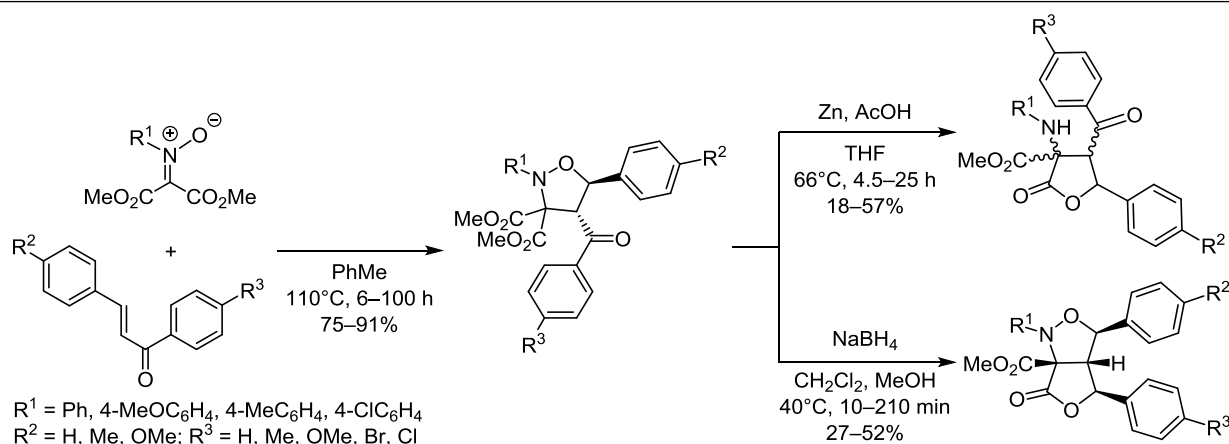


Циклоприсоединение нитронов к 1,3-диарилпропенонам и последующие превращения образующихся изоксазолидинов

Екатерина В. Сироткина¹, Мария М. Ефремова¹, Галина Л. Старова¹,
Михаил А. Кузнецов¹, Александр П. Молчанов^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: a.molchanov@spbu.ru

Поступило 4.04.2020
Принято 28.04.2020



Кетонитроны, содержащие две сложноэфирные группы, регио- и стереоселективно взаимодействуют с 1,3-диарилпропенонами с образованием изоксазолидинов со сложноэфирными группами в положении 3 цикла. При действии на эти изоксазолидины цинком в уксусной кислоте происходит раскрытие цикла с образованием 3-аминоспиртов, последующая циклизация которых приводит к ползамещенным лактонам. Восстановление бензоильной группы изоксазолидина боргидридом натрия в результате последующих превращений приводит к образованию замещенных 6-оксо-1,3,4-триарилдигидро-1*H*,3*H*-фуро[3,4-*c*]изоксазол-ба(6*H*)-карбоксилатов в виде одного диастереомера.

Ключевые слова: изоксазолидины, нитроны, халконы, восстановление, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

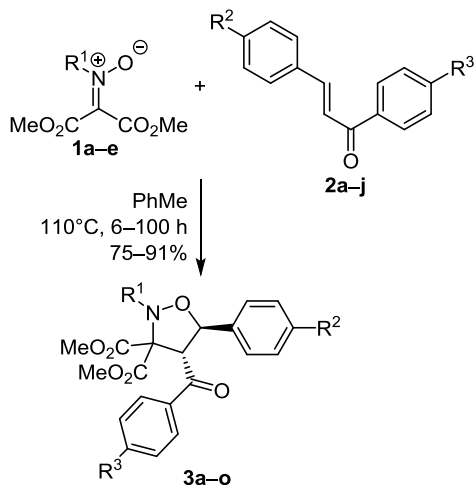
Изоксазолидиновый цикл является важным структурным фрагментом многих гетероциклических соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами, такими как противовирусная,¹ антибактериальная,² противоопухолевая активность.³ Кроме того, изоксазолидины широко используются в синтезе разнообразных органических соединений, в том числе природных.⁴ Одним из наиболее общих и удобных методов синтеза изоксазолидинов является 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов к алкенам. Высокая регио- и стереоселективность этой реакции позволяет создавать в одну стадию несколько новых стереоцентров с высокой избирательностью, что делает данный способ незаменимым в асимметрическом синтезе.⁵ Isoxazolidinones легко раскрываются по связи N–O при действии восстанавливающих реагентов с образованием 3-амино-

спиртов, которые являются ценным исходным материалом для синтеза различных классов органических соединений, в частности алкалоидов и антибиотиков.⁶

Целью данной работы является получение высокофункционализированных изоксазолидинов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения кетонитронов, содержащих две сложноэфирные группы, к халконам и исследование превращений продуктов реакции при действии восстановителей. Ранее реакции кетонитронов, содержащих две сложноэфирные группы у углеродного атома, проводили только с диметилацетилендикарбоксилатом,^{7a} *N*-винилпирролом и *N*-винилиндолом,^{1d,7b,c} алленами,^{7d,e} метилениклопропанами^{7f} и итаконимидами.^{7g} Было показано, что региоселективность присоединения кетонитронов может отличаться от таковой альдонитронов.^{7e,f}

Взаимодействие нитронов **1a–e** с 1,3-диарилпропенами **2a–j** проводят в PhMe при 110 °С (схема 1, табл. 1). Во всех случаях реакция протекает регио- и стереоселективно с образованием изоксазолидинов **3a–o** в виде одного диастереомера с хорошими выходами.

Схема 1. Циклоприсоединение кетонитронов **1a–e** к 1,3-диарилпропенам **2a–j**



Состав и строение соединений **3a–o** установлены на основании спектральных данных. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–o** имеются характеристичные дублеты метиновых протонов при атомах С-4,5 изоксазолидинового цикла, в спектрах ЯМР ¹³C – сигналы двух метиновых атомов углерода и четвертичного атома углерода изоксазолидинового цикла. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **3l** присутствуют сигналы метиновых протонов у атомов С-4 и С-5 при 5.42 и 5.54 м. д. (дублеты, *J* = 9.0 Гц). В спектре ЯМР ¹³C этого же соединения сигналы атомов углерода С-4 и С-5 находятся при 62.6 и 83.4 м. д., а сигнал четвертичного атома углерода С-3 при 82.8 м. д. Вывод о регио- и стереохимии образующихся циклоаддуктов сделан на основании данных двумерных экспериментов ЯМР (рис. 1). В спектре ¹H-¹³C НМВС соединения **3l** наблюдается корреляция метинового протона 5-СН с *ипсо*-атомом углерода С-1 и *орто*-атомами углерода С-2 и С-6 ароматического цикла, а для метинового протона 4-СН

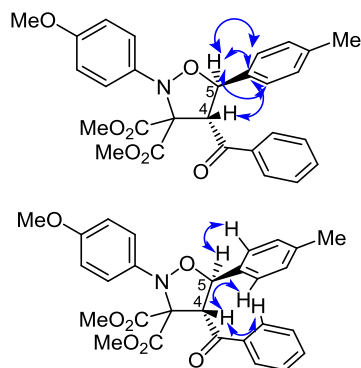


Рисунок 1. Характеристические корреляции в спектрах ¹H-¹³C НМВС и NOESY соединения **3l**.

