Antitubulin Agents by Using a Virtual Screening Approach Based on a 7-Point Pharmacophore Model of the Tubulin

- Colchi-Site / A. Massarotti, S. Theeramunkong, O. Mesenzani, A. Caldarelli, A.A. Genazzani, G.C. Tron // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2011 – T. 78, № 6 – C. 913–922.
38. Inamoto K. Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine / K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, Y. Arai, K. Hiroya, T. Sakamoto // *Tetrahedron.* – 2007 – T. 63, № 12 – C. 2695–2711.
  39. De P. CuI-Mediated Cross-Coupling of Aryl Halides with Oximes: A Direct Access to *O*-Aryloximes / P. De, Nonappa, K. Pandurangan, U. Maitra, S. Wailes // *Org. Lett.* – 2007 – T. 9, № 15 – C. 2767–2770.
  40. Xue Z. Benzo[d]isoxazole Derivatives as Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 $\alpha$  Inhibitors / Z. Xue, H. Li, W. Xie, Y. Xu, L. Zhou, Z. Qu // *ACS Med. Chem. Lett.* – American Chemical Society, 2022 – T. 13, № 12 – C. 1864–1869.
  41. Vinogradov V.M. Synthesis of 4,6-dinitro-3-R-benzo[d]isoxazoles and their transformations under the action of nucleophiles / V.M. Vinogradov, I.L. Dalinger, A.M. Starosotnikov, S.A. Shevelev // *Russ. Chem. Bull.* – 2001 – T. 50, № 3 – C. 464–469.
  42. Bastrakov M.A. 3-R-4-Nitro-6,7-furoxanobenzo[d]isoxazoles – a new type of condensed nitroarenes capable of Diels–Alder reaction / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala, I.L. Dalinger, S.A. Shevelev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015 – T. 51, № 5 – C. 496–499.
  43. Whiting E. Chromatography-Free Entry to Substituted Salicylonitriles: Mitsunobu-Triggered Domino Reactions of Salicylaldoximes / E. Whiting, M.E. Lanning, J.A. Scheenstra, S. Fletcher // *J. Org. Chem.* – 2015 – T. 80, № 2 – C. 1229–1234.
  44. Lalut J. Rational design of novel benzoisoxazole derivatives with acetylcholinesterase inhibitory and serotonergic 5-HT<sub>4</sub> receptors activities for the treatment of Alzheimer's disease / J. Lalut, H. Payan, A. Davis, C. Lecoutey, R. Legay, J. Sopkova-de Oliveira Santos, S. Claeysen, P. Dallemagne, C. Rochais // *Sci. Rep.* – 2020 – T. 10, № 1 – C. 3014.
  45. Hufnagel B. Phenolate-Induced N–O Bond Formation versus Tiemann-Type Rearrangement for the Synthesis of 3-Aminobenzisoxazoles and 2-Aminobenzoxazoles / B. Hufnagel, W.F. Zhu, H.M. Franz, E. Proschak, V. Hernandez-Olmos // *ChemistryOpen.* – 2022 – T. 11, № 12 – C. e202200252.
  46. Antoniou A. Identification of Gli-mediated transcription inhibitors through synthesis and evaluation of taepeenin D analogues / A. Antoniou, M. Chatzopoulou, M. Bantzi, C.M. Athanassopoulos, A. Giannis, E.N. Pitsinos // *MedChemComm.* – 2016 – T. 7, № 12 – C. 2328–2331.
  47. Lee H. Novel fluorescent probe for the selective detection of organophosphorous nerve agents through a cascade reaction from oxime to nitrile via isoxazole / H. Lee, H.J. Kim // *Tetrahedron.* – 2014 – T. 70, № 18 – C. 2966–2970.
  48. Ali S.S. Ratiometric sensing of nerve agent mimic DCP through in situ benzoisoxazole formation / S.S. Ali, A. Gangopadhyay, A.K. Pramanik, U.N. Guria, S.K. Samanta, A.K. Mahapatra // *Dyes Pigments.* – 2019 – T. 170 – C. 107585.
  49. Tzeli D. Self Cycloaddition of *o*-Naphthoquinone Nitrosomethide to ( $\pm$ ) *Spiro* {naphthalene(naphthopyranofurazan)}-one Oxide: An Insight into its Formation / D.

- Tzeli, I.E. Gerontitis, I.D. Petsalakis, P.G. Tsoungas, G. Varvounis // ChemPlusChem. – 2022 – T. 87, № 12 – C. e202200313.
50. Frasinuk M.S. Synthesis and Aminomethylation of 3-Substituted 6-Hydroxy-1,2-Benzisoxazoles / M.S. Frasinuk // Chem. Heterocycl. Compd. – 2015 – T. 50, № 11 – C. 1616–1623.
  51. Shastri R.A. Synthesis and antimicrobial activity of 3-propene 1,2-benzisoxazole derivatives / R.A. Shastri, J.S. Varudkar // Indian J. Chem. – CSIR, 2009 – T. 48B – C. 1156–1160.
  52. Newsome J.J. Benzofuran-, benzothiophene-, indazole- and benzisoxazole-quinones: Excellent substrates for NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 / J.J. Newsome, M. Hassani, E. Swann, J.M. Bibby, H.D. Beall, C.J. Moody // Bioorg. Med. Chem. – 2013 – T. 21, № 11 – C. 2999–3009.
  53. Cullen M.D. Synthesis and Biological Evaluation of Alkenyldiarylmethane HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors That Possess Increased Hydrolytic Stability / M.D. Cullen, B.-L. Deng, T.L. Hartman, K.M. Watson, R.W. Buckheit, C. Pannecouque, E. De Clercq, M. Cushman // J. Med. Chem. – 2007 – T. 50, № 20 – C. 4854–4867.
  54. Maigali S.S. Chemistry of Phosphorus Ylides. Part 34 Synthesis of Chromenone Phosphanylidene and Cyclobutylidene Derivatives / S.S. Maigali, M.H. Arief, M. EL-Hussieny, F.M. Soliman // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2012 – T. 187, № 2 – C. 190–204.
  55. Iranpoor N. A novel method for the highly efficient synthesis of 1,2-benzisoxazoles under neutral conditions using the Ph<sub>3</sub>P/DDQ system / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, N. Nowrouzi // Tetrahedron Lett. – 2006 – T. 47, № 47 – C. 8247–8250.
  56. Wu J. Derivatives of Natural Product Agrimophol as Disruptors of Intrabacterial pH Homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis* / J. Wu, R. Mu, M. Sun, N. Zhao, M. Pan, H. Li, Y. Dong, Z. Sun, J. Bai, M. Hu, C.F. Nathan, B. Javid, G. Liu // ACS Infect. Dis. – 2019 – T. 5, № 7 – C. 1087–1104.
  57. Kovács F. Substitutional Diversity-Oriented Synthesis and In Vitro Anticancer Activity of Framework-Integrated Estradiol-Benzisoxazole Chimeras / F. Kovács, D.I. Adamecz, F.I. Nagy, B. Papp, M. Kiricsi, É. Frank // Molecules. – 2022 – T. 27, № 21 – C. 7456.
  58. Tsoungas P.G. Xanthenes in Heterocyclic Synthesis. An Efficient Route for the Synthesis of C-3 o-Hydroxyaryl Substituted 1,2-Benzisoxazoles and Their N-Oxides, Potential Scaffolds for Angiotensin(II) Antagonist Hybrid Peptides / P.G. Tsoungas, P. Cordopatis, Y. Gardikis, C. Potamitis, M. Zervou // Heterocycles. – 2011 – T. 83, № 5 – C. 1077–1091.
  59. Adams A.D. Amphipathic 3-Phenyl-7-propylbenzisoxazoles; human pPaR  $\gamma$ ,  $\delta$  and  $\alpha$  agonists / A.D. Adams, W. Yuen, Z. Hu, C. Santini, A.B. Jones, K.L. MacNaul, J.P. Berger, T.W. Doebber, D.E. Moller // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003 – T. 13, № 5 – C. 931–935.
  60. Malik S. Design and synthesis of new of 3-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-1-substituted pyrrolidine-2, 5-dione derivatives as anticonvulsants / S. Malik, P. Ahuja, K. Sahu, S.A. Khan // Eur. J. Med. Chem. – 2014 – T. 84 – C. 42–50.

