

УДК 547.822.7

1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксибензонитрилоксида к α,β -ненасыщенным сложным эфирам ряда α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы

Н. А. ЕРМОЛАЕВА, И. П. ЦЫПЫШЕВА, С. Л. ХУРСАН, А. Н. ЛОБОВ, И. П. БАЙКОВА, Л. В. СПИРИХИН, М. С. ЮНУСОВ

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
проспект Октября, 71, Уфа 450054 (Россия)

E-mail: tsipisheva@anrb.ru

(Поступила 15.04.10)

Аннотация

Изучены регио- и диастереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-метоксибензонитрилоксида к α,β -ненасыщенным сложным эфирам ряда α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы в зависимости от геометрии двойной связи и способа генерации нитрилоксида.

Ключевые слова: 1,3-диполярное циклоприсоединение, нитрилоксиды, α,β -ненасыщенные сложные эфиры, региоселективность, асимметрическая индукция, диастереоселективность

ВВЕДЕНИЕ

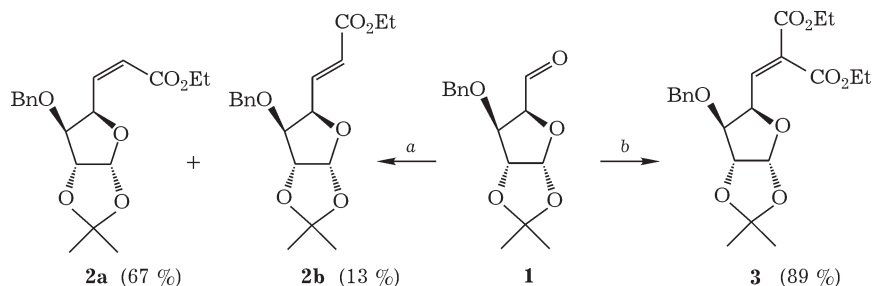
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам представляет собой простой и удобный путь синтеза 4,5-дигидроизоксазолов [1–3] – синтетических предшественников большого числа биологически активных веществ [4, 5], в том числе гликозилированных 1,3-аминоспиртов, обладающих высокой противотуберкулезной активностью по отношению к штаммам *M. Tuberculosis* H37Rv и *M. Tuberculosis* H37Ra [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью разработки эффективного метода синтеза оптически активных 1,3-амино-

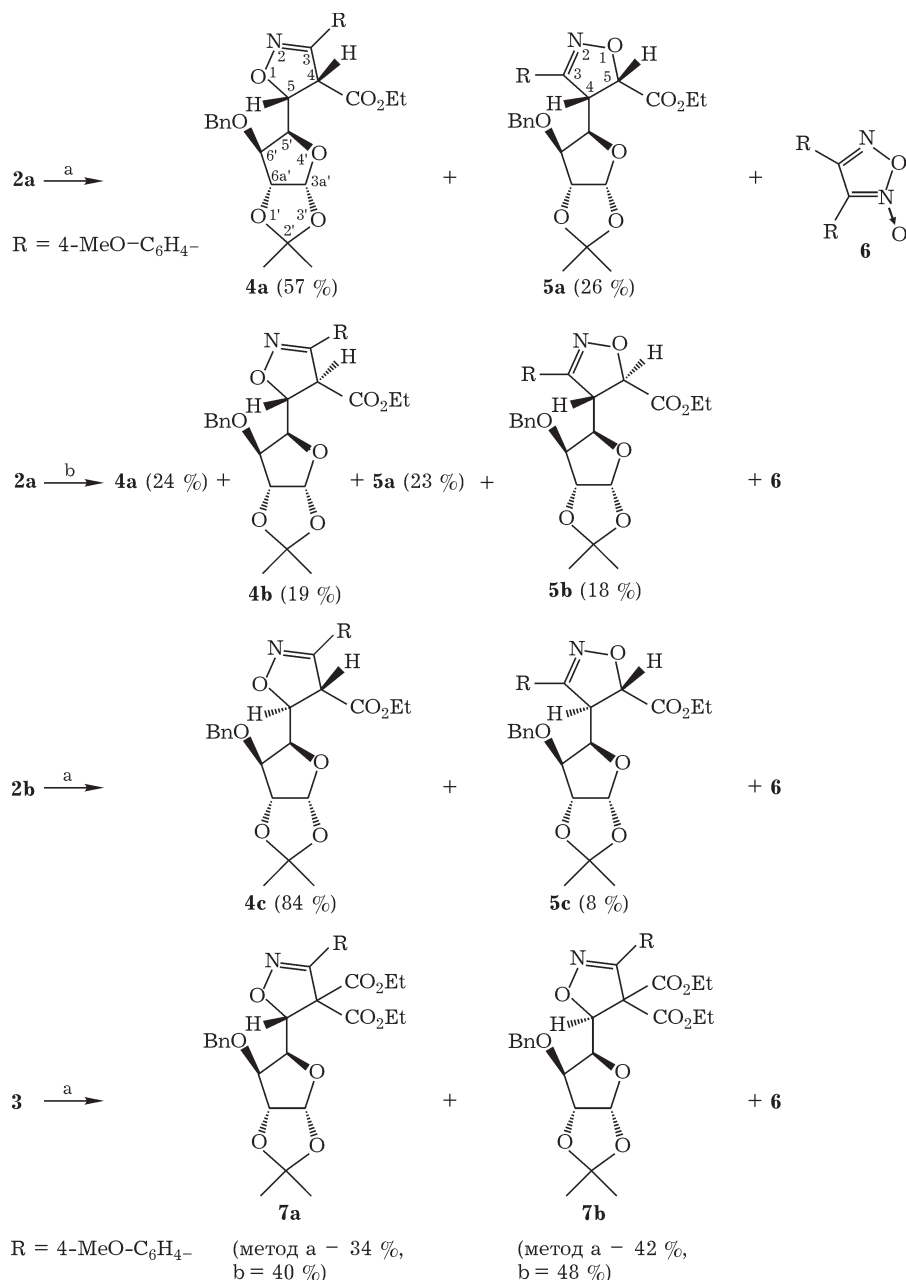
спиртов, структурных аналогов известных противотуберкулезных агентов [7], протестированы регио- и диастереоселективность двух вариантов нитрилоксидного подхода к получению соответствующих 4,5-дигидроизоксазолов из α,β -ненасыщенных сложных эфиров ряда α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы в условиях моделирования геометрии двойной связи и степени ее замещенности.