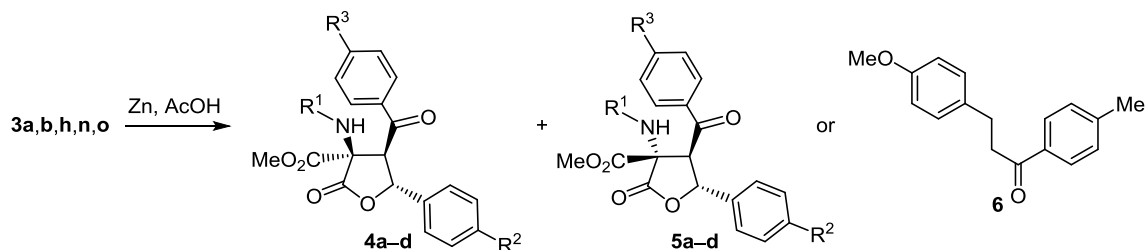
Таблица 1. Условия реакции получения и выходы изоксазолидинов **3a–o**

Нитрон	R ¹	Пропенон	R ²	R ³	Время, ч	Продукт	Выход, %
1a	Ph	2a	H	OMe	37	3a	87
1a	Ph	2b	Me	Br	37	3b	85
1b	4-MeC ₆ H ₄	2c	H	H	20	3c	84
1b	4-MeC ₆ H ₄	2d	H	OMe	20	3d	91
1b	4-MeC ₆ H ₄	2e	H	Br	25	3e	87
1b	4-MeC ₆ H ₄	2f	Me	H	25	3f	77
1b	4-MeC ₆ H ₄	2g	Me	Cl	20	3g	89
1b	4-MeC ₆ H ₄	2h	OMe	Me	25	3h	62
1b	4-MeC ₆ H ₄	2i	OMe	Br	20	3i	91
1c	4-MeOC ₆ H ₄	2c	H	H	6	3j	65
1c	4-MeOC ₆ H ₄	2e	H	Br	7	3k	75
1c	4-MeOC ₆ H ₄	2f	Me	H	7	3l	83
1c	4-MeOC ₆ H ₄	2g	Me	Cl	6	3m	75
1d	4-ClC ₆ H ₄	2d	H	OMe	30	3n	87
1e	Me	2j	Cl	Me	100	3o	65

наблюдается корреляция только с *ипсо*-четвертичным атомом углерода С-1 ароматического цикла.

Взаимодействия, соответствующие указанной структуре, наблюдаются и в спектре NOESY, в то время как кросс-пик между сигналами протонов при атомах углерода С-4 и С-5 в нем отсутствует (рис. 1). Таким образом, из полученных результатов следует, что циклоприсоединение *N*-арил-*C,C*-бис(метоксикарбонил)-нитронов **1a–e** к 1,3-диарилпропенам **2a–j** протекает регио- и стереоселективно, как согласованный процесс с сохранением конфигурации исходного дипольярофила. Наблюдаемая региоселективность присоединения аналогична установленной нами ранее для реакции халконов с альдонитронами.⁸

Как уже было отмечено, изоксазолидиновый цикл может раскрываться при действии восстановителей с образованием 3-аминоспиртов, последующая внутримолекулярная циклизация которых может приводить к различным соединениям, в частности к лактонам и лактамам.^{7f,9} В данной работе мы обрабатывали изоксазолидины **3a,b,h,n,o** избытком цинковой пыли и АсОН в MeOH при нагревании (схема 2, табл. 2), что приводит в результате к смеси диастереомерных α-амино-γ-бутиролактонов **4** и **5**, которые были разделены колоночной хроматографией. Невысокие выходы продуктов восстановления связаны с тем, что даже при длительном нагревании в реакционной смеси оставался исходный изоксазолидин. Стоит отметить, что изоксазолидин **3o**, содержащий метильную группу при атоме азота, в этих условиях в реакцию не вступал. Замена MeOH на ТГФ привела к увеличению времени реакции и образованию при восстановлении изоксазолидина **3h**, наряду с лактонами **4c** и **5c**, 3-(4-метоксифенил)-1-(4-толил)пропан-1-она (**6**).

Схема 2. Восстановление изоксазолидинов **3a,b,h,n,o** под действием Zn в AcOH

4, 5 a R¹ = Ph, R² = H, R³ = OMe; **b** R¹ = Ph, R² = Me, R³ = Br; **c** R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = OMe, R³ = Me; **d** R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = H, R³ = OMe

В спектре ЯМР ¹H соединения **4a** сигналы метиновых протонов пятичленного цикла представлены в виде дублетов при 4.73 и 6.19 м. д. с КССВ 8.9 Гц, а для соединения **5a** соответствующие КССВ равны 9.9 Гц. В обоих случаях значения КССВ практически не отличаются от значений КССВ исходного изоксазолидина, поэтому можно полагать, что *транс*-ориентация заместителей в положениях 4 и 5 цикла при восстановлении сохраняется и различие продуктов заключается в конфигурации атома С-3. Этот вывод дополнительно подтверждается данными двумерных спектров NOESY, а окончательно относительная конфигурация продуктов была определена рентгеноструктурным анализом соединения **4c** (рис. 2), из которого также следует *транс*-ориентация сложноэфирной и бензоильной групп в положениях 3 и 4 цикла.

Таким образом, восстановительное расщепление связи N–O в изоксазолидинах **3** цинковой пылью в AcOH приводит к спонтанной циклизации образующихся 3-аминоспиртов в соответствующие лактоны. Помимо этого, мы также попытались создать новый

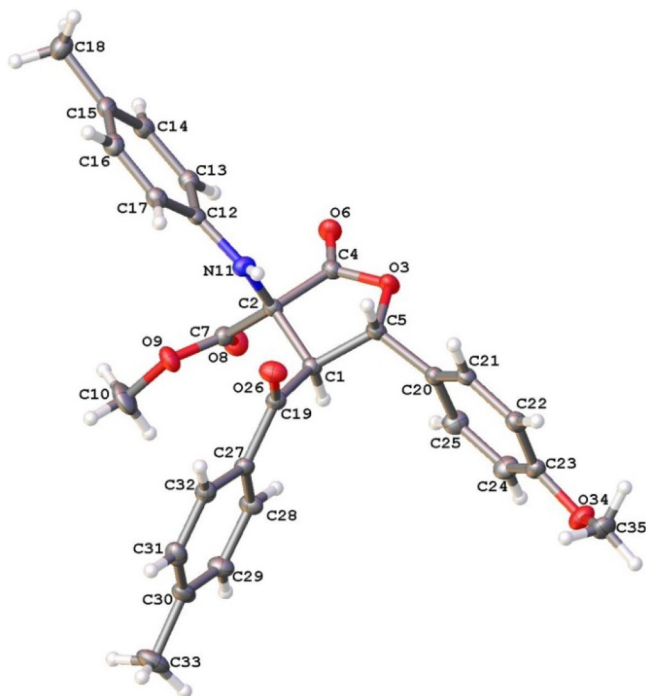


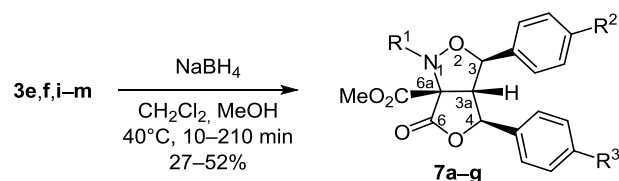
Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таблица 2. Условия и выходы продуктов реакции восстановления изоксазолидинов **3a,b,h,n,o** под действием Zn в AcOH

Соединение	Условия	Продукт (выход, %)	Соотношение продуктов
3a	MeOH, 66 °C, 4.5 ч	4a (29) 5a (57)	0.6:1
3b	MeOH, 66 °C, 4.5 ч	4b (39) 5b (18)	1:0.4
3h	MeOH, 66 °C, 4.5 ч	4c (27) 5c (38)	0.7:1
3h	ТГФ, 66 °C, 25 ч	4c (26) 6 (22)	1:0.8
3n	MeOH, 66 °C, 4.5 ч	4d (34) 5d (36)	0.9:1
3o	MeOH, 66 °C, 4.5 ч	– –	–

реакционный центр восстановлением имеющейся в изоксазолидинах **3** карбонильной группы. Реакция изоксазолидинов **3e,f,i–m** с NaBH₄ в смеси CH₂Cl₂–MeOH при 40 °C приводит к образованию лактонов **7a–g** с выходами 27–52% (схема 3). Следует отметить, что наличие электронодонорного *п*-анисильного заместителя при атоме азота уменьшает время реакции (для лактонов **7a–d** – 10–40 мин, для лактонов **7e–g** – 210 мин), в то время как заместители в других положениях цикла существенно не влияют на ее скорость.