61. Santini C. Phenylacetic acid derivatives as hPPAR agonists / C. Santini, G.D. Berger, W. Han, R. Mosley, K. MacNaul, J. Berger, T. Doebber, M. Wu, D.E. Moller, R.L. Tolman, S.P. Sahoo // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003 – T. 13, № 7 – C. 1277–1280.
62. Punatkar Y.V. Synthesis and Biological activities of 1,2-Benzisoxazoles and their N-Glucosides / Y.V. Punatkar, R.K. Wanare, R.M. Jugade // *Res. J. Chem. Sci.* – 2016 – T. 6 – C. 61–68.
63. Gupta D.P. Synthesis of related substances of antipsychotic drug Risperidone / D.P. Gupta // *Pharma Innov. J.* – 2021 – T. 10, № 11 – C. 99–104.
64. Sakuma S. Synthesis of a novel human PPAR $\delta$  selective agonist and its stimulatory effect on oligodendrocyte differentiation / S. Sakuma, T. Endo, T. Kanda, H. Nakamura, S. Yamasaki, T. Yamakawa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011 – T. 21, № 1 – C. 240–244.
65. Cires L. SYNTHESIS OF 6-HALO-1,2-BENZISOXAZOLES, CHROMENO-6,7-ISOXAZOLES AND CHROMENO-6,7-OXAZOLES / L. Cires, H. Ofenberg, C. Craita // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2001 – T. 33, № 4 – C. 361–368.
66. Shelke K.F. Microwave-assisted synthesis of 1,2-benzisoxazole derivatives in ionic liquid / K.F. Shelke, S.B. Sapkal, N.V. Shitole, M.S. Shingare // *Org. Commun.* – 2009 – T. 2, № 3 – C. 72–78.
67. Dale T.J. Synthesis of novel aryl-1,2-oxazoles from ortho-hydroxyaryloximes / T.J. Dale, A.C. Sather, J. Rebek // *Tetrahedron Lett.* – 2009 – T. 50, № 45 – C. 6173–6175.
68. Khodot E.N. N-[3-(Chloromethyl)-1,2-benzisoxazol-5-yl]acetamide / E.N. Khodot, O.A. Rakitin // *Molbank.* – 2022 – T. 2022, № 2 – C. M1389.
69. Kalkhambkar R.G. Triflic Anhydride: A Mild Reagent for Highly Efficient Synthesis of 1,2-Benzisoxazoles, Isoxazolo, and Isothiazolo Quinolines Without Additive or Base / R.G. Kalkhambkar, H. Yuvaraj // *Synth. Commun.* – 2014 – T. 44, № 4 – C. 547–555.
70. Zhang M. Structure-Based Discovery and Optimization of Benzo[*d*]isoxazole Derivatives as Potent and Selective BET Inhibitors for Potential Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) / M. Zhang, Y. Zhang, M. Song, X. Xue, J. Wang, C. Wang, C. Zhang, C. Li, Q. Xiang, L. Zou, X. Wu, C. Wu, B. Dong, W. Xue, Y. Zhou, H. Chen, D. Wu, K. Ding, Y. Xu // *J. Med. Chem.* – 2018 – T. 61, № 7 – C. 3037–3058.
71. Huang M. Development of an Efficient New Route to PPAR $\delta$  Agonist Fonadelpar: Formation of the C–C Bond by Claisen Condensation / M. Huang, M. Sun, L. Zhang, X. Yang, Y. Shi, K. Xing, H. Deng, Z. Zhang, D. Liu, Linxiang Zhao // *Org. Process Res. Dev.* – 2022 – T. 26, № 10 – C. 2900–2907.
72. Bode J.W. Isoxazole  $\rightarrow$  Benzisoxazole Rearrangement Promoted Cascade Reactions Affording Stereodefined Polycycles / J.W. Bode, H. Uesuka, K. Suzuki // *Org. Lett.* – 2003 – T. 5, № 4 – C. 395–398.
73. Travagin F. Improving Zonisamide Manufacturing: Insights into Stereochemistry and Mechanisms for Continuous Optimization / F. Travagin, C. Vladiskovic, G.B. Giovenzana, S. Mantegazza, G. Razzetti // *Eur. J. Org. Chem.* – 2024 – T. 27, № 41 – C. e202400686.

74. Soman S.S. Synthesis of new naphthoisoxazole amide derivatives and study of their biological evaluations / S.S. Soman, J.N. Soni, T.B. Patel // *Med. Chem. Res.* – 2014 – T. 23, № 8 – C. 3803–3809.
75. Jain M. 1,2-Benzisoxazole Phosphorodiamidates as Novel Anticancer Prodrugs Requiring Bioreductive Activation / M. Jain, C.-H. Kwon // *J. Med. Chem.* – 2003 – T. 46, № 25 – C. 5428–5436.
76. Chen C. A Divergent and Selective Synthesis of Isomeric Benzoxazoles from a Single N–Cl Imine / C. Chen, T. Andreani, H. Li // *Org. Lett.* – 2011 – T. 13, № 23 – C. 6300–6303.
77. Bollinger S.R. Discovery, Structure–Activity Relationship, and Biological Characterization of a Novel Series of 6-((1*H*-Pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)amino)-benzo[*d*]isothiazole-3-carboxamides as Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate Receptor 4 (mGlu<sub>4</sub>) / S.R. Bollinger, D.W. Engers, J.D. Panarese, M. West, J.L. Engers, M.T. Loch, A.L. Rodriguez, A.L. Blobaum, C.K. Jones, A. Thompson Gray, P.J. Conn, C.W. Lindsley, C.M. Niswender, C.R. Hopkins // *J. Med. Chem.* – 2019 – T. 62, № 1 – C. 342–358.
78. Heightman T.D. Structure–Activity and Structure–Conformation Relationships of Aryl Propionic Acid Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1/Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1/NRF2) Protein–Protein Interaction / T.D. Heightman, J.F. Callahan, E. Chiarparin, J.E. Coyle, C. Griffiths-Jones, A.S. Lakdawala, R. McMenamin, P.N. Mortenson, D. Norton, T.M. Peakman, S.J. Rich, C. Richardson, W.L. Rumsey, Y. Sanchez, G. Saxty, H.M.G. Willems, L. Wolfe, A.J.-A. Woolford, Z. Wu, H. Yan, J.K. Kerns, T.G. Davies // *J. Med. Chem.* – 2019 – T. 62, № 9 – C. 4683–4702.
79. Shiva Reddy G.V. Nanocatalyst-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> mediated efficient isoxazole cyclization and bulk synthesis / G.V. Shiva Reddy, F. Rahaman, B. Narasimha Murthy // *Mater. Today Proc.* – 2022 – T. 62 – C. 5593–5597.
80. Sharma A. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 1,2- benzisoxazole derivatives for antimicrobial activity / A. Sharma, S.P. Gupta, N. Upmanyu, S. Jain, G. Garg // *Pharma Chem.* – 2011 – T. 3, № 3 – C. 253–2641.
81. Sasikumar S. SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SOME 1, 2-BENZISOXAZOLE DERIVATIVES / S. Sasikumar, H. M., A. T. // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2016 – T. 8, № 4 – C. 64–67.
82. Wang L. Synthesis and Antitumor Activity of 3-[2-(4-Hydroxy-Phenyl)-Ethyl]-Benzo[*d*]isoxazole-4,6-Diol / L. Wang // *Int. J. Org. Chem.* – 2023 – T. 13, № 01 – C. 1–6.
83. Nimnual P. Utility of Nitrogen Extrusion of Azido Complexes for the Synthesis of Nitriles, Benzoxazoles, and Benzisoxazoles / P. Nimnual, J. Tummatorn, C. Thongsornkleeb, S. Ruchirawat // *J. Org. Chem.* – 2015 – T. 80, № 17 – C. 8657–8667.
84. Chen G. A Novel PPh<sub>3</sub> Mediated One-Pot Method for Synthesis of 3-Aryl or Alkyl 1,2-Benzisoxazoles / G. Chen, H. Liu, S. Li, Y. Tang, P. Lu, K. Xu, Y. Zhang // *Org. Lett.* – 2017 – T. 19, № 7 – C. 1792–1795.