Исходные Z-эфир **2a** и E-эфир **2b** получены реакцией 3-O-бензил-1,2-O-изопропилиден- α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы **1** [8] с карбэтоксиметилидентрифенилфосфораном и разделены методом колоночной хроматографии на SiO₂. Синтез малоната **3** осуществлен в условиях реакции Кневенагеля в модификации Лехнера [9] (схема 1).



Реагенты и условия: а. Ph₃PCHCOOEt, ТГФ; б. CH(CO₂Et)₂, Py, TiCl₄, ТГФ.

Схема 1.



Реагенты и условия: *a.* MeO-C₆H₄-CHNOH, хлорамин Б, ТЭА, EtOH; *b.* MeO-C₆H₄-CHNOH, водный раствор 0.8 М NaOCl, ультразвуковое диспергирование, CH₂Cl₂, 5 °С.

Схема 2.

Ранее было установлено [10], что способ генерации нитрилоксида может оказывать значительное влияние на общий выход продуктов реакции, поэтому 4-метоксибензонитрилоксид генерировали *in situ* из смеси син- и анти-оксима анисового альдегида двумя способами: действием хлорамина Б в этаноле (метод *a*) [11] и водным раствором 0.8 М NaOCl

в CH₂Cl₂ при 5 °С в условиях ультразвуковой обработки реакционной массы (метод *b*) [12]. На схеме 2 представлены результаты 1,3-дипольного циклоприсоединения 4-метоксибензонитрилоксида к эфирам **2a,b** и **3**.

Сравнение методов генерации нитрилоксида показало, что для *Z*-эфира **2a** региоселективность 1,3-дипольного циклоприсоеди-

нения невысокая: в случае метода *a* соотношение региоизомеров **4a** : **5a** составляет 3 : 2, а в случае метода *b* – 1 : 1. Если в условиях первого метода образование продуктов **4a** и **5a** происходит диастереоспецифично, то в случае метода *b* имеет место образование диастереомерных пар каждого из региоизомеров. Этот факт, скорее всего, обусловлен эпимеризацией асимметрических центров C^4 (для **4a**) и C^5 (для **5a**) за счет енолизации карбэтоксигруппы в условиях проведения реакции (pH 11).

Взаимодействие 4-метоксибензонитрилоксида с E-эфиром **2b** проводили только по методу *a* во избежание указанных побочных эффектов. Изменение геометрии двойной связи привело к резкому возрастанию региоселективности – соотношение 4,5-дигидроизоксазолов **4c** : **5c** составило 11 : 1. Необходимо отметить диастереоспецифичное образование соединений **4c** и **5c** (как и в случае с Z-эфиром **2a**).

Введение в молекулу сопряженного сложного эфира дополнительной карбэтоксигруппы (малонат **3**) приводит к тому, что 1,3-диполярное циклоприсоединение становится региоспецифичным при низкой диастереоселективности: соотношение продуктов **7a** : **7b** в каждом из случаев (методы *a* и *b*) составляет 1.2 : 1.

Для доказательства строения соединений **4a–c**, **5a–c**, **7a,b** и конфигурации новых асимметрических центров C^4 и C^5 использовались методы спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C и квантово-химические расчеты.

В качестве спектроскопических критериев установления стерео- и региоизомерии дигидроизоксазольного кольца в диастереомерных продуктах *син*- и *анти*-присоединения использованы значения химических сдвигов, констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{HH}$, $^1-^3J_{CH}$, а также качественная оценка значений ЯЭО для всего ряда производных.