Схема 3. Восстановление изоксазолидинов **3e,f,i–m** под действием NaBH₄



7 a R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = H, R³ = H; **b** R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = H, R³ = Br; **c** R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Me, R³ = H; **d** R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Me, R³ = Cl; **e** R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = H, R³ = Br; **f** R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = Me, R³ = H; **g** R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = OMe, R³ = Br

Строение продуктов **7a–g** установлено на основании спектральных данных. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **7c** присутствуют сигналы протона при атоме углерода С-3 в виде дублета (5.31 м. д., *J* = 6.5 Гц), протона при атоме углерода С-4 в виде дублета (5.61 м. д., *J* = 3.4 Гц) и протона при атоме углерода С-3а в виде дублета дублетов (3.82 м. д., *J* = 6.5, *J* = 3.4 Гц). Относительная конфигурация установлена на осно-

Экспериментальная часть

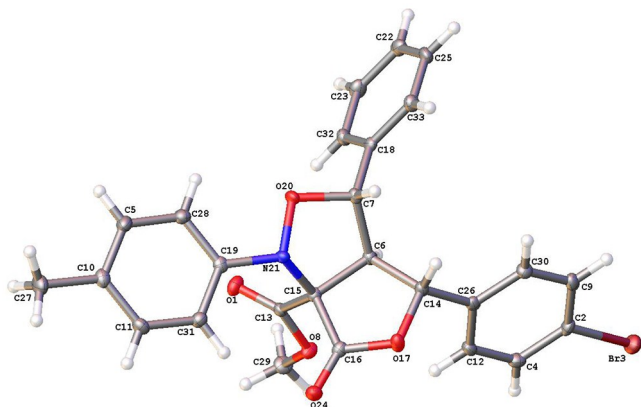
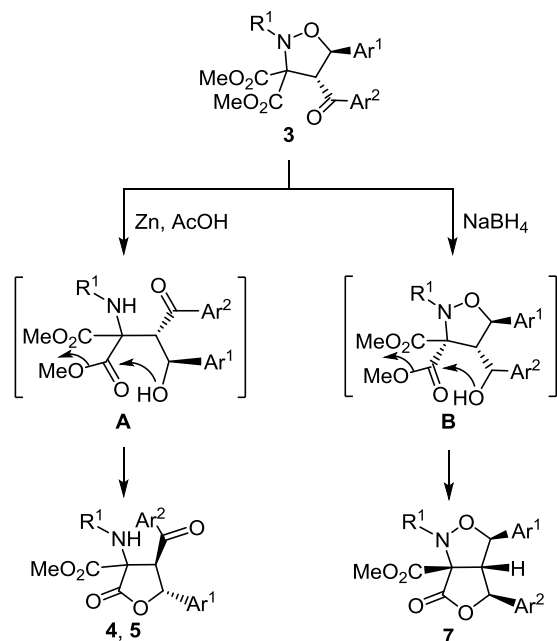


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **7e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

вании данных рентгеноструктурного анализа соединения **7e** (рис. 3).

Таким образом, изоксазолидины, содержащие две сложноэфирные группы в положении 3 и бензоильную группу в положении 4, при восстановлении цинком в АсОН подвергаются раскрытию связи N–O с образованием 3-аминоспиртов **A**, последующая атака неподеленной электронной парой атома кислорода карбонильного атома сложноэфирной группы приводит к образованию лактонов **4** и **5**, в то же время при восстановлении бензоильной группы изоксазолидинов NaBH_4 образуются спирты **B**, последующее аналогичное тандемное превращение которых приводит к бициклическим лактонам **7**. В последнем случае образуется только один стереоизомер, по всей вероятности, вследствие затрудненности подхода реагента к прохиральной карбонильной группе со стороны атома С-3, содержащего два сложноэфирных заместителя (схема 4).

Схема 4. Превращения изоксазолидинов **3** под действием восстановителей



ИК спектры записаны на спектрофотометрах BrukerTensor 27 и Shimadzu FT-IR IRAffinity-1 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 (C_6D_6 для спектра ЯМР ^1H соединения **3d**), внутренний стандарт остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF при положительной ионизации электрораспылением. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Нитроны¹⁰ и 1,3-диарилпропенены¹¹ получены по литературным методикам.

Получение изоксазолидинов 3a–o (общая методика). Раствор 1.0 ммоль нитрона **1a–e** и 1.0 ммоль 1,3-диарилпропена **2a–j** в 10 мл PhMe в атмосфере аргона нагревают при 110 °С до исчезновения исходного нитрона в течение 6–100 ч (контроль методом ТСХ). Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

Диметилвый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-(4-метоксибензоил)-2,5-дифенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3a). Выход 415 мг (87%), белый порошок, т. пл. 148–149 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1762, 1733 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.24 (3H, с, OCH_3); 3.55 (3H, с, OCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 5.50 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.54 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 6.82–6.87 (2H, м, H Ar); 7.14–7.20 (1H, м, H Ar); 7.30–7.40 (5H, м, H Ar); 7.53–7.59 (4H, м, H Ar); 7.75–7.79 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.4 (OCH_3); 52.7 (OCH_3); 55.5 (OCH_3); 62.8 (CH); 82.8 (C); 83.4 (CH); 113.9 (2CH); 121.0 (2CH); 125.7 (CH); 127.4 (2CH); 128.2 (2CH); 128.7 (2CH); 129.1 (CH); 130.2 (C); 130.9 (2CH); 135.7 (C); 146.2 (C); 164.0 (CO); 167.1 (CO); 194.5 (CO). Найдено, m/z : 498.1531 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7$. Вычислено, m/z : 498.1523.

Диметилвый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-(4-бромбензоил)-5-(*n*-толил)-2-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3b). Выход 460 мг (85%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1774, 1733 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 3.24 (3H, с, OCH_3); 3.55 (3H, с, OCH_3); 5.48 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.49 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 7.12–7.18 (3H, м, H Ar); 7.27–7.33 (2H, м, H Ar); 7.41–7.45 (2H, м, H Ar); 7.51–7.55 (4H, м, H Ar); 7.60–7.66 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH_3); 52.5 (OCH_3); 52.8 (OCH_3); 62.9 (CH); 82.8 (C); 83.3 (CH); 121.0 (2CH); 125.8 (CH); 127.3 (2CH); 128.2 (2CH); 129.1 (C); 129.5 (2CH); 129.9 (2CH); 132.0 (2CH); 132.1 (C); 135.9 (C); 139.2 (C); 146.1 (C); 166.9 (CO); 167.0 (CO); 195.6 (CO). Найдено, m/z : 576.0429 $[\text{M}+\text{K}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrKNO}_6$. Вычислено, m/z : 576.0419.