85. Shelke A. Oxidation of 1-Amidoalkyl-2-naphthols Using (Diacetoxyiodo)benzene: Unusual- Formation of 1-Arylnaphtho[1,2-d]isoxazoles / A. Shelke, B. Bhong, N. Karade // *Synthesis*. – 2014 – T. 46, № 06 – C. 752–756.
86. Padmavathi V. Synthesis of Some Fused Pyrazoles and Isoxazoles / V. Padmavathi, B. Reddy, A. Balaiah, K. Reddy, D. Reddy // *Molecules*. – 2000 – T. 5, № 12 – C. 1281–1286.
87. Srinivas A. Synthesis and *in vitro* study of a new class of methylene-bis-4,6-diarylbenzo[ *d* ]isoxazoles as potential antifungal agents / A. Srinivas, A. Nagaraj, Ch. Sanjeeva Reddy // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009 – T. 46, № 3 – C. 497–502.
88. Spyridonidou K. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as new inhibitors of soluble guanylate cyclase / K. Spyridonidou, M. Foustieris, M. Antonia, A. Chatzianastasiou, A. Papapetropoulos, S. Nikolaropoulos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009 – T. 19, № 16 – C. 4810–4813.
89. Zhao S. Design, synthesis and evaluation of benzoheterocycle analogues as potent antifungal agents targeting CYP51 / S. Zhao, P. Wei, M. Wu, X. Zhang, L. Zhao, X. Jiang, C. Hao, X. Su, D. Zhao, M. Cheng // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018 – T. 26, № 12 – C. 3242–3253.
90. Shaw D.E. Design and Synthesis of Inhibitors of the E3 Ligase SMAD Specific E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 as a Treatment for Lung Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension / D.E. Shaw, N. Smith, R. Beerli, S. Cotesta, P.-L. D’Alessandro, A.-M. Edwards, R. Lattmann, D. Lizos, R. Pulz, L. Rooney, B. Sohal, C. Rynn, J. Taylor, T. Troxler, G. Williams, S. Guth, D. Rowlands // *J. Med. Chem.* – 2023 – T. 66, № 12 – C. 8130–8139.
91. Bode J.W. Amine-promoted cyclocondensation of highly substituted aromatic nitrile oxides with diketones / J.W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki // *Tetrahedron Lett.* – 2003 – T. 44, № 17 – C. 3555–3558.
92. Bode J.W. Facile Construction and Divergent Transformation of Polycyclic Isoxazoles: Direct Access to Polyketide Architectures / J.W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki // *Org. Lett.* – 2003 – T. 5, № 4 – C. 391–394.
93. Takikawa H. Synthesis of Highly Functionalized Isoxazoles via Base-Promoted Cyclocondensation of Stable Nitrile Oxides with Active Methylene Compounds / H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki // *Synlett.* – 2007 – T. 2007, № 14 – C. 2252–2256.
94. El-Badri M.H. Synthesis of Thiazolo- and 7,8-Dihydrothiazolo[4,5 -*e*]benzoxisoxazoles / M.H. El-Badri, M.J. Kurth // *J. Comb. Chem.* – 2009 – T. 11, № 2 – C. 228–238.
95. Martin A.E. Reactions of methyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 *H* -carbazol-2-yl) oxoacetates. Synthesis of methyl isoxazolo[5,4- *a* ]carbazole-3-carboxylates / A.E. Martin, K.J.R. Prasad // *J. Chem. Res.* – 2007 – T. 2007, № 11 – C. 653–656.
96. Yuan H. Palladium-Catalyzed Annulation of Aryltriazoles and Arylisoxazoles with Alkynes / H. Yuan, M. Wang, Z. Xu, H. Gao // *Adv. Synth. Catal.* – 2019 – T. 361, № 18 – C. 4386–4392.
97. Akbar S. A Tandem Strategy for the Synthesis of 1 *H* -Benzo[ *g* ]indazoles and Naphtho[2,1- *d* ]isoxazoles from *o* -Alkynylarene Chalcones / S. Akbar, K. Srinivasan // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013 – T. 2013, № 9 – C. 1663–1666.

98. Goldfinger M.B. Directed Electrophilic Cyclizations: Efficient Methodology for the Synthesis of Fused Polycyclic Aromatics / M.B. Goldfinger, K.B. Crawford, T.M. Swager // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997 – T. 119, № 20 – C. 4578–4593.
99. Olivera R. Phenyl iodine(III)bis(trifluoroacetate) mediated synthesis of phenanthro[9, 10-d] fused isoxazoles and pyrimidines / R. Olivera, R. SanMartin, S. Pascual, M. Herrero, E. Domínguez // *Tetrahedron Lett.* – 1999 – T. 40, № 17 – C. 3479–3480.
100. Olivera R. A Straightforward Synthetic Pathway to Phenanthro[9,10-*d*]heterocycles / R. Olivera, R. SanMartin, E. Domínguez // *Synlett.* – 2000 – T. 2000, № 07 – C. 1028–1030.
101. Olivera R. The amine exchange/biaryl coupling sequence: a direct entry to the phenanthro[9,10-*d*]heterocyclic framework / R. Olivera, R. SanMartin, I. Tellitu, E. Domínguez // *Tetrahedron.* – 2002 – T. 58, № 15 – C. 3021–3037.
102. Lvov A.G. Photorearrangement of dihetarylethenes as a tool for the benzannulation of heterocycles / A.G. Lvov, A.M. Kavun, V.V. Kachala, K.A. Lyssenko, V.Z. Shirinian // *Org. Biomol. Chem.* – 2019 – T. 17, № 20 – C. 4990–5000.
103. Liu F. Diastereoselective Michael–Claisen Cyclizations of  $\gamma$ -Oxa- $\alpha,\beta$ -unsaturated Ketones en Route to 5-Oxatetracyclines / F. Liu, P.M. Wright, A.G. Myers // *Org. Lett.* – 2017 – T. 19, № 1 – C. 206–209.
104. Nicolaou K.C. Total Synthesis of Viridicatumtoxin B and Analogues Thereof: Strategy Evolution, Structural Revision, and Biological Evaluation / K.C. Nicolaou, C.R.H. Hale, C. Nilewski, H.A. Ioannidou, A. ElMarrouni, L.G. Nilewski, K. Beabout, T.T. Wang, Y. Shamo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014 – T. 136, № 34 – C. 12137–12160.
105. Dubrovskiy A.V. Use of benzyne for the synthesis of heterocycles / A.V. Dubrovskiy, N.A. Markina, R.C. Larock // *Org. Biomol. Chem.* – 2013 – T. 11, № 2 – C. 191–218.
106. Dubrovskiy A.V. Solution-Phase Synthesis of a Diverse Library of Benzisoxazoles Utilizing the [3 + 2] Cycloaddition of *in situ*-Generated Nitrile Oxides and Arynes / A.V. Dubrovskiy, P. Jain, F. Shi, G.H. Lushington, C. Santini, P. Porubsky, R.C. Larock // *ACS Comb. Sci.* – 2013 – T. 15, № 4 – C. 193–201.
107. Dubrovskiy A.V. Synthesis of Benzisoxazoles by the [3 + 2] Cycloaddition of *in situ* Generated Nitrile Oxides and Arynes / A.V. Dubrovskiy, R.C. Larock // *Org. Lett.* – 2010 – T. 12, № 6 – C. 1180–1183.
108. Crossley J.A. Cycloaddition of benzyne and nitrile oxides: synthesis of benzisoxazoles / J.A. Crossley, D.L. Browne // *Tetrahedron Lett.* – 2010 – T. 51, № 17 – C. 2271–2273.
109. Spiteri C. An improved synthesis of 1,2-benzisoxazoles: TBAF mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides and benzyne / C. Spiteri, P. Sharma, F. Zhang, S.J.F. Macdonald, S. Keeling, J.E. Moses // *Chem. Commun.* – 2010 – T. 46, № 8 – C. 1272–1274.
110. Ikawa T. Regio-complementary Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzyne with 1,3-Dipoles: Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives / T. Ikawa, A. Takagi, M. Goto, Y. Aoyama, Y. Ishikawa, Y. Itoh, S. Fujii, H. Tokiwa, S. Akai // *J. Org. Chem.* – 2013 – T. 78, № 7 – C. 2965–2983.

111. Ikawa T. Trifluoromethanesulfonyloxy-group-directed regioselective (3 + 2) cycloadditions of benzyne for the synthesis of functionalized benzo-fused heterocycles / T. Ikawa, H. Kaneko, S. Masuda, E. Ishitsubo, H. Tokiwa, S. Akai // *Org. Biomol. Chem.* – 2015 – T. 13, № 2 – C. 520–526.
112. Ikawa T. 1,3- and 1,4-Benzdiyne equivalents for regioselective synthesis of polycyclic heterocycles / T. Ikawa, S. Masuda, A. Takagi, S. Akai // *Chem. Sci.* – 2016 – T. 7, № 8 – C. 5206–5211.
113. Ikawa T. 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trimethylsilyl Ethers as Stable and Readily Accessible Benzyne Precursors / T. Ikawa, S. Masuda, H. Nakajima, S. Akai // *J. Org. Chem.* – 2017 – T. 82, № 8 – C. 4242–4253.
114. Ikawa T. Regio-complementary Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzynes with 1,3-Dipoles: Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives / T. Ikawa, A. Takagi, M. Goto, Y. Aoyama, Y. Ishikawa, Y. Itoh, S. Fujii, H. Tokiwa, S. Akai // *J. Org. Chem.* – 2013 – T. 78, № 7 – C. 2965–2983.
115. Sumida Y. Generation of Arynes via Ate Complexes of Arylboronic Esters with an *ortho*-Leaving Group / Y. Sumida, T. Kato, T. Hosoya // *Org. Lett.* – 2013 – T. 15, № 11 – C. 2806–2809.
116. Demory E. Boryl (Hetero)aryne Precursors as Versatile Arylation Reagents: Synthesis through C–H Activation and Orthogonal Reactivity / E. Demory, K. Devaraj, A. Orthaber, P.J. Gates, L.T. Pilarski // *Angew. Chem.* – 2015 – T. 127, № 40 – C. 11931–11935.
117. Ikawa T. 2-[(Neopentyl glycolato)boryl]phenyl Triflates and Halides for Fluoride Ion-Mediated Generation of Functionalized Benzynes / T. Ikawa, R. Yamamoto, A. Takagi, T. Ito, K. Shimizu, M. Goto, Y. Hamashima, S. Akai // *Adv. Synth. Catal.* – 2015 – T. 357, № 10 – C. 2287–2300.
118. Devaraj K. Arynes and Their Precursors from Arylboronic Acids via Catalytic C–H Silylation / K. Devaraj, F.J.L. Ingner, C. Sollert, P.J. Gates, A. Orthaber, L.T. Pilarski // *J. Org. Chem.* – 2019 – T. 84, № 9 – C. 5863–5871.
119. Ito M. Aryne Generation from *o*-Triazenylarylboronic Acids Induced by Brønsted Acid / M. Ito, Y. Yamabayashi, Y. Takishima, K. Higuchi, S. Sugiyama // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2022 – T. 70, № 8 – C. 566–572.
120. Ito M. An Improved Procedure for Aryne Generation from *o*-Triazenylarylboronic Acids through One-Pot Boronate Formation/Silica Gel Treatment / M. Ito, H. Yamazaki, A. Ito, R. Oda, M. Komiya, K. Higuchi, S. Sugiyama // *Eur. J. Org. Chem.* – 2023 – T. 26, № 31 – C. e202300458.
121. Karandikar S.S. Oxidative Cycloaddition Reactions of Arylboron Reagents via a One-pot Formal Dehydroboration Sequence / S.S. Karandikar, B.E. Metzger, R.A. Roberts, D.R. Stuart // *Org. Lett.* – 2023 – T. 25, № 34 – C. 6374–6379.
122. Ikawa T. One-Pot Generation of Functionalized Benzynes from Readily Available 2-Hydroxyphenylboronic Acids / T. Ikawa, J. Sun, A. Takagi, S. Akai // *J. Org. Chem.* – 2020 – T. 85, № 5 – C. 3383–3392.
123. Yoshida S. Generation of Arynes Using Trimethylsilylmethyl Grignard Reagent for Activation of *ortho*-Iodoaryl or *ortho*-Sulfinylaryl Triflates / S. Yoshida, K. Uchida, T. Hosoya // *Chem. Lett.* – 2015 – T. 44, № 5 – C. 691–693.