С помощью теоретических расчетов определены геометрические параметры диастереомерных дигидроизоксазолов **4a–c** и **5a–c**. Оптимизацию геометрических параметров исследуемых соединений проводили с помощью методов, учитывающих электронные корреляции: в приближении RB3LYP/6-311G(d, p). Сравнение экспериментальных и теоретических (метод CSGT в приближении MPW1PW91/6-311+G(2d, p)) значений δ_H и δ_C свидетельствует об их практически полном совпадении:

коэффициент корреляции 0.994–0.998. Обобщение результатов теоретических расчетов указывает на то, что конформационное состояние дигидроизоксазольного цикла приближается к плоскому (рис. 1), что согласуется с литературными данными [13].

Таким образом, диапазон вицинальных спин-спиновых констант между протонами H^4 и H^5 характеристичен и может служить критерием *цис/транс*-расположения H^4 и H^5 .

Ориентация протонов в положении 5 (для **4a–c**, **7a,b**) и положении 4 (для **5a–c**) определена путем сравнения величин соответствующих КССВ $J_{5-5'}$ и $J_{4-5'}$ с литературными данными [14]. На основании расчетных данных о пространственном строении 4,5-дигидроизоксазольного цикла и величин КССВ $J_{5-5'}$ и $J_{4-5'}$, равных 9.8 Гц, дигидроизоксазолы **4a** и

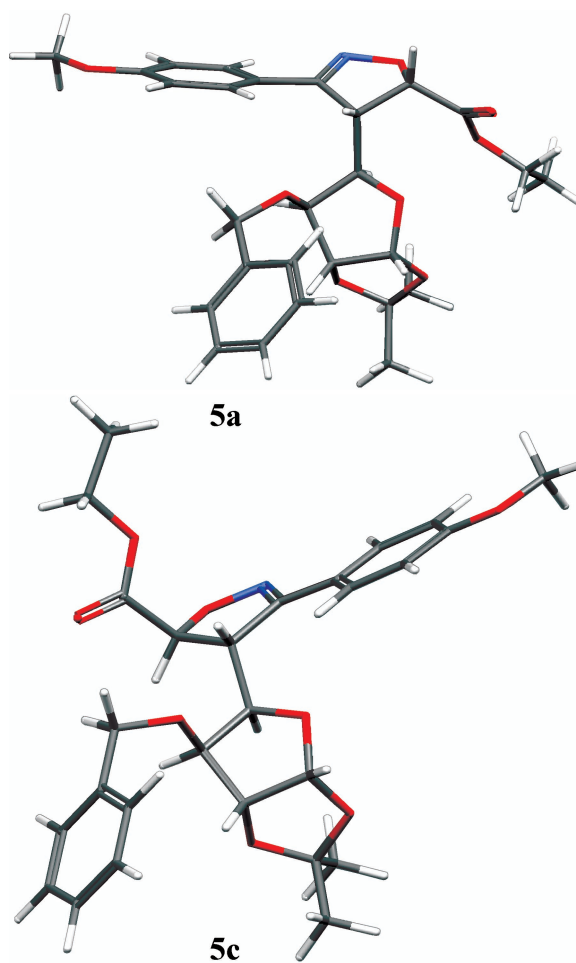


Рис. 1. Пространственная структура соединений **5a** и **5c** в соответствии с квантово-химическими расчетами в приближении RB3LYP/6-311G(d, p).

5a отнесены к продуктам *син*-присоединения (реализуется конформационное состояние с диэдральными углами между вицинальными протонами H⁴ и H⁵, близкими к нулю), а дигидроизооксазолы **4b,c** и **5b,c** – к продуктам *анти*-присоединения (КССВ 4.8–6.9 Гц).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ = 589 нм) при 20 °С в хлороформе. Ультразвуковую обработку реакционной массы осуществляли ультразвуковым диспергатором УЗДН-2Т (44 кГц, 400 Вт) с погружным излучателем с конической насадкой. Индивидуальность и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Сорбфил” ПТСХ-АФ-В, колоночную хроматографию проводили на силикагеле (50–100 меш) (ЗАО “Сорбполимер”). Альдегид **1** получали по методике, описанной в работе [15], смесь *син*- и *анти*-оксима анисового альдегида – согласно данным [16]. Физико-химические константы 3,4-бис(4-метоксифенил)фуросана **6** соответствовали литературным данным [17].

Этиловый эфир Z-(3a'R,5'R,6'S,6a'R)-3-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-d][1',3']диоксол-5'-ил]-2-пропеновой кислоты (2a) и этиловый эфир E-(3a'R,5'R,6'S,6a'R)-3-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-d][1',3']диоксол-5'-ил]-2-пропеновой кислоты (2b). К раствору 2.30 г (8.30 ммоль) альдегида **1** в 20 мл ТГФ добавили 2.90 г (8.30 ммоль) карбэтоксиметилентрифенилфосфорана и перемешивали при 20 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу концентрировали, остаток хроматографировали на SiO₂ (гексан : этилацетат = 20 : 1). Выделили 1.94 г Z-изомера **2a** и 0.38 г E-изомера **2b** с общим выходом 80 %.