Диметилвый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-бензоил-2-(*n*-толил)-5-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3c). Выход 400 мг (84%), белый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1772, 1734 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 3.27 (3H, с,

OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 5.49 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.52 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 7.11 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.30–7.38 (5H, м, H Ar); 7.45 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.48–7.56 (3H, м, H Ar); 7.72–7.78 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 52.8 (OCH₃); 53.1 (OCH₃); 63.4 (CH); 83.2 (C); 83.8 (CH); 121.7 (2CH); 127.9 (2CH); 128.9 (2CH); 129.1 (2CH); 129.2 (2CH); 129.3 (2CH); 129.5 (CH); 134.1 (CH); 136.0 (C); 136.1 (C); 137.5 (C); 143.9 (C); 167.4 (CO); 167.5 (CO); 197.0 (CO). Найдено, m/z : 460.1775 [M+H]⁺. C₂₇H₂₆NO₆. Вычислено, m/z : 460.1755.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-(4-метоксибензоил)-2-(*n*-толил)-5-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3d). Выход 430 мг (91%), белый порошок, т. пл. 185–187 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1772, 1734 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.16 (3H, с, CH₃); 3.08 (3CH, с, OCH₃); 3.12 (3H, с, OCH₃); 3.42 (3H, с, OCH₃); 6.05 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 6.12 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 6.50 (2H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.00–7.15 (5H, м, H Ar); 7.75 (2H, $J = 8.7$, H Ar); 7.95–8.08 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 52.8 (OCH₃); 53.1 (OCH₃); 55.9 (OCH₃); 63.1 (CH); 83.1 (C); 83.8 (CH); 114.3 (2CH); 121.7 (2CH); 127.9 (2CH); 129.1 (2CH); 129.2 (2CH); 129.4 (CH); 130.6 (C); 131.4 (2CH); 136.0 (C); 136.2 (C); 144.0 (C); 164.4 (C); 167.5 (CO); 167.6 (CO); 195.1 (CO). Найдено, m/z : 490.1417 [M+H]⁺. C₂₈H₂₈NO₇. Вычислено, m/z : 490.1860.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-(4-бромбензоил)-2-(*n*-толил)-5-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3e). Выход 460 мг (87%), белый порошок, т. пл. 186–187 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1762, 1729 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 3.27 (3H, с, OCH₃); 3.55 (3H, с, OCH₃); 5.44 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.47 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 7.11 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.30–7.37 (3H, м, H Ar); 7.43 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.48–7.53 (4H, м, H Ar); 7.58–7.63 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.0 (CH₃); 52.5 (OCH₃); 52.8 (OCH₃); 63.0 (CH); 82.7 (C); 83.3 (CH); 121.3 (2CH); 127.4 (2CH); 128.8 (4CH); 129.1 (C); 129.2 (CH); 129.9 (2CH); 132.0 (2CH); 135.5 (C); 135.8 (2C); 143.4 (C); 166.9 (CO); 167.1 (CO); 195.7 (CO). Найдено, m/z : 538.0877 [M+H]⁺. C₂₇H₂₅BrNO₆. Вычислено, m/z : 538.0860.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-бензоил-2,5-ди(*n*-толил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3f). Выход 369 мг (77%), белый порошок, т. пл. 141–143 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1766, 1730 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.31 (6H, с, 2CH₃); 3.27 (3H, с, OCH₃); 3.53 (3H, с, OCH₃); 5.46 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.52 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 7.08–7.16 (4H, м, H Ar); 7.36 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.40–7.46 (4H, м, H Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.73–7.80 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.0 (CH₃); 21.2 (CH₃); 52.4 (OCH₃); 52.7 (OCH₃); 62.8 (CH); 82.8 (C); 83.3 (CH); 121.2 (2CH); 127.5 (2CH); 128.5 (2CH); 128.6 (2CH); 128.8 (2CH); 129.4 (2CH); 132.5 (C); 133.6 (CH); 135.5 (C); 137.2 (C); 139.0 (C); 143.6 (C); 167.1 (CO); 167.1 (CO); 196.7 (CO). Найдено, m/z : 474.1919 [M+H]⁺. C₂₈H₂₈NO₆. Вычислено m/z : 474.1911.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-2,5-ди(*n*-толил)-4-(4-хлорбензоил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3g). Выход 495 мг (89%), белый порошок,

т. пл. 163–164 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1772, 1734 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 3.26 (3H, с, OCH₃); 3.55 (3H, с, OCH₃); 5.46 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 5.47 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 7.07–7.18 (4H, м, H Ar); 7.33 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.37–7.46 (4H, м, H Ar); 7.70 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 21.7 (CH₃); 52.9 (OCH₃); 53.2 (OCH₃); 63.2 (CH); 83.2 (C); 83.7 (CH); 121.7 (2CH); 127.8 (2CH); 129.2 (2CH); 129.4 (2CH); 129.9 (2CH); 130.3 (2CH); 132.7 (C); 135.9 (C); 136.1 (C); 139.6 (C); 140.7 (C); 143.9 (C); 167.4 (CO); 167.5 (CO); 196.0 (CO). Найдено, m/z : 508.1531 [M+H]⁺. C₂₈H₂₇ClNO₆. Вычислено, m/z : 508.1521.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-(4-метилбензоил)-5-(4-метоксифенил)-2-(*n*-толил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3h). Выход 328 мг (62%), белый порошок, т. пл. 110–112 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1768, 1728 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 3.26 (3H, с, OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 5.42 (1H, д, $J = 9.0$, CH); 5.49 (1H, д, $J = 9.0$, CH); 6.86 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.09 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.15 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.40–7.51 (4H, м, H Ar); 7.66 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.9 (CH₃); 21.6 (CH₃); 52.3 (OCH₃); 52.6 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 62.7 (CH); 82.8 (C); 83.2 (CH); 114.2 (2CH); 121.3 (2CH); 127.5 (C); 128.6 (2CH); 128.7 (2CH); 129.0 (2CH); 129.4 (2CH); 134.8 (C); 135.5 (C); 143.6 (C); 144.6 (C); 160.2 (C); 167.1 (CO); 167.2 (CO); 196.2 (CO). Найдено, m/z : 504.2006 [M+H]⁺. C₂₉H₃₀NO₇. Вычислено, m/z : 504.2017.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-(4-бромбензоил)-5-(4-метоксифенил)-2-(*n*-толил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3i). Выход 460 мг (81%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1772, 1734 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 3.26 (3H, с, OCH₃); 3.55 (3H, с, OCH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 5.40 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 5.45 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 6.87 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.10 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.40–7.53 (6H, м, H Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 52.9 (OCH₃); 53.2 (OCH₃); 55.7 (OCH₃); 63.2 (CH); 83.1 (C); 83.5 (CH); 114.6 (2CH); 121.7 (2CH); 127.5 (C); 129.2 (2CH); 129.3 (2CH); 129.5 (C); 130.4 (2CH); 132.5 (2CH); 136.1 (C); 136.2 (C); 143.8 (C); 160.7 (C); 167.4 (CO); 167.5 (CO); 196.2 (CO). Найдено, m/z : 590.0787 [M+Na]⁺. C₂₈H₂₆BrNNaO₇. Вычислено, m/z : 590.0785.