124. Yoshida S. Thiazolobenzyne: a versatile intermediate for multisubstituted benzothiazoles / S. Yoshida, T. Yano, Y. Nishiyama, Y. Misawa, M. Kondo, T. Matsushita, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya // Chem. Commun. – 2016 – T. 52, № 75 – C. 11199–11202.
125. Morita T. Facile Synthesis of Multisubstituted Benzo[ *b* ]furans via 2,3-Disubstituted 6,7-Furanobenzynes Generated from *ortho* -Iodoaryl Triflate-type Precursors / T. Morita, Y. Nishiyama, S. Yoshida, T. Hosoya // Chem. Lett. – 2017 – T. 46, № 1 – C. 118–121.
126. Yoshida S. Enhancing the Synthetic Utility of 3-Haloaryne Intermediates by Their Efficient Generation from Readily Synthesizable *ortho* -Iodoaryl Triflate-type Precursors / S. Yoshida, A. Nagai, K. Uchida, T. Hosoya // Chem. Lett. – 2017 – T. 46, № 5 – C. 733–736.
127. Minoshima M. Acylalkylation of Arynes Generated from *o* -Iodoaryl Triflates with Hydrosilanes and Cesium Fluoride / M. Minoshima, K. Uchida, Y. Nakamura, T. Hosoya, S. Yoshida // Org. Lett. – 2021 – T. 23, № 5 – C. 1868–1873.
128. Taguchi J. 3-Azidoarynes: Generation and Regioselective Reactions / J. Taguchi, K. Kimura, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya // Chem. Lett. – 2022 – T. 51, № 2 – C. 94–98.
129. Taguchi J. Synthesis of Multisubstituted Aromatics via 3-Triazenylarynes / J. Taguchi, T. Okuyama, S. Tomita, T. Niwa, T. Hosoya // Org. Lett. – 2023 – T. 25, № 38 – C. 7030–7034.
130. Spiteri C. An efficient entry to 1,2-benzisoxazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of in situ generated nitrile oxides and benzyne / C. Spiteri, C. Mason, F. Zhang, D.J. Ritson, P. Sharma, S. Keeling, J.E. Moses // Org. Biomol. Chem. – 2010 – T. 8, № 11 – C. 2537–2542.
131. Lei Y. Benzisoxazole core and benzoxazolopyrrolidine via HDDA-derived benzyne with PTIO/DMPO / Y. Lei, W. Zhu, Y. Zhang, Q. Hu, J. Dong, Y. Hu // Chin. Chem. Lett. – 2023 – T. 34, № 4 – C. 107778.
132. Doyle M.P. Strain-Driven [3+2] Cycloaddition of Triazine 1-oxides with Arynes/Cyclooctyne: Access to Benzisoxazoles/Cyclooctyne Fused Isoxazoles / M.P. Doyle, L.M. Sanchez-Palestino, S. Biswas, H. Arman // Eur. J. Org. Chem. – 2024 – T. n/a, № n/a – C. e202400424.
133. Chowdhury D. Cobalt(III)-Catalyzed Free-Amine-Directed Site-Selective Allylation in 2-Aminobiaryls with Vinyl Cyclopropanes / D. Chowdhury, S. Ghosh, K.S.S.V.P. Reddy, S.S.R.K.C. Yamijala, M. Baidya // ACS Catal. – 2023 – T. 13, № 19 – C. 12543–12552.
134. Mukawa T. The Reaction of Nitrile Oxide-Quinone Cycloadducts. IV. Acid-Catalyzed Dealkylative Aromatization of the 1 : 1 -C=C-Adducts and Base-Induced Rearrangement Products of Aromatic Nitrile Oxides with 2,5- and 2,6-Dialkyl-p-benzoquinones / T. Mukawa, J. Muraoka, S. Shiraishi // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 2000 – T. 73, № 3 – C. 739–743.
135. Hou Y. Iodine(III)-Mediated [3 + 2] Cyclization for One-Pot Synthesis of Benzo[ *d* ]isoxazole-4,7-diols in Aqueous Medium / Y. Hou, S. Lu, G. Liu // J. Org. Chem. – 2013 – T. 78, № 17 – C. 8386–8395.

136. Chittimalla S.K. Reaction of Nitrile Oxides with Masked *o*-Benzoquinones; Synthesis of Highly Functionalized Isoxazolines / S.K. Chittimalla, R. Kuppusamy, K. Thiyagarajan, C. Bandi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013 – T. 2013, № 13 – C. 2715–2723.
137. Nakakohara H. Synthetic Study on Acremoxanthone A, Part 2: Model Study on the EFG Xanthone Moiety through a Nitrile Oxide Cycloaddition–SNAr Sequence / H. Nakakohara, Y. Hirano, K. Ohmori, H. Takikawa, K. Suzuki // *Synlett.* – 2021 – T. 32, № 04 – C. 423–428.
138. Malamas M.S. Design and Synthesis of Aryl Diphenolic Azoles as Potent and Selective Estrogen Receptor- $\beta$  Ligands / M.S. Malamas, E.S. Manas, R.E. McDevitt, I. Gunawan, Z.B. Xu, M.D. Collini, C.P. Miller, T. Dinh, R.A. Henderson, J.C. Keith, H.A. Harris // *J. Med. Chem.* – 2004 – T. 47, № 21 – C. 5021–5040.
139. Lepore S.D. Use of the Kaiser Oxime Resin in the Solid-Phase Synthesis of 3-Aminobenzisoxazoles / S.D. Lepore, M.R. Wiley // *J. Org. Chem.* – 1999 – T. 64, № 12 – C. 4547–4550.
140. Lepore S.D. Studies on the Synthetic Compatibility of Aryloxime Linkers in the Solid-Phase Synthesis of 3-Aminobenzisoxazoles / S.D. Lepore, M.R. Wiley // *J. Org. Chem.* – 2000 – T. 65, № 10 – C. 2924–2932.
141. Ang W.J. Application of a recyclable fluorous oxime in the convenient synthesis of 3-amino-1,2-benzisoxazoles and 4-amino-1H-2,3-benzoxazines / W.J. Ang, C.-Y. Chu, T.-C. Chou, L.-C. Lo, Y. Lam // *Green Chem.* – 2013 – T. 15, № 3 – C. 780–785.
142. Zhang X. Design, synthesis and SAR of indazole and benzoisoxazole containing 4-azetidiny-1-aryl-cyclohexanes as CCR2 antagonists / X. Zhang, H. Hufnagel, C. Hou, E. Opas, S. McKenney, C. Crysler, J. O’Neill, D. Johnson, Z. Sui // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011 – T. 21, № 20 – C. 6042–6048.
143. Mo M. Discovery of 4-Benzyloxybenzo[*d*]isoxazole-3-amine Derivatives as Highly Selective and Orally Efficacious Human Sphingomyelin Synthase 2 Inhibitors that Reduce Chronic Inflammation in *db/db* Mice / M. Mo, J. Yang, X.-C. Jiang, Y. Cao, J. Fei, Y. Chen, X. Qi, Y. Chu, L. Zhou, D. Ye // *J. Med. Chem.* – 2018 – T. 61, № 18 – C. 8241–8254.
144. Shao L.-Y. Palladium-catalyzed direct *mono*-arylation of *O*-arylmethyl and aryl-substituted acetoxime ethers / L.-Y. Shao, Z. Xu, C.-Y. Wang, X.-P. Fu, M.-M. Chen, H.-W. Liu, Y.-F. Ji // *Org. Biomol. Chem.* – 2018 – T. 16, № 34 – C. 6284–6294.
145. Duan P. Palladium-catalyzed benzo[*d*]isoxazole synthesis by C–H activation/[4 + 1] annulation / P. Duan, Y. Yang, R. Ben, Y. Yan, L. Dai, M. Hong, Y.-D. Wu, D. Wang, X. Zhang, J. Zhao // *Chem Sci.* – 2014 – T. 5, № 4 – C. 1574–1578.
146. Kociolek M.G. Benzisoxazole 2-oxides as novel UV absorbers and photooxidation inhibitors / M.G. Kociolek, J.S. Casbohm // *J. Phys. Org. Chem.* – 2013 – T. 26, № 10 – C. 863–867.
147. Supsana P. Oxidation of 1-acyl-2-naphthol oximes: peri- and *o*-cyclisation and spiro cyclodimerisation of naphthoquinone nitrosomethide intermediates / P. Supsana, P.G. Tsoungas, A. Aubry, S. Skoulika, G. Varvounis // *Tetrahedron.* – 2001 – T. 57, № 16 – C. 3445–3453.