Соединение **2a**: найдено, %: С 65.66, Н 6.87. C₁₉H₂₄O₆. Вычислено, %: С 65.50, Н 6.94. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.23 т (3H, CH₃, ³J = 7.1), 1.3 с (3H, CH₃), 1.5 с (3H, CH₃), 4.08 к (2H, CH₂, ³J = 7.1), 4.27 дд (1H, C^{6'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.2), 4.43 д (1H, CH₂, ²J =

12.0), 4.58 д (1H, CH₂, ²J = 12.0), 4.62 дд (1H, C^{6a'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.5), 5.61 дд (1H, C⁵H, ³J = 6.7, ³J = 3.2), 5.9 д (1H, C²H, ³J = 11.7), 6.0 д (1H, C^{3a'}H, ³J = 3.5), 6.38 дд (1H, C³H, ³J = 6.7, ³J = 11.7), 7.18–7.38 м (5H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.04 (CH₃), 26.26 (CH₃), 26.74 (CH₃), 60.20 (CH₂), 71.35 (CH₂), 78.02 (C⁵H), 82.93 (C^{6'}H), 83.60 (C^{6a'}H), 105.01 (C^{3a'}H), 111.57 (C^{2'}), 121.00 (C²H), 127.60 (2CH, Ar), 127.70 (CH, Ar), 128.22 (2CH, Ar), 137.35 (C, Ar), 145.13 (C³H), 165.31 (C¹OOC₂H₅).

Соединение **2b**: найдено, %: С 65.71, Н 6.99. C₁₉H₂₄O₆. Вычислено, %: С 65.50, Н 6.94. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.30 т (3H, CH₃, ³J = 7.3), 1.33 с (3H, CH₃), 1.50 с (3H, CH₃), 3.96 дд (1H_e, C^{6'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.2), 4.22 к (2H, CH₂, ³J = 7.3), 4.50 д (1H, CH₂, ²J = 12.0), 4.63 д (1H, CH₂, ²J = 12.0), 4.65 дд (1H_a, C^{6a'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.1), 4.80 дд (1H, C⁵H, ³J = 5.0, ³J = 3.2), 6.0 д (1H_e, C^{3a'}H, ³J = 3.1), 6.16 д (1H, C²H, ³J = 15.7), 6.97 дд (1H, C³H, ³J = 5.0, ³J = 15.7), 7.2–7.4 м (5H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.21 (CH₃), 26.21 (CH₃), 26.81 (CH₃), 60.44 (CH₂), 72.25 (CH₂), 79.49 (C⁵H), 82.82 (C^{6'}H), 82.95 (C^{6a'}H), 105.03 (C^{3a'}H), 111.93 (C^{2'}), 123.32 (C²H), 127.79 (2CH, Ar), 128.05 (CH, Ar), 128.52 (2CH, Ar), 137.12 (C, Ar), 141.41 (C³H), 166.01 (C¹OOC₂H₅).

Диэтиловый эфир (3a'R,5'R,6'S,6a'R)-2-[[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-d][1',3']диоксол-5'-ил]метилен}малоновой кислоты (3). К 100 мл ТГФ в атмосфере аргона при температуре –5 °С и энергичном перемешивании добавили 4.43 мл TiCl₄ в 10 мл CCl₄. Не допуская повышения температуры более 0 °С, внесли раствор 5.56 г (0.02 моль) альдегида **1** и 3.05 мл (0.02 моль) малонового эфира в 45 мл ТГФ и перемешивали еще 15 мин. Затем добавили раствор 6.49 мл пиридина в 20 мл ТГФ. Реакционную массу перемешивали еще в течение 48 ч при 20 °С, затем разбавили 50 мл H₂O и экстрагировали Et₂O (3×50 мл). Органические слои объединили, промыли насыщенным раствором NaCl (3×50 мл), сушили MgSO₄. Концентрировали, остаток хроматографировали на SiO₂ (гексан : этилацетат = 5 : 1), получили 7.48 г продукта **3** с выходом 89 %.

Соединение **3**: найдено, %: С 62.70, Н 6.93. C₁₉H₂₈O₉. Вычислено, %: С 62.85, Н 6.71. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.25 т (6H, 2CH₃, ³J = 7.0), 1.30 с (3H, CH₃), 1.40 с

(3H, CH₃), 4.20 кв (4H, 2CH₂, ³J = 7.0), 4.25 дд (1H, C^{6'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.3), 4.45 д (1H, CH₂, ²J = 11.9), 4.58 д (1H, CH₂, ²J = 11.9), 4.6 дд (1H, C^{6a'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.4), 5.05 дд (1H, C⁵H, ³J = 7.0, ³J = 3.3), 5.95 д (1H, C^{3a'}H, ³J = 3.4), 7.05 д (1H, C¹H, ³J = 7.0), 7.18–7.33 м (5H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.82 (2CH₃), 26.02 (CH₃), 26.51 (CH₃), 61.25 (2CH₂), 72.18 (CH₂), 77.56 (C⁵H), 82.70 (C⁶H), 84.12 (C^{6a'}H), 105.23 (C^{3a'}H), 111.69 (C^{2'}), 127.72 (2CH, Ar), 127.69 (CH, Ar), 128.19 (2CH, Ar), 128.92 (C², Ar), 136.95 (C), 144.94 (C¹H), 163.13 (C³OOC₂H₅), 163.91 (C^{1a}OOC₂H₅).