Диметилловый эфир (4RS,5RS)-4-бензоил-2-(4-метоксифенил)-5-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3j). Выход 312 мг (66%), белый порошок, т. пл. 157–158 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.29 (3H, с, OCH₃); 3.53 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.45 (1H, д, $J = 9.0$, CH); 5.54 (1H, д, $J = 9.0$, CH); 6.81–6.89 (2H, м, H Ar); 7.28–7.39 (5H, м, H Ar); 7.47–7.58 (5H, м, H Ar); 7.70–7.79 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 52.3 (OCH₃); 52.8 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 62.8 (CH); 82.7 (C); 83.5 (CH); 113.4 (2CH); 123.4 (2CH); 127.5 (2CH); 128.5 (2CH); 128.7 (2CH); 128.8 (2CH); 129.1 (CH); 133.6 (CH); 135.7 (C); 137.1 (C); 139.0 (C); 158.0 (C); 167.0 (CO); 167.2 (CO); 196.8 (CO). Найдено, m/z : 476.1726 [M+H]⁺. C₂₇H₂₆NO₇. Вычислено, m/z : 476.1704.

Диметилловый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-(4-бромбензил)-2-(4-метоксифенил)-5-фенилизоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3к). Выход 415 мг (75%), белый порошок, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1776, 1735 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.29 (3H, с, OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.43 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 5.46 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 6.82–6.89 (2H, м, H Ar); 7.29–7.37 (3H, м, H Ar); 7.47–7.55 (6H, м, H Ar); 7.58–7.63 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.4 (OCH₃); 52.9 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 62.8 (CH); 82.7 (C); 83.4 (CH); 113.4 (2CH); 123.4 (2CH); 127.4 (2CH); 128.8 (2CH); 129.2 (C, CH); 129.9 (2CH); 132.0 (2CH); 135.5 (C); 135.8 (C); 138.9 (C); 158.1 (C); 166.94 (CO); 167.2 (CO); 195.8 (CO). Найдено, *m/z*: 576.0634 [M+Na]⁺. C₂₇H₂₄BrNNaO₇. Вычислено, *m/z*: 576.0628.

Диметилловый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-бензил-2-(4-метоксифенил)-5-(*n*-толил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3l). Выход 410 мг (83%), белый порошок, т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1772, 1729 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 3.28 (3H, с, OCH₃); 3.52 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.42 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 5.54 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 6.81–6.88 (2H, м, H Ar); 7.13 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.36 (2H, т, *J* = 7.9, H Ar); 7.42 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.47–7.56 (3H, м, H Ar); 7.72–7.79 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 52.3 (OCH₃); 52.8 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 62.6 (CH); 82.8 (C); 83.4 (CH); 113.4 (2CH); 123.3 (2CH); 127.5 (2CH); 128.5 (2CH); 128.6 (2CH); 129.4 (2CH); 132.5 (C); 133.6 (CH); 137.2 (C); 139.0 (C); 139.1 (C); 158.0 (C); 167.1 (CO); 167.2 (CO); 196.9 (CO). Найдено, *m/z*: 490.1860 [M+H]⁺. C₂₈H₂₈NO₇. Вычислено, *m/z*: 490.1860.

Диметилловый эфир (4*RS*,5*RS*)-2-(4-метоксифенил)-5-(*n*-толил)-4-(4-хлорбензил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3m). Выход 392 мг (75%), белый порошок, т. пл. 121–123 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с, CH₃); 3.28 (3H, с, OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.40 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 5.47 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 6.79–6.89 (2H, м, H Ar); 7.14 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.30–7.35 (2H, м, H Ar); 7.37–7.45 (2H, м, H Ar); 7.47–7.55 (2H, м, H Ar); 7.65–7.74 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 52.4 (OCH₃); 52.9 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 62.7 (CH); 82.8 (C); 83.4 (CH); 113.4 (2CH); 123.4 (2CH); 127.4 (2CH); 129.0 (2CH); 129.5 (2CH); 129.9 (2CH); 132.3 (C); 135.5 (C); 139.0 (C); 139.1 (C); 140.3 (C); 158.0 (C); 167.0 (CO); 167.2 (CO); 195.7 (CO). Найдено, *m/z*: 524.1487 [M+H]⁺. C₂₈H₂₇ClNO₇. Вычислено, *m/z*: 524.1471.

Диметилловый эфир (4*RS*,5*RS*)-4-(4-метоксибензил)-5-фенил-2-(4-хлорфенил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3n). Выход 445 мг (87%), белый порошок, т. пл. 192–193 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770, 1736 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.33 (3H, с, OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 5.49 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 5.50 (1H, д, *J* = 9.0, CH); 6.79–6.85 (2H, м, H Ar); 7.24–7.29 (2H, м, H Ar); 7.31–7.37 (3H, м, H Ar); 7.46–7.54 (4H, м, H Ar); 7.70–7.77 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.5 (OCH₃); 52.8 (OCH₃); 55.5 (OCH₃); 62.7 (CH); 82.5 (C); 83.5 (CH); 113.9 (2CH);

122.2 (2CH); 127.4 (2CH); 128.3 (2CH); 128.8 (2CH); 129.2 (CH); 130.1 (C); 130.9 (C); 131.0 (2CH); 135.4 (C); 144.7 (C); 164.1 (CO); 166.9 (CO); 194.3 (CO). Найдено, *m/z*: 532.1128 [M+Na]⁺. C₂₇H₂₄ClNNaO₇. Вычислено, *m/z*: 532.1134.

Диметилловый эфир (4*RS*,5*RS*)-2-метил-4-(4-метилбензил)-5-(4-хлорфенил)изоксазолидин-3,3-дикарбоновой кислоты (3o). Выход 280 мг (65%), белый порошок, т. пл. 109–111 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770, 1738 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 2.97 (3H, с, CH₃); 3.58 (3H, с, OCH₃); 3.87 (3H, с, OCH₃); 5.12 (1H, д, *J* = 8.0, CH); 5.25 (1H, д, *J* = 8.0, CH); 7.14 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.27 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.36 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.56 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 (CH₃); 40.5 (CH₃); 52.5 (OCH₃); 52.9 (OCH₃); 63.1 (CH); 80.4 (C); 83.5 (CH); 128.8 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (2CH); 129.4 (2CH); 134.2 (C); 134.8 (C); 135.0 (C); 144.9 (C); 166.7 (CO); 167.8 (CO); 196.7 (CO). Найдено, *m/z*: 454.1030 [M+Na]⁺. C₂₂H₂₂ClNNaO₆. Вычислено, *m/z*: 454.1028.

Восстановление изоксазолидинов 3a,b,h,n,o Zn в AcOH (общая методика). К раствору 1.0 ммоль изоксазолидина 3a,b,h,n,o в 30 мл MeOH (или в 20 мл ТГФ) при охлаждении льдом добавляют 3 мл ледяной AcOH и 20.0 экв. (1.3 г) активированной цинковой пыли. Смесь интенсивно перемешивают при 66 °С в течение 4.5 ч или 25 ч (в случае соединения 3h для получения соединений 4c и 6), осадок отфильтровывают, фильтрат нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют, водный экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенный органический раствор сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент гексан–EtOAc). Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси гексан–Et₂O, 5:1.

В результате восстановления 166 мг (0.35 ммоль) изоксазолидина 3a получают 46 мг (29%) соединения 4a и 90 мг (57%) соединения 5a.

Метилловый эфир (3*RS*,4*RS*,5*RS*)-4-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-фенил-3-(фениламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (4a). Белый порошок, т. пл. 117–118 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1796, 1783 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.73 (1H, д, *J* = 8.9, 4-CH); 5.26 (1H, с, NH); 6.19 (1H, д, *J* = 8.9, 5-CH); 6.75–6.83 (3H, м, H Ar); 6.87 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.15 (2H, т, *J* = 7.8, H Ar); 7.30–7.46 (5H, м, H Ar); 7.71 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 53.5 (OCH₃); 55.6 (OCH₃); 58.2 (CH); 68.4 (C); 80.0 (CH); 114.2 (2CH); 115.5 (2CH); 119.8 (CH); 125.6 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (2CH); 129.1 (CH); 129.3 (C); 130.8 (2CH); 136.6 (C); 143.1 (C); 164.9 (C); 167.8 (CO); 169.1 (CO); 192.8 (CO). Найдено, *m/z*: 468.1426 [M+Na]⁺. C₂₆H₂₃NNaO₆. Вычислено, *m/z*: 468.1418.