148. Jadhav V.K. Sodium Perborate: A Facile Synthesis of 1,2-Benzisoxazole 2-Oxides / V.K. Jadhav, A.P. Deshmukh, P.P. Wadagaonkar, M.M. Salunkhe // *Synth. Commun.* – 2000 – T. 30, № 8 – C. 1521–1527.
149. Liu Z.-J. N-Oxide heterocycles and imidazoles replacing ring D of calanolides against *Mycobacterium tuberculosis* / Z.-J. Liu, X.-Y. Guo, G. Liu // *Chin. Chem. Lett.* – 2016 – T. 27, № 1 – C. 51–54.
150. Raihan M.J. Synthesis of Isoxazoline *N*-Oxides via [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene (HTIB)-Mediated Oxidative N–O Coupling / M.J. Raihan, V. Kavala, P.M. Habib, Q.-Z. Guan, C.-W. Kuo, C.-F. Yao // *J. Org. Chem.* – 2011 – T. 76, № 2 – C. 424–434.
151. Arava V.R. An efficient synthesis of 3-chloromethyl-1,2-benzisoxazoles via modified Boekelheide rearrangement / V.R. Arava, L. Gorentla, U.B.R. Siripalli, P.K. Dubey // *Indian J. Chem.* – 2011 – T. 50B – C. 119–125.
152. Anuradha G. Preparation, characterisation and crystal structure analysis of 3-methyl-5-phenyl-1,2-benzisoxazole 2-oxide / G. Anuradha, G. Vasuki, G. Laxminarasimhulu, A. Veerareddy // *Crystallogr. Rep.* – 2014 – T. 59, № 7 – C. 1024–1028.
153. Gerontitis I.E. Naphtho[1,8-de][1,2]Oxazin-4-ol: Precursor to 1,2,8-Trisubstituted Naphthalenes and 1-Unsubstituted Naphtho[1,2-d]isoxazole 2-Oxide: A Novel Isomerization of the N-Oxide to Nitrile Oxide en Route to Isoxazol(in)es / I.E. Gerontitis, P.G. Tsoungas, G. Varvounis // 1 // *Molecules.* – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2024 – T. 29, № 1 – C. 48.
154. Kociolek M.G. Synthesis of 1,2-Benzisoxazole 2-Oxides / M.G. Kociolek, O. Hoermann // *Synth. Commun.* – 2012 – T. 42, № 17 – C. 2632–2638.
155. 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.
156. Lei N.-P. Elemental step thermodynamics of various analogues of indazolium alkaloids to obtaining hydride in acetonitrile / N.-P. Lei, Y.-H. Fu, X.-Q. Zhu // *Org. Biomol. Chem.* – 2015 – T. 13, № 47 – C. 11472–11485.
157. Congreve M.S. 2-Ethyl-7-hydroxybenzisoxazolium Tetrafluoroborate / M.S. Congreve // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* / под ред. John Wiley & Sons, Ltd – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2001 – C. re088.
158. Myers J.T. Palladium-catalyzed direct arylation of pyridine N-oxide with 2-bromoacetanilides. Synthesis of benzisoxazolo[2,3-a]pyridinium tetrafluoroborates / J.T. Myers, J.M. Hanna // *Tetrahedron Lett.* – 2012 – T. 53, № 6 – C. 612–615.
159. Beres M. Straightforward synthesis of 11H-indolo[3,2-c]isoquinoline and benzofuro[3,2-c]isoquinoline by ring transformation / M. Beres, G. Timari // *Tetrahedron Lett.* – 2002 – T. 43 – C. 6035–6038.
160. Valizadeh H. Unexpected synthesis of N-methylbenzo[d]isoxazolium hydroxides under microwave irradiation conditions / H. Valizadeh, M.M. Heravi, M. Amiri // *Mol. Divers.* – 2010 – T. 14, № 3 – C. 575–579.

161. Sareen V. Synthesis And Antifungal Activity Of Some New 1,2-Benzisoxazole / V. Sareen, V. Khatri, D. Shinde, S. Chugh, S. Sareen // *Heterocycl. Commun.* – 2010 – T. 16, № 1.
162. Sareen V. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW 3H-N-(SUBSTITUTED PHENYL)-1,2-BENZISOXAZOLES / V. Sareen, V. Khatri, V. Kumar // *Heterocycl. Lett.* – 2014 – T. 4, № 1 – C. 133–135.
163. Inprung N. Radical Dearomatising Spirocyclisation of Benzisoxazole-Tethered Ynones / N. Inprung, A.C. Whitwood, R.J.K. Taylor, M.J. James, W.P. Unsworth // *Eur. J. Org. Chem.* – 2023 – C. e202300603.
164. Feng J. [3 + 2]-Cycloaddition of Azaoxyallyl Cations with 1,2-Benzisoxazoles: A Rapid Entry to Oxazolines / J. Feng, M. Zhao, X. Lin // *J. Org. Chem.* – 2019 – T. 84, № 15 – C. 9548–9560.
165. Barluenga J. Efficient Synthesis of Highly Functionalized Indazoles and 2,3-Dihydro-1,2-benzisoxazoles by Reaction of Stable Fischer Dienyl Carbenes and Isocyanides / J. Barluenga, F. Aznar, M.A. Palomero // *Chem. - Eur. J.* – 2001 – T. 7, № 24 – C. 5318–5324.
166. Barluenga J. New Cascade Processes on Group 6 Fischer-Type Carbene Complexes: Cyclopropanation and Metathesis Reactions / J. Barluenga, F. Andina, F. Aznar, C. Valdés // *Org. Lett.* – 2007 – T. 9, № 21 – C. 4143–4146.
167. Nagy I. NEW PREPARATIVE ROUTE TO HETARYLDIENES AND AZADIENES / I. Nagy, G. Hajós, Z. Riedl // *Heterocycles.* – 2004 – T. 63, № 10 – C. 2287–2307.
168. Dai M. A novel  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitron-aryne [3+2] cycloaddition and its application in the synthesis of the cortistatin core / M. Dai, Z. Wang, S.J. Danishefsky // *Tetrahedron Lett.* – 2008 – T. 49, № 47 – C. 6613–6616.
169. Lu C. Synthesis of Benzisoxazolines by the Coupling of Arynes with Nitrones / C. Lu, A.V. Dubrovskiy, R.C. Larock // *J. Org. Chem.* – 2012 – T. 77, № 5 – C. 2279–2284.
170. Wu K. Cycloaddition of nitrones with aryne generated from benzobisoxadisilole or 2,3-naphthoxadisilole / K. Wu, Y. Chen, Y. Lin, W. Cao, M. Zhang, J. Chen, A.W.M. Lee // *Tetrahedron.* – 2010 – T. 66, № 3 – C. 578–582.
171. Metz B.E. An efficient and chemoselective method to generate aryne / B.E. Metz, R.A. Roberts, A. Nilova, D.R. Stuart // *Chem. Sci.* – 2023 – T. 14, № 47 – C. 13885–13892.
172. Khangarot R.K. A Stereoselective Route to Aza- C -aryl Glycosides from Arynes and Chiral Nitrones / R.K. Khangarot, K.P. Kaliappan // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012 – T. 2012, № 29 – C. 5844–5854.
173. Li P. One-pot synthesis of dihydrobenzisoxazoles from hydroxylamines, acetylenedicarboxylates, and aryne via in situ generation of nitrones / P. Li, C. Wu, J. Zhao, Y. Li, W. Xue, F. Shi // *Can. J. Chem.* – 2013 – T. 91, № 1 – C. 43–50.
174. Yao T. Highly Selective Synthesis of Dihydrobenzo[ *d* ]isoxazoles and Dihydrobenzo[ *d* ]oxazoles from Oximes and Arynes via in Situ Generation of Nitrones / T. Yao, B. Ren, B. Wang, Y. Zhao // *Org. Lett.* – 2017 – T. 19, № 12 – C. 3135–3138.