Взаимодействие сложных эфиров **2a, b** и **3** с 4-метоксибензонитрилоксидом

Метод а. К раствору 0.08 г (0.53 ммоль) смеси *син*- и *анти*-оксима анисового альдегида, 0.18 г (0.53 ммоль) эфира **2a** и 0.14 г (0.64 ммоль) хлорамина Б в 6 мл EtOH при перемешивании добавили 0.5 мл ТЭА. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу концентрировали и хроматографировали на SiO₂ (гексан : этилацетат = 20 : 1), получили 0.15 г изоксазола **4a** и 0.07 г изоксазола **5a** с выходами 57 и 26 % соответственно и 0.04 г фуруксана **6**.

Метод б. В реактор с погружным ультразвуковым зондом поместили раствор 0.17 г (0.50 ммоль) эфира **2a** в 10 мл CH₂Cl₂, к которому в один прием добавили 2.2 мл водного раствора 0.8 М NaOCl. Реакционную массу обрабатывали ультразвуком, медленно, по каплям добавляя раствор 0.23 г (1.50 ммоль) смеси *син*- и *анти*-оксима анисового альдегида в 15 мл CH₂Cl₂ и поддерживая температуру реакции около 5 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ) водный слой отделили, экстрагировали хлористым метиленом (5×10 мл). Органические слои объединили, сушили MgSO₄, затем концентрировали и хроматографировали на SiO₂ (гексан : этилацетат = 20 : 1), выделили 0.06 г изоксазола **4a**, 0.05 г **4b**, 0.06 г **5a** и 0.04 г **5b** с выходами 24, 19, 23 и 18 % соответственно и 0.20 г фуруксана **6**.

Этиловый эфир (4*S*,5*R*,3*a'R*,5'*S*,6'*S*,6*a'**R*)-5-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-4-изоксазолкарбоновой кислоты (4a).** [α]_D²⁰ -56.25°. Найдено, %:

C 65.24, H 6.56, N 2.70. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 1.23 т (3H, CH₃, ³J = 7.0), 1.30 с (3H, CH₃), 1.45 с (3H, CH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 4.17 дд (1H, C^{6'}H, ³J = 2.8, ³J = 3.2), 4.25 кв (2H, CH₂, ³J = 7.0), 4.57 дд (1H, C⁵H, ³J = 9.8, ³J = 3.2), 4.58 дд (1H, C^{6a'}H, ³J = 2.8, ³J = 3.5), 4.59 д (1H, C⁴H, ³J = 9.8), 4.68 д (1H, CH₂, ²J = 11.6), 4.76 д (1H, CH₂, ²J = 11.6), 5.18 т (1H, C⁵H, ³J = 9.8), 5.90 д (1H, C^{3a'}H, ³J = 3.5), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.90 (CH₃), 26.45 (CH₃), 26.77 (CH₃), 55.26 (OCH₃), 56.21 (C⁴H), 61.00 (CH₂), 72.76 (CH₂), 77.43 (C⁵H), 79.39 (C⁶H), 81.79 (C^{6a'}H), 82.71 (C⁵H), 105.30 (C^{3a'}H), 112.12 (C^{2'}), 114.22 (2CH, Ar), 120.86 (C, Ar), 127.69 (2CH, Ar), 127.89 (CH, Ar), 128.23 (2CH, Ar), 128.41 (2CH, Ar), 137.48 (C, Ar), 155.04 (C³=N), 161.23 (C, Ar), 167.93 (COOC₂H₅).

Этиловый эфир (4*R*,5*R*,3*a'R*,5'*S*,6'*S*,6*a'**R*)-5-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-4-изоксазолкарбоновой кислоты (4b).** [α]_D²⁰ +159.1°. Найдено, %: C 65.34, H 6.41, N 2.97. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 1.01 т (3H, CH₃, ³J = 7.0), 1.27 с (3H, CH₃), 1.39 с (3H, CH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 3.90 дд (H, C^{6'}H, ³J = 3.2, ³J = 2.7), 4.05 д (1H, C⁴H, ³J = 4.9), 4.14 кв (2H, CH₂, ³J = 7.0), 4.22 д (1H, CH₂, ²J = 11.6), 4.27 д (1H, CH₂, ²J = 11.6), 4.43 дд (1H, C⁵H, ³J = 9.0, ³J = 3.2), 4.51 дд (1H, C^{6a'}H, ³J = 2.7, ³J = 3.5), 4.68 дд (1H, C⁵H, ³J = 9.0, ³J = 4.9), 5.84 д (1H, C^{3a'}H, ³J = 3.5), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.69 (CH₃), 26.52 (CH₃), 26.80 (CH₃), 55.55 (OCH₃), 63.69 (C⁴H), 60.92 (CH₂), 72.58 (CH₂), 77.20 (2C^{5',6'}H), 81.44 (C^{6a'}H), 83.28 (C⁵H), 105.03 (C^{3a'}H), 111.57 (C^{2'}), 114.06 (2CH, Ar), 126.91 (C, Ar), 127.37 (2CH, Ar), 127.66 (CH, Ar), 128.38 (2CH, Ar), 129.48 (2CH, Ar), 137.02 (C, Ar), 157.03 (C³=N), 161.77 (C, Ar), 167.15 (COOC₂H₅).