Метилловый эфир (3*RS*,4*SR*,5*SR*)-4-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-фенил-3-(фениламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (5a). Белый порошок, т. пл. 160–162 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1786 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.94

(3H, с, OCH₃); 4.91 (1H, д, $J = 9.9$, 4-CH); 4.99 (1H, с, NH); 6.32 (1H, д, $J = 9.9$, 5-CH); 6.64–6.76 (4H, м, H Ar); 6.87–6.96 (1H, м, H Ar); 7.27–7.41 (5H, м, H Ar); 7.42–7.51 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.7 (OCH₃); 54.2 (OCH₃); 55.6 (CH); 71.0 (C); 79.4 (CH); 113.9 (2CH); 115.3 (2CH); 120.0 (CH); 125.6 (2CH); 129.0 (C, CH); 129.1 (2CH); 129.9 (2CH); 131.3 (2CH); 137.1 (C); 141.3 (C); 164.6 (C); 166.8 (CO); 169.7 (CO); 193.2 (CO). Найдено, m/z : 468.1430 [M+Na]⁺. C₂₆H₂₃NNaO₆. Вычислено, m/z : 468.1418.

В результате восстановления 110 мг (0.20 ммоль) изоксазолидина **3b** получают 40 мг (39%) соединения **4b** и 18 мг (18%) соединения **5b**.

Метилловый эфир (3RS,4RS,5RS)-4-(4-бромбензил)-2-оксо-5-(*n*-толил)-3-(фениламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (4b). Белый порошок, т. пл. 145–147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1795, 1728 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, CH₃); 3.66 (3H, с, OCH₃); 4.81 (1H, д, $J = 8.6$, 4-CH); 5.07 (1H, с, NH); 6.21 (1H, д, $J = 8.6$, 5-CH); 6.72–6.79 (3H, м, H Ar); 7.14–7.23 (4H, м, H Ar); 7.31–7.35 (2H, м, H Ar); 7.41–7.47 (2H, м, H Ar); 7.70–7.74 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 53.6 (OCH₃); 58.6 (CH); 68.5 (C); 80.0 (CH); 115.7 (2CH); 120.1 (CH); 125.6 (2CH); 128.2 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (2CH); 129.7 (2CH); 133.7 (C); 134.5 (C); 136.4 (C); 139.2 (C); 143.0 (C); 168.0 (CO); 169.0 (CO); 194.8 (CO).

Метилловый эфир (3RS,4SR,5SR)-4-(4-бромбензил)-2-оксо-5-(*n*-толил)-3-(фениламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (5b). Светло-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 4.90–5.03 (2H, м, NH, 4-CH); 6.31 (1H, д, $J = 10.0$, 5-CH); 6.66–6.73 (3H, м, H Ar); 6.78–6.82 (1H, м, H Ar); 7.18–7.27 (5H, м, H Ar); 7.29–7.40 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 53.3 (OCH₃); 60.5 (CH); 71.0 (C); 79.3 (CH); 115.4 (2CH); 120.1 (CH); 125.7 (2CH); 128.6 (2CH); 128.8 (2CH); 129.7 (2CH); 129.8 (2CH); 133.9 (2C); 134.3 (C); 136.0 (C); 141.2 (C); 166.8 (CO); 169.6 (CO); 195.4 (CO). Найдено, m/z : 530.0566 [M+Na]⁺. C₂₆H₂₂BrNNaO₅. Вычислено, m/z : 530.0574.

В результате восстановления 116 мг (0.23 ммоль) изоксазолидина **3h** получают 30 мг (27%) соединения **4c** и 42 мг (38%) соединения **5c**.

Метилловый эфир (3RS,4RS,5RS)-4-(4-метилбензил)-5-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-(*n*-толиламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (4c). Белый порошок, т. пл. 162–164 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1768, 1727 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 4.76 (1H, д, $J = 9.0$, 4-CH); 4.98 (1H, с, NH); 6.17 (1H, д, $J = 9.0$, 5-CH); 6.70 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.88 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 6.96 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.21 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.34 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.5 (CH₃); 21.7 (CH₃); 53.6 (OCH₃); 55.3 (OCH₃); 58.7 (CH); 69.0 (C); 80.1 (CH); 114.4 (2CH); 116.2 (2CH); 127.3 (2CH); 128.4 (2CH); 128.5 (C); 129.5 (4CH); 129.7 (C); 134.0 (C); 140.6 (C); 145.8 (C); 160.2 (C); 168.1 (CO);

169.3 (CO); 194.1 (CO). Найдено, m/z : 496.1735 [M+Na]⁺. C₂₈H₂₇NNaO₆. Вычислено, m/z : 496.1731.

Метилловый эфир (3RS,4SR,5SR)-4-(4-метилбензил)-5-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-(*n*-толиламино)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (5c). Белый порошок, т. пл. 156–157 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1792, 1733 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 4.88 (1H, с, NH); 4.95 (1H, д, $J = 9.9$, 4-CH); 6.27 (1H, д, $J = 9.9$, 5-CH); 6.60 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.89 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.08 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.12 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.32–7.42 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.5 (CH₃); 21.7 (CH₃); 53.9 (OCH₃); 54.1 (OCH₃); 55.3 (CH); 71.2 (C); 79.3 (CH); 114.4 (2CH); 115.6 (2CH); 127.4 (2CH); 128.9 (C); 129.0 (2CH); 129.3 (C); 129.4 (2CH); 130.3 (2CH); 133.6 (C); 138.9 (C); 145.5 (C); 160.2 (C); 166.8 (CO); 169.9 (CO); 194.9 (CO). Найдено, m/z : 474.1931 [M+H]⁺. C₂₈H₂₈NO₆. Вычислено, m/z : 474.1911.

В результате восстановления 153 мг (0.30 ммоль) изоксазолидина **3n** получают 49 мг (34%) соединения **4d** и 52 мг (36%) соединения **5d**.

Метилловый эфир (3RS,4RS,5RS)-4-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-фенил-3-[(4-хлорфенил)амино]тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (4d). Белый порошок, т. пл. 76–78 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1784, 1756 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.73 (1H, д, $J = 9.0$, 4-CH); 5.36 (1H, с, NH); 6.14 (1H, д, $J = 9.0$, 5-CH); 6.75 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 6.87 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 7.10 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.30–7.40 (5H, м, H Ar); 7.70 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.8 (OCH₃); 54.4 (OCH₃); 55.6 (CH); 70.8 (C); 79.4 (CH); 114.3 (2CH); 116.7 (2CH); 124.7 (C); 125.5 (2CH); 128.8 (2CH); 129.0 (2CH); 129.2 (C); 129.3 (CH); 130.9 (2CH); 136.3 (C); 141.9 (C); 164.7 (C); 166.6 (CO); 169.3 (CO); 192.9 (CO). Найдено, m/z : 586.0121 [M+Ag]⁺. C₂₆H₂₂AgClNO₆. Вычислено, m/z : 586.0181.