175. Kivrak A. Synthesis of Dihydrobenzoxazoles by the [3 + 2] Cycloaddition of Arynes and Oxaziridines / A. Kivrak, R.C. Larock // *J. Org. Chem.* – 2010 – T. 75, № 21 – C. 7381–7387.
176. Gao H. Stereoselective  $\beta$ -F Elimination Enabled Redox-Neutral [4 + 1] Annulation via Rh(III)-Catalyzed C–H Activation: Access to Z -Monofluoroalkenyl Dihydrobenzo[ d ]isoxazole Framework / H. Gao, M. Sun, H. Zhang, M. Bian, M. Wu, G. Zhu, Z. Zhou, W. Yi // *Org. Lett.* – 2019 – T. 21, № 13 – C. 5229–5233.
177. Anand M. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant and anticancer activities of novel benzisoxazole-substituted-allyl derivatives / M. Anand, V. Selvaraj, M. Alagar // *Korean J. Chem. Eng.* – 2014 – T. 31, № 4 – C. 659–663.
178. Liu W. Benzimidazolones: A New Class of Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) Modulators / W. Liu, F. Lau, K. Liu, H.B. Wood, G. Zhou, Y. Chen, Y. Li, T.E. Akiyama, G. Castriota, M. Einstein, C. Wang, M.E. McCann, T.W. Doebber, M. Wu, C.H. Chang, L. McNamara, B. McKeever, R.T. Mosley, J.P. Berger, P.T. Meinke // *J. Med. Chem.* – 2011 – T. 54, № 24 – C. 8541–8554.
179. He G. Design, synthesis and biological evaluation of N-hydroxy-aminobenzyloxyarylamide analogues as novel selective  $\kappa$  opioid receptor antagonists / G. He, Q. Song, J. Wang, A. Xu, K. Peng, Q. Zhu, Y. Xu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020 – T. 30, № 13 – C. 127236.
180. Deering R.W. Identification of a bacteria-produced benzisoxazole with antibiotic activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* / R.W. Deering, K.E. Whalen, I. Alvarez, K. Daffinee, M. Beganovic, K.L. LaPlante, S. Kishore, S. Zhao, B. Cezairliyan, S. Yu, M. Rosario, T.J. Mincer, D.C. Rowley // *J. Antibiot. (Tokyo)*. – 2021 – T. 74, № 6 – C. 370–380.
181. Thalji R.K. Structure-guided design of antibacterials that allosterically inhibit DNA gyrase / R.K. Thalji, K. Raha, D. Andreotti, A. Checchia, H. Cui, G. Meneghelli, R. Profeta, F. Tonelli, S. Tommasi, T. Bakshi, B.T. Donovan, A. Howells, S. Jain, C. Nixon, G. Quinque, L. McCloskey, B.D. Bax, M. Neu, P.F. Chan, R.A. Stavenger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019 – T. 29, № 11 – C. 1407–1412.
182. Widlicka D.W. Two Routes to 4-Fluorobenzisoxazol-3-one in the Synthesis of a 5-HT<sub>4</sub> Partial Agonist / D.W. Widlicka, J.C. Murray, K.J. Coffman, C. Xiao, M.A. Brodney, J.P. Rainville, B. Samas // *Org. Process Res. Dev.* – 2016 – T. 20, № 2 – C. 233–241.
183. Bhaskarachar R.K. Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiroquinolines with barbituric and thiobarbituric acids / R.K. Bhaskarachar, V.G. Revanasiddappa, S. Hegde, J.P. Balakrishna, S.Y. Reddy // *Med. Chem. Res.* – 2015 – T. 24, № 9 – C. 3516–3528.
184. Deng B.-L. Synthesis, Anti-HIV Activity, and Metabolic Stability of New Alkenyldiarylmethane HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors / B.-L. Deng, T.L. Hartman, R.W. Buckheit, C. Pannecouque, E. De Clercq, P.E. Fanwick, M. Cushman // *J. Med. Chem.* – 2005 – T. 48, № 19 – C. 6140–6155.
185. Van Eker D. Chromatography-free, Mitsunobu-triggered heterocyclizations of salicylhydroxamic acids to 3-hydroxybenzisoxazoles / D. Van Eker, J. Chauhan,

- W.A. Murphy, I.L. Conlon, S. Fletcher // *Tetrahedron Lett.* – 2016 – T. 57, № 48 – C. 5301–5303.
186. Chen W. Discovery of highly potent SARS-CoV-2 Mpro inhibitors based on benzoisothiazolone scaffold / W. Chen, B. Feng, S. Han, P. Wang, W. Chen, Y. Zang, J. Li, Y. Hu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2022 – T. 58 – C. 128526.
187. Yang Y. A novel method for the synthesis of 1,2-benzisoxazoline-3-one and its application to hypochlorite recognition / Y. Yang, F. Huo, C. Yin, M. Xu, Y. Hu, J. Chao, Y. Zhang, T.E. Glass, J. Yoon // *J. Mater. Chem. B.* – 2016 – T. 4, № 30 – C. 5101–5104.
188. Verma P. Iridium(I)-Catalyzed  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Saturated Azacycles / P. Verma, J.M. Richter, N. Chekshin, J.X. Qiao, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020 – T. 142, № 11 – C. 5117–5125.
189. Govender P. Spiropyrimidinetrione DNA Gyrase Inhibitors with Potent and Selective Antituberculosis Activity / P. Govender, R. Müller, K. Singh, V. Reddy, C.J. Eyermann, S. Fienberg, S.R. Ghorpade, L. Koekemoer, A. Myrick, D. Schnappinger, C. Engelhart, J. Meshanni, J.A.W. Byl, N. Osheroff, V. Singh, K. Chibale, G.S. Basarab // *J. Med. Chem.* – 2022 – T. 65, № 9 – C. 6903–6925.
190. Dhanya R.-P. Design and Synthesis of an Orally Active Metabotropic Glutamate Receptor Subtype-2 (mGluR2) Positive Allosteric Modulator (PAM) That Decreases Cocaine Self-Administration in Rats / R.-P. Dhanya, S. Sidique, D.J. Sheffler, H.H. Nickols, A. Herath, L. Yang, R. Dahl, R. Ardecky, S. Semenova, A. Markou, P.J. Conn, N.D.P. Cosford // *J. Med. Chem.* – 2011 – T. 54, № 1 – C. 342–353.
191. Shi G.Q. Design and Synthesis of  $\alpha$ -Aryloxyphenylacetic Acid Derivatives: A Novel Class of PPAR $\alpha/\gamma$  Dual Agonists with Potent Antihyperglycemic and Lipid Modulating Activity / G.Q. Shi, J.F. Dropinski, B.M. McKeever, S. Xu, J.W. Becker, J.P. Berger, K.L. MacNaul, A. Elbrecht, G. Zhou, T.W. Doebber, P. Wang, Y.-S. Chao, M. Forrest, J.V. Heck, D.E. Moller, A.B. Jones // *J. Med. Chem.* – 2005 – T. 48, № 13 – C. 4457–4468.
192. Shi G. The first general synthesis of N-substituted 1,2-benzisoxazolin-3-ones / G. Shi // *Tetrahedron Lett.* – 2000 – T. 41, № 14 – C. 2295–2298.
193. Pippione A.C. Potent and selective aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) inhibitors based on the benzoisoxazole moiety: application of a bioisosteric scaffold hopping approach to flufenamic acid / A.C. Pippione, I.M. Carnovale, D. Bonanni, M. Sini, P. Goyal, E. Marini, K. Pors, S. Adinolfi, D. Zonari, C. Festuccia, W.Y. Wahlgren, R. Friemann, R. Bagnati, D. Boschi, S. Oliaro-Bosso, M.L. Lolli // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018 – T. 150 – C. 930–945.
194. Ferraris D. Synthesis and Biological Evaluation of D -Amino Acid Oxidase Inhibitors / D. Ferraris, B. Duvall, Y.-S. Ko, A.G. Thomas, C. Rojas, P. Majer, K. Hashimoto, T. Tsukamoto // *J. Med. Chem.* – 2008 – T. 51, № 12 – C. 3357–3359.
195. Pippione A.C. Structure-guided optimization of 3-hydroxybenzoisoxazole derivatives as inhibitors of Aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) to target prostate cancer / A.C. Pippione, S. Kovachka, C. Vigato, L. Bertarini, I. Mannella, S. Sainas, B. Rolando, E. Denasio, H. Piercy-Mycock, L. Romalho, E. Salladini, S. Adinolfi, D. Zonari, C. Peraldo-Neia, G. Chiorino, A. Passoni, O.A. Mirza, K. Frydenvang, K.