Этиловый эфир (4*S*,5*S*,3*a'R*,5'*S*,6'*S*,6*a'**R*)-5-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-4-изоксазолкарбоновой кислоты (4c).** [α]_D²⁰ -79.2°. Найдено, %: C 65.44, H 6.99, N 2.81. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃,

δ , м.д., J , Гц): 1.15 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.26 с (3H, CH₃), 1.31 с (3H, CH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 4.17 дд (H, C^{6'}H, $^3J = 3.2$, $^3J = 2.7$), 4.12 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.35 дд (1H, C^{5'}H, $^3J = 7.2$, $^3J = 3.2$), 4.62 дд (1H, C^{6a'}H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.7$), 4.64 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 4.67 д (1H, C⁴H, $^3J = 5.3$), 4.70 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 5.35 дд (1H, C⁵H, $^3J = 7.2$, $^3J = 5.3$), 5.96 д (1H, C^{3a'}H, $^3J = 3.7$), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.93 (CH₃), 26.21 (CH₃), 26.83 (CH₃), 55.32 (OCH₃), 56.40 (C⁴H), 61.80 (CH₂), 72.52 (CH₂), 79.74 (C⁵H), 81.50 (C^{6'}H), 82.23 (C^{6a'}H), 82.63 (C⁵H), 105.35 (C^{3a'}H), 112.06 (C^{2'}), 114.20 (2CH, Ar), 120.87 (C, Ar), 127.97 (2CH, Ar), 128.56 (CH, Ar), 128.56 (2CH, Ar), 128.93 (2CH, Ar), 137.21 (C, Ar), 154.03 (C^{3=N}), 161.26 (C, Ar), 169.30 (COOC₂H₅).

Этиловый эфир (4*S*,5*S*,3*a'R*,5'*R*,6'*S*,6*a'**R*)-4-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолкарбоновой кислоты (5а).** $[\alpha]_D^{20} -34.2^\circ$. Найдено, %: C 65.34, H 6.51, N 2.97. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.20 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.30 с (3H, CH₃), 1.45 с (3H, CH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 4.06 дд (H, C^{6'}H, $^3J = 3.2$, $^3J = 2.7$), 4.12 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.22 д (1H, C⁵H, $^3J = 9.8$), 4.26 дд (1H, C⁵H, $^3J = 9.6$, $^3J = 3.2$), 4.58 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 4.67 дд (1H, C^{6a'}H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.6$), 4.73 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 4.93 дд (1H, C⁴H, $^3J = 9.8$, $^3J = 9.6$), 6.04 д (1H, C^{3a'}H, $^3J = 3.6$), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 14.00 (CH₃), 26.42 (CH₃), 26.91 (CH₃), 55.01 (OCH₃), 55.28 (C⁴H), 61.89 (CH₂), 72.17 (CH₂), 79.36 (C⁵H), 82.05 (C^{6'}H), 82.69 (C^{6a'}H), 83.27 (C⁵H), 105.45 (C^{3a'}H), 112.00 (C^{2'}), 114.17 (2CH, Ar), 120.96 (C, Ar), 127.74 (2CH, Ar), 128.09 (CH, Ar), 128.27 (2CH, Ar), 128.58 (2CH, Ar), 137.19 (C, Ar), 155.72 (C^{3=N}), 161.27 (C, Ar), 168.12 (COOC₂H₅).

Этиловый эфир (4*S*,5*R*,3*a'R*,5'*R*,6'*S*,6*a'**R*)-4-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолкарбоновой кислоты (5б).** $[\alpha]_D^{20} -169.5^\circ$. Найдено, %: C 65.23, H 6.11, N 2.59. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 0.90 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.30 с (3H, CH₃), 1.45 с (3H, CH₃),