Метилловый эфир (3RS,4SR,5SR)-4-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-фенил-3-[(4-хлорфенил)амино]тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (5d). Белый порошок, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1792, 1752 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃); 4.82 (1H, д, $J = 9.9$, 4-CH); 5.02 (1H, с, NH); 6.31 (1H, д, $J = 9.9$, 5-CH); 6.60 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 6.75 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.26 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.35–7.45 (5H, м, H Ar); 7.48 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.8 (CH₃); 54.4 (CH₃); 55.6 (CH); 70.9 (C); 79.4 (CH); 113.9 (CH); 114.0 (CH); 116.2 (CH); 124.9 (C); 125.4 (2CH); 127.6 (CH); 128.1 (CH); 129.1 (2CH); 129.8 (2CH); 130.7 (CH); 131.3 (CH); 136.9 (2C); 140.0 (2C); 164.7 (C); 166.6 (CO); 169.4 (CO); 192.9 (CO). Найдено, m/z : 480.1207 [M+H]⁺. C₂₆H₂₃ClNO₆. Вычислено, m/z : 480.1208.

3-(4-Метоксифенил)-1-(*n*-толил)пропан-1-он (6). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 2.98–3.04 (2H, м, CH₂); 3.21–3.27 (2H, м, CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 6.85 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.17 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.25 (2H, д, $J = 7.9$, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 7.9$, H Ar). Полученные данные совпадают с литературными.¹²

Восстановление изоксазолидинов 3e,f,i-m NaBH₄ (общая методика). К раствору 0.5 ммоль исходного изоксазолидина **3e,f,i-m** в 15 мл смеси CH₂Cl₂-MeOH, 1:2 при 40 °С и интенсивном перемешивании добавляют 1.0 ммоль NaBH₄. Реакцию проводят при нагревании до исчезновения исходного изоксазолидина (контроль методом ТСХ). После окончания реакции к реакционной смеси добавляют H₂O, органический слой отделяют, водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент гексан-EtOAc). Полученный продукт перекристаллизовывают из EtOH.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-1-(4-метокси-фенил)-6-оксо-3,4-дифенилдигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7a) получают из 119 мг (0.25 ммоль) изоксазолидина **3j**. Выход 58 мг (52%), светло-желтый порошок, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1797, 1733 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.86 (1H, д, д, *J* = 6.2, *J* = 3.5, 3a-CH); 5.38 (1H, д, *J* = 6.2, CH); 5.66 (1H, д, *J* = 3.5, CH); 6.85–6.95 (2H, м, H Ar); 7.19–7.26 (2H, м, H Ar); 7.32–7.50 (8H, м, H Ar); 7.50–7.60 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.0 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 67.3 (CH); 78.4 (C); 81.5 (CH); 84.3 (CH); 113.8 (2CH); 119.5 (2CH); 125.0 (2CH); 126.8 (2CH); 128.9 (CH); 129.0 (2CH); 129.1 (2CH); 129.2 (CH); 135.8 (C); 138.3 (C); 139.2 (C); 156.6 (C); 166.9 (CO); 169.4 (CO). Найдено, *m/z*: 468.1427 [M+Na]⁺. C₂₆H₂₃NNaO₆. Вычислено, *m/z*: 468.1418.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-4-(4-бром-фенил)-1-(4-метоксифенил)-6-оксо-3-фенилдигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7b) получают из 277 мг (0.50 ммоль) изоксазолидина **3k**. Выход 104 мг (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 162–164 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1777, 1764 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.52 (3H, с, OCH₃); 3.76 (1H, д, д, *J* = 6.3, *J* = 3.5, 3a-CH); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.33 (1H, д, *J* = 6.3, CH); 5.58 (1H, д, *J* = 3.5, CH); 6.83–6.92 (2H, м, H Ar); 7.03–7.11 (2H, м, H Ar); 7.37–7.46 (5H, м, H Ar); 7.46–7.54 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.1 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 67.3 (CH); 78.2 (C); 80.7 (CH); 84.3 (CH); 113.9 (2CH); 119.5 (2CH); 123.0 (C); 126.6 (2CH); 126.7 (2CH); 129.1 (2CH); 129.3 (CH); 132.3 (2CH); 135.6 (C); 137.4 (C); 139.11 (C); 156.7 (C); 166.8 (CO); 169.2 (CO).

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-1-(4-метокси-фенил)-6-оксо-3-(*n*-толил)-4-фенилдигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7c) получают из 244 мг (0.50 ммоль) изоксазолидина **3l**. Выход 73 мг (32%), светло-желтый порошок, т. пл. 130–131 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1792, 1747 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.51 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.82 (1H, д, д, *J* = 6.5, *J* = 3.4, 3a-CH); 5.31 (1H, д, *J* = 6.5, CH); 5.61 (1H, д, *J* = 3.4, CH); 6.81–6.94 (2H, м, H Ar); 7.17–7.25 (4H, м, H Ar); 7.31–7.38 (3H, м, H Ar); 7.38–7.47 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.3 (CH₃); 53.0 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 67.2 (CH); 78.4 (C); 81.3 (CH); 84.1 (CH); 113.8

(2CH); 119.4 (2CH); 125.0 (2CH); 126.9 (2CH); 128.8 (CH); 129.1 (2CH); 129.7 (2CH); 132.5 (C); 138.3 (C); 139.2 (C); 139.3 (C); 156.5 (C); 166.9 (CO); 169.5 (CO). Найдено, *m/z*: 482.1583 [M+Na]⁺. C₂₇H₂₅NNaO₆. Вычислено, *m/z*: 482.1574.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-1-(4-метокси-фенил)-6-оксо-3-(*n*-толил)-4-(4-хлорфенил)дигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7d) получают из 131 мг (0.25 ммоль) изоксазолидина **3m**. Выход 64 мг (52%), светло-желтый порошок, т. пл. 166–167 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1782, 1764 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.52 (3H, с, OCH₃); 3.74 (1H, д, д, *J* = 6.6, *J* = 3.4, 3a-CH); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.29 (1H, д, *J* = 6.5, CH); 5.58 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 6.80–6.90 (2H, м, H Ar); 7.08–7.15 (2H, м, H Ar); 7.23 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.29–7.36 (2H, м, H Ar); 7.35–7.44 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.3 (CH₃); 53.1 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 67.2 (CH); 78.3 (C); 80.5 (CH); 84.4 (CH); 113.8 (2CH); 119.3 (2CH); 126.3 (2CH); 126.8 (2CH); 129.3 (2CH); 129.8 (2CH); 132.3 (C); 134.8 (C); 136.9 (C); 139.2 (C); 139.4 (C); 156.6 (C); 166.9 (CO); 169.3 (CO). Найдено, *m/z*: 516.1164 [M+Na]⁺. C₂₇H₂₄ClNNaO₆. Вычислено, *m/z*: 516.1184.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-4-(4-бром-фенил)-6-оксо-1-(*n*-толил)-3-фенилдигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7e) получают из 268 мг (0.50 ммоль) изоксазолидина **3e**. Выход 85 мг (33%), желтый порошок, т. пл. 184–185 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1767 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 3.52 (3H, с, OCH₃); 3.72 (1H, д, д, *J* = 6.6, *J* = 3.4, 3a-CH); 5.33 (1H, д, *J* = 6.6, CH); 5.58 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 7.00–7.19 (4H, м, H Ar); 7.34 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.38–7.58 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.8 (CH₃); 53.1 (OCH₃); 67.6 (CH); 78.1 (C); 80.5 (CH); 84.2 (CH); 117.0 (2CH); 123.0 (C); 126.6 (2CH); 126.8 (2CH); 129.1 (2CH); 129.2 (2CH); 129.4 (CH); 132.3 (2CH); 133.4 (C); 135.4 (C); 137.3 (C); 143.5 (C); 166.9 (CO); 169.1 (CO). Найдено, *m/z*: 530.0577 [M+Na]⁺. C₂₆H₂₂BrNNaO₅. Вычислено, *m/z*: 530.0574.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-6-оксо-1,3-бис(*n*-толил)-4-фенилдигидро-1H,3H-фууро[3,4-с]-изоксазол-6a(6H)-карбоновой кислоты (7f) получают из 236 мг (0.50 ммоль) изоксазолидина **3f**. Выход 69 мг (31%), желтый порошок, т. пл. 141–143 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1736 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, CH₃); 2.41 (3H, с, CH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.80 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 3.2, 3a-CH); 5.34 (1H, *J* = 6.8, CH); 5.64 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 7.14 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.18–7.29 (4H, м, H Ar); 7.31–7.40 (5H, м, H Ar); 7.42 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.8 (CH₃); 21.3 (CH₃); 52.9 (OCH₃); 67.5 (CH); 78.3 (C); 81.1 (CH); 84.3 (CH); 116.9 (2CH); 125.0 (2CH); 126.9 (2CH); 128.8 (CH); 129.1 (2CH); 129.2 (2CH); 129.7 (2CH); 132.3 (C); 133.2 (C); 138.3 (C); 139.3 (C); 143.7 (C); 167.1 (CO); 169.5 (CO). Найдено, *m/z*: 444.1807 [M+H]⁺. C₂₇H₂₆NO₅. Вычислено, *m/z*: 444.1805.