- Pors, M.L. Lolli, F. Spyraakis, S. Oliaro-Bosso, D. Boschi // Eur. J. Med. Chem. – 2024 – T. 268 – C. 116193.
196. Glover S.A. Formation and HERON Reactivity of Cyclic N,N-Dialkoxyamides / S.A. Glover, A.A. Rosser, A. Taherpour, B.W. Greatrex // Aust. J. Chem. – 2014 – T. 67, № 3 – C. 507–520.
197. Yasui M. Gold-Catalyzed Oxyarylation/Hydroxylation of *N*-Alkoxypropiolamides for Chemoselective Synthesis of 4-Aryl-3-(2*H*)-isoxazolones / M. Yasui, N. Tahara, H. Matsubara, N. Takeda, M. Ueda // Adv. Synth. Catal. – 2022 – T. 364, № 21 – C. 3708–3715.
198. Malykhin R.S. Nucleophilic Halogenation of Cyclic Nitronates: A General Access to 3-Halo-1,2-Oxazines / R.S. Malykhin, A.O. Kokuev, V.S. Dorokhov, Y.V. Nelyubina, V.A. Tartakovskiy, A.A. Tabolin, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // J. Org. Chem. – 2019 – T. 84, № 21 – C. 13794–13806.
199. Stroylov V.S. Computational modeling and target synthesis of monomethoxy-substituted *o*-diphenylisoxazoles with unexpectedly high antimetabolic microtubule destabilizing activity / V.S. Stroylov, I.V. Svitanko, A.S. Maksimenko, V.P. Kislyi, M.N. Semenova, V.V. Semenov // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020 – T. 30, № 23 – C. 127608.
200. Kondratyev N. Nucleophilic Pentafluorophenylation of Nitroalkenes / N. Kondratyev, A. Zemtsov, V. Levin, A. Dilman, M. Struchkova // Synthesis. – 2012 – T. 44, № 15 – C. 2436–2440.
201. Romashov L. Synthesis and [3+2] Cycloadditions of 3-Bromo-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazine *N*-Oxides / L. Romashov, Y. Khomutova, V. Danilenko, S. Ioffe, A. Lesiv // Synthesis. – 2010 – T. 2010, № 03 – C. 407–414.
202. Fadeeva A.A. Dehydration of isoxazoline *N*-oxides under electrophilic conditions – An alternative approach toward 3-haloisoxazoles / A.A. Fadeeva, S.L. Ioffe, A.A. Tabolin // Tetrahedron Lett. – 2021 – T. 73 – C. 153106.
203. Fadeeva A.A. Chlorination of Conjugated Nitroalkenes with PhICl<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for the Synthesis of  $\alpha$ -Chloronitroalkenes / A.A. Fadeeva, S.L. Ioffe, A.A. Tabolin // Synthesis. – 2020 – T. 52, № 18 – C. 2679–2688.
204. Denmark S.E. Intermolecular [4 + 2]-Cycloadditions of Nitroalkenes with Cyclic Olefins. Transformations of Cyclic Nitronates / S.E. Denmark, C.J. Cramer, J.A. Sternberg // Helv. Chim. Acta. – 1986 – T. 69, № 8 – C. 1971–1989.
205. Samet A.V. Synthesis of isoxazoline-*N*-oxides by the reaction of sulfonium ylides with  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitro compounds / A.V. Samet, A.M. Shestopalov, V.V. Semenov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1996 – T. 32, № 8 – C. 984–984.
206. 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.
207. Mohanan K. Transition-Metal-Free  $\alpha$ -Arylation of  $\beta$ -Keto Amides via an Interrupted Insertion Reaction of Arynes / K. Mohanan, Y. Coquerel, J. Rodriguez // Org. Lett. – 2012 – T. 14, № 17 – C. 4686–4689.

208. Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis. 2nd ed / под ред. Feuer H. – Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2008 – 1 c.
209. Rudchenko V.F. Synthesis, reactions, and properties of oxygen-nitrogen-oxygen systems / V.F. Rudchenko // Chem. Rev. – 1993 – Т. 93, № 2 – С. 725–739.
210. Fedorov O.V. Synthesis of difluorosubstituted six-membered nitronates via an addition/substitution cascade / O.V. Fedorov, V.V. Levin, A.D. Volodin, M.I. Struchkova, A.A. Korlyukov, A.D. Dilman // Tetrahedron Lett. – 2016 – Т. 57, № 32 – С. 3639–3642.
211. Tishkov A.A. 2-Silyloxy-1,2-oxazines, a New Type of Acetals of Conjugated Nitroso Alkenes / A.A. Tishkov, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, Y.A. Strelenko, I.D. Nesterov, M.Yu. Antipin, S.L. Ioffe, S.E. Denmark // J. Org. Chem. – 2003 – Т. 68, № 24 – С. 9477–9480.
212. Dorokhov V.S. Asymmetric Synthesis of Merck's Potent hNK<sub>1</sub> Antagonist and Its Stereoisomers via Tandem Acylation/[3,3]-Rearrangement of 1,2-Oxazine *N*-Oxides / V.S. Dorokhov, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // J. Org. Chem. – 2020 – Т. 85, № 17 – С. 11060–11071.
213. Denmark S.E. Tandem Cycloaddition Chemistry of Nitroalkenes: Preparative and Theoretical Studies on the Stereochemical Course of [3 + 2] Cycloaddition of Cyclic Nitronates / S.E. Denmark, M. Seierstad, B. Herbert // J. Org. Chem. – 1999 – Т. 64, № 3 – С. 884–901.
214. Gong P. Diastereoselective and Enantioselective Formal [4+1] Ylide Annulation Leading to Optically Active Isoxazoline *N*-Oxides / P. Gong, J. Wang, W. Yao, X. Xie, J. Xie // Adv. Synth. Catal. – 2022 – Т. 364, № 6 – С. 1185–1199.
215. Kano T. Catalytic asymmetric syntheses of isoxazoline-*N*-oxides under phase-transfer conditions / T. Kano, A. Yamamoto, S. Song, K. Maruoka // Chem. Commun. – 2011 – Т. 47, № 15 – С. 4358.
216. Zhu C.-Y. Highly enantioselective synthesis of isoxazoline *N*-oxides / C.-Y. Zhu, X.-M. Deng, X.-L. Sun, J.-C. Zheng, Y. Tang // Chem Commun. – 2008 № 6 – С. 738–740.
217. Stokker G. Preparation of 1,2-benzisoxazoles from salicylaldoximes via trichloroacetyl isocyanate / G. Stokker // J. Org. Chem. – 1983 – Т. 48, № 15 – С. 2613–2615.
218. Casini G. On 1,2-benzisoxazole-3-acetic acid / G. Casini, F. Gualtieri, M.L. Stein // J. Heterocycl. Chem. – 1965 – Т. 2, № 4 – С. 385–386.
219. Denmark S.E. Studies on the reduction and hydrolysis of nitroso acetals / S.E. Denmark, V. Guagnano, J. Vaugeois // Can. J. Chem. – 2001 – Т. 79, № 11 – С. 1606–1616.
220. Tabolin A.A. Synthesis and chemical transformations of six/six-membered bicyclic nitroso acetals / A.A. Tabolin, E.O. Gorbacheva, R.A. Novikov, Yu.A. Khoroshutina, Yu.V. Nelyubina, S.L. Ioffe // Russ. Chem. Bull. – 2016 – Т. 65, № 9 – С. 2243–2259.
221. Ushakov P.Yu. In Situ Generated Magnesium Cyanide as an Efficient Reagent for Nucleophilic Cyanation of Nitrosoalkenes and Parent Nitronates / P.Yu. Ushakov,

- A.A. Tabolin, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // Eur. J. Org. Chem. – 2019 – T. 2019, № 9 – C. 1888–1892.
222. Denmark S.E. Inter- and intramolecular [4 + 2] cycloadditions of nitroalkenes with olefins. 2-Nitrostyrenes / S.E. Denmark, B.S. Kesler, Y.C. Moon // J. Org. Chem. – 1992 – T. 57, № 18 – C. 4912–4924.
223. Sukhorukov A. Yu. Chemistry of Six-Membered Cyclic Oxime Ethers. Application in the Synthesis of Bioactive Compounds / A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe // Chem. Rev. – 2011 – T. 111, № 8 – C. 5004–5041.
224. Dorokhov V.S. Diastereoselective synthesis and profiling of bicyclic imidazolidinone derivatives bearing a difluoromethylated catechol unit as potent phosphodiesterase 4 inhibitors / V.S. Dorokhov, I.S. Golovanov, V.A. Tartakovsky, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe // Org. Biomol. Chem. – 2018 – T. 16, № 38 – C. 6900–6908.
225. Tabolin A.A. Rearrangement of *N*-Oxyenamines and Related Reactions / A.A. Tabolin, S.L. Ioffe // Chem. Rev. – 2014 – T. 114, № 10 – C. 5426–5476.
226. Gygax P.  $\alpha$ -Chlor-nitron III: Ein Weg zur indirekten «carboxolytischen» Spaltung von Olefin-Doppelbindungen. Über synthetische Methoden, 7. (vorläufige) Mitteilung / P. Gygax, T.K. Das Gupta, A. Eschenmoser // Helv. Chim. Acta. – 1972 – T. 55, № 6 – C. 2205–2214.
227. Chen L. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Isothiazole Based 1,2,4-Triazole Derivatives / L. Chen, Q. Wu, Z. Fan, H. Li, J. Li, W. Hu, X. Liu, N.P. Belskaya, T. Glukhareva, B. Zhao // Chin. J. Chem. – 2018 – T. 36, № 8 – C. 731–736.
228. Yang Y. The Aryne Ene Reaction / Y. Yang, C.R. Jones // Synthesis. – 2022 – T. 54, № 22 – C. 5042–5054.
229. Bhojgude S.S. Efficient Synthesis of 9-Aryldihydrophenanthrenes by a Cascade Reaction Involving Arynes and Styrenes / S.S. Bhojgude, A. Bhunia, R.G. Gonnade, A.T. Biju // Org. Lett. – 2014 – T. 16, № 3 – C. 676–679.
230. Pei J.-P. Asymmetric organocatalytic multicomponent reactions for efficient construction of bicyclic compounds bearing bisacetal and isoxazolidine moieties / J.-P. Pei, X.-J. Lv, C.-J. Peng, Y.-K. Liu // Chem. Commun. – 2020 – T. 56, № 84 – C. 12765–12768.
231. Das P. From Heterocycles to Carbocycles: Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogues from Enals and Hydroxylamines / P. Das, D.W. Almond, L.N. Tumbelty, B.E. Austin, G. Moura-Letts // Org. Lett. – 2020 – T. 22, № 14 – C. 5491–5495.
232. Yoshida S. Facile Synthesis of Diverse Multisubstituted *ortho*-Silylaryl Triflates via C–H Borylation / S. Yoshida, K. Shimomori, T. Nonaka, T. Hosoya // Chem. Lett. – 2015 – T. 44, № 10 – C. 1324–1326.
233. Si T. Substrate Promiscuity of *ortho*-Naphthoquinone Catalyst: Catalytic Aerobic Amine Oxidation Protocols to Deaminative Cross-Coupling and *N*-Nitrosation / T. Si, H.Y. Kim, K. Oh // ACS Catal. – 2019 – T. 9, № 10 – C. 9216–9221.
234. Gorczynski M.J. Evaluation of nitroalkenes as nitric oxide donors / M.J. Gorczynski, J. Huang, H. Lee, S.B. King // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007 – T. 17, № 7 – C. 2013–2017.