3.84 с (3H, OCH₃), 3.88 дд (H, C^{6'}H, $^3J = 3.2$, $^3J = 2.7$), 4.12 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.43 дд (1H, C⁵H, $^3J = 8.0$, $^3J = 3.2$), 4.48 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 4.50 дд (1H, C⁴H, $^3J = 8.0$, $^3J = 4.8$), 4.54 д (1H, C⁵H, $^3J = 4.8$), 4.55 дд (1H, C^{6a'}H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.5$), 4.65 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 5.90 д (1H, C^{3a'}H, $^3J = 3.5$), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.67 (CH₃), 26.32 (CH₃), 26.74 (CH₃), 55.25 (OCH₃), 60.98 (CH₂), 62.49 (C⁴H), 71.99 (CH₂), 78.74 (C⁵H), 80.80 (C^{6'}H), 81.53 (C^{6a'}H), 82.46 (C⁵H), 105.40 (C^{3a'}H), 111.94 (C^{2'}), 114.08 (2CH, Ar), 126.90 (C, Ar), 127.68 (2CH, Ar), 127.97 (CH, Ar), 128.28 (2CH, Ar), 129.59 (2CH, Ar), 136.79 (C, Ar), 157.24 (C^{3=N}), 161.79 (C, Ar), 167.16 (COOC₂H₅).

Этиловый эфир (4*R*,5*S*,3*a'R*,5'*R*,6'*S*,6*a'**R*)-4-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолкарбоновой кислоты (5с).** $[\alpha]_D^{20} -116.7^\circ$. Найдено, %: C 65.23, H 6.34, N 2.98. C₂₇H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 65.18, H 6.28, N 2.82. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.05 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.28 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.95 дд (H, C^{6'}H, $^3J = 3.2$, $^3J = 2.7$), 4.13 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.37 д (1H, CH₂, $^2J = 11.8$), 4.43 дд (1H, C⁵H, $^3J = 6.9$, $^3J = 3.2$), 4.45 д (1H, CH₂, $^2J = 11.8$), 4.65 д (1H, C⁵H, $^3J = 6.9$), 4.66 дд (1H, C^{6a'}H, $^3J = 3.7$, $^3J = 2.7$), 5.31 т (1H, C⁴H, $^3J = 6.9$), 6.04 д (1H, C^{3a'}H, $^3J = 3.7$), 6.90–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.69 (CH₃), 26.09 (CH₃), 26.60 (CH₃), 50.40 (C⁴H), 56.58 (OCH₃), 61.56 (CH₂), 71.68 (CH₂), 77.23 (C⁵H), 80.42 (C^{6'}H), 81.49 (C^{6a'}H), 83.85 (C⁵H), 105.57 (C^{3a'}H), 112.21 (C^{2'}), 114.03 (2CH, Ar), 120.39 (C, Ar), 127.84 (2CH, Ar), 128.40 (CH, Ar), 128.79 (2CH, Ar), 128.90 (2CH, Ar), 136.83 (C, Ar), 156.05 (C^{3=N}), 160.97 (C, Ar), 169.74 (COOC₂H₅).

Диэтиловый эфир (5*R*,3*a'R*,5'*S*,6'*S*,6*a'**R*)-5-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метоксифенил)-4,4(5H)-изоксазолдикарбоновой кислоты (7а).** $[\alpha]_D^{20} -63.0^\circ$. Найдено, %: C 63.44, H 6.21, N 2.52. C₃₀H₃₅NO₁₀. Вычислено, %: C 63.26, H 6.19, N 2.46. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.15 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.20 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.30 с (3H, CH₃), 1.40 с (3H, CH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 4.15 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.17 дд (1H, C^{6'}H, $^3J =$

2.7, $^3J = 3.4$), 4.32 дд (1H, C⁵H, $^3J = 10.1$, $^3J = 3.4$), 4.36 кв (2H, CH₂, $^3J = 7.0$), 4.40 дд (1H, C^{6a}H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.5$), 4.74 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 4.82 д (1H, CH₂, $^2J = 11.6$), 5.86 д (1H, C⁵H, $^3J = 10.1$), 5.93 д (1H, C^{3a}H, $^3J = 3.5$), 6.80–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.48 (CH₃), 13.68 (CH₃), 26.25 (CH₃), 26.68 (CH₃), 62.79 (CH₂), 62.90 (CH₂), 72.23 (C⁴), 72.70 (CH₂), 76.19 (C⁵H), 82.03 (C⁶H), 82.26 (C^{6a}H), 84.30 (C⁵H), 105.51 (C^{3a}H), 111.84 (C²), 113.43 (2CH, Ar), 120.65 (C, Ar), 127.67 (2CH, Ar), 128.36 (CH, Ar), 128.71 (2CH, Ar), 129.66 (2CH, Ar), 137.52 (C, Ar), 154.18 (C³=N), 160.83 (C, Ar), 166.14 (COOC₂H₅), 165.39 (COOC₂H₅).