Метилловый эфир (3RS,3aSR,4SR,6aSR)-4-(4-бром-фенил)-3-(4-метоксифенил)-6-оксо-1-(*n*-толил)дигидро-

1H,3H-фуоро[3,4-с]изоксазол-6а(6H)-карбоновой кислоты (7g) получают из 142 мг (0.28 ммоль) изоксазолидина **3g**. Выход 40 мг (27%), светло-желтый порошок, т. пл. 132–134 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1792, 1747 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 3.51 (3H, с, OCH_3); 3.68 (1H, д, $J = 7.0$, $J = 3.1$, 3а-CH); 3.84 (3H, с, OCH_3); 5.27 (1H, д, $J = 7.0$, CH); 5.54 (1H, д, $J = 3.1$, CH); 6.93–6.98 (2H, м, H Ar); 7.01–7.06 (2H, м, H Ar); 7.11 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.29–7.36 (2H, м, H Ar); 7.40–7.50 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH_3); 53.0 (OCH_3); 55.4 (OCH_3); 67.4 (CH); 78.2 (C); 80.2 (CH); 84.2 (CH); 114.5 (2CH); 116.8 (2CH); 122.9 (C); 126.5 (2CH); 126.8 (C); 128.5 (2CH); 129.2 (2CH); 132.2 (C); 133.3 (2CH); 137.4 (C); 143.6 (C); 160.5 (C); 167.0 (CO); 169.3 (CO). Найдено, m/z : 560.0691 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_6$. Вычислено, m/z : 560.0679.

Рентгеноструктурный анализ соединений 4с и 7е проведен на дифрактометре Xcalibur. Монокристаллы получены кристаллизацией из смеси CH_2Cl_2 –EtOH. Полные кристаллографические данные для соединений **4с** и **7е** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1547675 и 1534240 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета "Магнитно-резонансные методы исследования", "Методы анализа состава вещества", "Ресурсный образовательный центр по направлению химия", "Рентгенодифракционные методы исследования".

Список литературы

- (a) Loh, B.; Vozzolo, L.; Mok, B. J.; Lee, C. C.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S.; Fassati, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 461. (b) Lynch, C. L.; A. L. Gentry, A. L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Siciliano, S. J.; Cascieri, M. A.; Doss, G.; Carella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Schleif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 677. (c) Sirotkina, E. V.; Efremova, M. M.; Novikov, A. S.; Zarubaev, V. V.; Orshanskaya, I. R.; Starova, G. L.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3025. (d) Dmitriev, V. A.; Efremova, M. M.; Novikov, A. S.; Zarubaev, V. V.; Slita, A. V.; Galochkina, A. V.; Starova, G. L.; Ivanov, A. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2327. (e) Grabkowska-Druzyc, M.; Andrei, G.; Schols, D.; Snoeck, R.; Piotrowska, D. G. *Molecules* **2018**, *23*, 1889. (f) Piotrowska, D. G.; Andrei, G.; Schols, D.; Snoeck, R.; Łysakowska, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 84.
- (a) Nora, G. P.; Miller, M. J.; Möllmann, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3966. (b) Yamaguchi, M.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1187. (c) Sadashiva, M. P.; Mallesha, H.; Hitesh, N. A.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6389.
- (a) Bortolini, O.; De Nino, A.; Eliseo, T.; Gavioli, R.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sforza, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6970. (b) Romeo, R.; Giofrè, S. V.; Carnovale, C.; Campisi, A.; Parenti, R.; Bandini, L.; Chiacchio, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7929. (c) Rescifina, A.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Piperno, A.; Romeo, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 129. (d) Rescifina, A.; Varrica, M. G.; Carnovale, C.; Romeo, G.; Chiacchio, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 163.
- Berthet, M.; Cheviet, T.; Dujardin, G.; Parrot, I.; Martinez, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 15235.
- (a) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles And Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley, 2002, vol. 59. (b) Anderson, L. L. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 9. (c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- (a) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767. (b) Singh, G.; Singh, G.; Bhatti, R.; Gupta, V.; Mahajan, A.; Singh, P.; Ishar, M. P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 210. (c) Shibue, T.; Hirai, T.; Okamoto, I.; Morita, N.; Masu, H.; Azumaya, I.; Tamura, O. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 11678. (d) Evans, D. A.; Song, H.-J.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351. (e) Romeo, G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Chiacchio, U. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 59.
- (a) Tomioka, Y.; Nagahiro, C.; Nomura, Y.; Maruoka, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 121. (b) Efremova, M. M.; Kostikov, R. R.; Larina, A. G.; Molchanov, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 246. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 251.] (c) Molchanov, A. P.; Sirotkina, E. V.; Efremova, M. M.; Kostikov, R. R.; Ivanov, A. V.; Shcherbakova, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 640. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 660.] (d) Malinina, J.; Tran, T. Q.; Stepanov, A. V.; Gurzhiy, V. V.; Starova, G. L.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3663. (e) Efremova, M. M.; Novikov, A. S.; Kostikov, R. R.; Panikorovsky, T. L.; Ivanov, A. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 174. (f) Tran, T. Q.; Diev, V. V.; Starova, G. L.; Gurzhiy, V. V.; Molchanov, A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2054. (g) Teterina, P. S.; Efremova, M. M.; Sirotkina, E. V.; Novikov, A. S.; Khoroshilova, O. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151063.
- Molchanov, A. P.; Tran, T. Q.; Kostikov, R. R. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 871. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 868.]
- (a) Tran T. Q.; Diev V. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2391. (b) Molchanov, A. P.; Tran, T. Q.; Stepanov, A. V.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 404. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 424.] (c) Aschwanden, P.; Kværnø, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741. (d) Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3166. (e) Cordero, F. M.; Khairnar, B. B.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7122. (f) Teterina, P. S.; Efremova, M. M.; Sirotkina, E. V.; Novikov, A. S.; Khoroshilova, O. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151063.
- Tomioka, Y.; Nagahiro, C.; Nomura, Y.; Maruoka, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 121.
- Костиков, Р. Р.; Кузнецов, М. А.; Новиков, М. С.; Соколов, В. В.; Хлебников, А. Ф. *Практикум по органическому синтезу*; СПбГУ, 2009, с. 450.
- Martinez, R.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988.