235. 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, № 65 – C. 10060–10063.
236. Su Z. Synthesis of *N*-Heterocycles by Reductive Cyclization of Nitroalkenes Using Molybdenum Hexacarbonyl as Carbon Monoxide Surrogate / Z. Su, B. Liu, H. Liao, H. Lin // Eur. J. Org. Chem. – 2020 – T. 2020, № 26 – C. 4059–4066.
237. Tabolin A.A. Rearrangement of 3-alkylidene-2-siloxy-tetrahydro-1,2-oxazines (ASENA). A new approach toward the synthesis of 3- $\alpha$ -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.
238. Andrey O. Asymmetric Michael Addition of  $\alpha$ -Hydroxyketones to Nitroolefins Catalyzed by Chiral Diamine / O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli // Org. Lett. – 2003 – T. 5, № 14 – C. 2559–2561.
239. Venkatanna K. A chiral bicyclic skeleton-tethered bipyridine–Zn(OTf)<sub>2</sub> complex as a Lewis acid: enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes / K. Venkatanna, S. Yeswanth Kumar, M. Karthick, R. Padmanaban, C. Ramaraj Ramanathan // Org. Biomol. Chem. – 2019 – T. 17, № 16 – C. 4077–4086.
240. Khotyantseva E.A. Synthesis of unsaturated silyl nitronates via the silylation of conjugated nitroalkenes / E.A. Khotyantseva, A.A. Tabolin, R.A. Novikov, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe // Tetrahedron Lett. – 2018 – T. 59, № 32 – C. 3128–3131.
241. Simpson A.J. Enantioselective Nickel-Catalyzed Michael Additions of 2-Acetylazarenes to Nitroalkenes / A.J. Simpson, H.W. Lam // Org. Lett. – 2013 – T. 15, № 11 – C. 2586–2589.
242. Ranganathan D. Nitroethylene: a stable, clean, and reactive agent for organic synthesis / D. Ranganathan, C.B. Rao, S. Ranganathan, A.K. Mehrotra, R. Iyengar // J. Org. Chem. – 1980 – T. 45, № 7 – C. 1185–1189.
243. Shved A.S. Reactions of silyl nitronates with dimethylformamide dimethyl acetal as a new general procedure for the synthesis of 2-nitroenamines / A.S. Shved, A.A. Tabolin, Y.A. Khomutova, S.L. Ioffe // Tetrahedron Lett. – 2014 – T. 55, № 45 – C. 6220–6223.
244. Huang K. Metal-Templated Asymmetric Catalysis: (*Z*)-1-Bromo-1-Nitrostyrenes as Versatile Substrates for Friedel–Crafts Alkylation of Indoles / K. Huang, Q. Ma, X. Shen, L. Gong, E. Meggers // Asian J. Org. Chem. – 2016 – T. 5, № 10 – C. 1198–1203.
245. Kumar V. A Metal-Free Domino Process for Regioselective Synthesis of 1,2,4-Trisubstituted Pyrroles: Application toward the Formal Synthesis of Ningalin B / V. Kumar, A. Awasthi, A. Metya, T. Khan // J. Org. Chem. – 2019 – T. 84, № 18 – C. 11581–11595.
246. Yu S. Construction of Novel Kojic Acid Fused Furans by Domino Reactions of a Kojic Acid Derivative with (*Z*)-Bromonitroalkenes / S. Yu, S. Zhao, H. Chen, X. Xu, W. Yuan, X. Zhang // ChemistrySelect. – 2018 – T. 3, № 17 – C. 4827–4830.
247. Malykhin R.S. Construction of Saturated Oxazolo[3,2-*b*][1,2]oxazines via Tandem [3+2]-Cycloaddition/[1,3]-Rearrangement of Cyclic Nitronates and Ketenes / R.S. Malykhin, I.S. Golovanov, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // J. Org. Chem. – 2021 – T. 86, № 23 – C. 16337–16348.

248. Sukhorukov A. A Convenient Procedure for the Synthesis of 3-Substituted 5,6-Dihydro-4 *H* -1,2-oxazines from Nitroethane / A. Sukhorukov, M. Klenov, P. Ivashkin, A. Lesiv, Y. Khomutova, S. Ioffe // *Synthesis*. – 2007 – T. 2007, № 1 – C. 97–107.
249. Malykhin R.S. Interrupted Nef Reaction of Cyclic Nitronates: Diastereoselective Access to Densely Substituted  $\alpha$ -Chloronitroso Compounds / R.S. Malykhin, Y.D. Boyko, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // *J. Org. Chem.* – 2022 – T. 87, № 24 – C. 16617–16631.
250. Klenov M.S. A Convenient Procedure for the Synthesis of Substituted 3- $\alpha$ -Haloalkyl-5,6-dihydro-4 *H* -1,2-oxazines / M.S. Klenov, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, I.D. Nesterov, S.L. Ioffe // *Synthesis*. – 2004 – T. 2004, № 08 – C. 1159–1170.
251. Tishkov A.A. 2-Silyloxy-1,2-oxazines, a New Type of Acetals of Conjugated Nitroso Alkenes / A.A. Tishkov, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, Y.A. Strelenko, I.D. Nesterov, M.Yu. Antipin, S.L. Ioffe, S.E. Denmark // *J. Org. Chem.* – 2003 – T. 68, № 24 – C. 9477–9480.
252. Smirnov V.O. New C–C Coupling Reaction of Cyclic Nitronates with Carbon Nucleophiles. Umpolung of the Conventional Reactivity of Nitronates / V.O. Smirnov, S.L. Ioffe, A.A. Tishkov, Y.A. Khomutova, I.D. Nesterov, M.Yu. Antipin, W.A. Smit, V.A. Tartakovsky // *J. Org. Chem.* – 2004 – T. 69, № 24 – C. 8485–8488.
253. Gorbacheva E.O. Six-Membered Cyclic Nitronates as 1,3-Dipoles in Formal [3 + 3]-Cycloaddition with Donor–Acceptor Cyclopropanes. Synthesis of New Type of Bicyclic Nitrosoacetals / E.O. Gorbacheva, A.A. Tabolin, R.A. Novikov, Y.A. Khomutova, Y.V. Nelyubina, Y.V. Tomilov, S.L. Ioffe // *Org. Lett.* – 2013 – T. 15, № 2 – C. 350–353.
254. Mikhaylov A.A. Stereoselective Amine Addition to Six-Membered Cyclic Nitronates Promoted by Silyl Triflate / A.A. Mikhaylov, A.D. Dilman, Y.A. Khomutova, D.E. Arkhipov, A.A. Korlyukov, S.L. Ioffe // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013 – T. 2013, № 25 – C. 5670–5677.
255. 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.
256. Ushakov P.Yu. Sequential Formal [4+1]-Cycloaddition, C–H Functionalization and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling for the Synthesis of Trisubstituted Isoxazolines / P.Yu. Ushakov, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe, A.A. Tabolin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021 – T. 2021, № 18 – C. 2680–2693.
257. Taniguchi T. Iron-Mediated Radical Halo-Nitration of Alkenes / T. Taniguchi, T. Fujii, H. Ishibashi // *J. Org. Chem.* – 2010 – T. 75, № 23 – C. 8126–8132.
258. Xu W. Selective [5 + 1] and [5 + 2] Cycloaddition of Ynamides or Propargyl Esters with Benzo[*d*]isoxazoles via Gold Catalysis / W. Xu, J. Zhao, X. Li, Y. Liu // *J. Org. Chem.* – 2018 – T. 83, № 24 – C. 15470–15485.
259. Bellina F. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 4-Chromanones: Selective Synthesis of Racemic Isoflavanones and 3,3-Diaryl-4-chromanones / F. Bellina, T. Masini, R. Rossi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010 – T. 2010, № 7 – C. 1339–1344.