Диэтиловый эфир (5*S*,3*a*'*R*,5'*S*,6'*S*,6*a*'*R*)-5-[6'-(бензилокси)-2',2'-диметилтетрагидрофура[2,3-*d*][1',3']диоксол-5'-ил]-3-(4-метокси-фенил)-4,4(5H)-изоксазолдикарбоновой кислоты (7b). $[\alpha]_D^{20} +71.2^\circ$. Найдено, %: С 63.34, Н 6.23, N 2.50. C₃₀H₃₅NO₁₀. Вычислено, %: С 63.26, Н 6.19, N 2.46. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 0.80 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.20 т (3H, CH₃, $^3J = 7.0$), 1.30 с (3H, CH₃), 1.50 с (3H, CH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 3.55 дд (1H, C⁵H, $^3J = 7.1$, $^3J = 3.4$), 3.86 дд (1H, C⁶H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.4$), 4.28 кв (4H, 2CH₂, $^3J = 7.0$), 4.54 д (1H, CH₂, $^2J = 11.8$), 4.69 дд (1H, C^{6a}H, $^3J = 2.7$, $^3J = 3.6$), 4.70 д (1H, CH₂, $^2J = 11.8$), 5.48 д (1H, C⁵H, $^3J = 7.1$), 6.03 д (1H, C^{3a}H, $^3J = 3.6$), 6.80–8.10 м (9H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.37 (CH₃), 13.77 (CH₃), 26.60 (CH₃), 27.10 (CH₃), 62.56 (CH₂), 62.67 (CH₂), 70.44 (C⁴), 71.34 (CH₂), 78.82 (C⁵H), 82.69 (C⁶H), 83.10 (C^{6a}H), 87.60 (C⁵H), 105.28 (C^{3a}H), 112.30 (C²), 113.60 (2CH, Ar), 120.76 (C, Ar), 127.09 (2CH, Ar), 127.66 (CH, Ar), 128.30 (2CH, Ar), 129.10 (2CH, Ar), 137.45 (C, Ar), 155.07 (C³=N), 160.88 (C, Ar), 165.50 (COOC₂H₅), 166.16 (COOC₂H₅).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые гликозилированные 4,5-дигидроизоксазолы ряда α -*D*-ксило-пентадальдо-1,4-фуранозы – синтетические предшественники соответствующих 1,3-аминоспиртов, представителей структурной группы высокоактивных противотуберкулезных агентов.

Для каждого из выделенных в индивидуальном виде диастереомерных 4,5-дигидроизоксазолов определен ряд его физико-хими-

ческих характеристик, установлена стереохимия новых асимметрических центров.

Показано, что региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-метоксибензонитрилоксида (хлорамин Б, ТЭА) к сопряженным сложным эфирам сахарного ряда при переходе от *Z*- к *E*-эфиру увеличивается, а в случае дизамененной двойной связи процесс становится региоспецифичным.

Отмечен вклад условий проведения реакции (генерация нитрилоксида действием NaOCl, USI) в стереохимический результат циклоприсоединения, представленный эффектом эпимеризации асимметрического центра, связанного с карбэтоксигруппой за счет ее енолизации в щелочной среде.

Работа выполнена в рамках программы ОХНМ РАН “Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов” № 1-ОХ на 2009 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Grigg R., Heaney F., Surendracumar S. // *Tetrahedron*. 1991. No. 47. P. 4477.
- 2 Lakanatha Rai K. M. // *Top Heterocycl. Chem.* 2008. No. 13. P. 1.
- 3 Литвиновская Р. П., Хрипач В. А. // *Усп. химии*. 2001. Т. 70, № 5. С. 464.
- 4 Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. // *Химия гетероцикл. соед.* 1981. № 9. С. 1155–1173.
- 5 Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. № 4. С. 435–453.
- 6 Rogoza L. N., Salahutdinov N. F., Tolstikov G. A. // *Mini-rev. Organ. Chem.* 2009. Vol. 6, No. 2. P. 135.
- 7 Katiyar D., Tiwari V. K., Verna S. S., Sinha S., Gaikwad A., Srivastava A., Srivastava B. S., Tripathi R. P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. Vol. 40. P. 351.
- 8 Kocienski P., Yeates C. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984. P. 901.
- 9 Lehnert W. // *Tetrahedron Lett.* 1970. Vol. 11. P. 4723.
- 10 Ермолаева Н. А., Цыпышева И. П., Дорогая Е. С., Гайлонас И. А., Спирихин Л. В., Байкова И. П., Юнусов М. С. // *Башк. хим. журн.* 2009. Т. 16, № 2. С. 104.
- 11 Hasner A., Lokanatha R. K. M. // *Synth. Commun.* 1989. P. 57–59.
- 12 Bougrin K., Lamiri M., Soufiaoui M. // *Tetrahedron Lett.* 1998. No. 39. P. 4455.
- 13 Bruno G., Rotondo A., Grassi G., Foti F., Risitano F., Nicolò F. // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2004. Vol. 60. P. 496–497.
- 14 Mancera M., Roffe I., Galbis J. A. // *Tetrahedron*. 1995. Vol. 51, No. 22. P. 6349.
- 15 Жданов Ю. А., Дорофеенко Г. Н. *Практикум по химии углеводов*. М.: Высш. шк., 1975. 204 с.
- 16 Vogel A. I. *Pract. Organ. Chem.* London: Longman, 1956. 719 p.
- 17 Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. *Химия фурансанов: Строение и синтез*. М.: Наука, 1996. 383 с.