

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

Проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_\_ засідання кафедри

Від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 р.

**ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОБМЕЖЕННЯ СИНТЕЗУ  
ГІДРОКСИЛАКТАМІВ МЕТОДОМ ВІДНОВНОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ  
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ІЗОКСАЗОЛІНІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

**Данилейка Кирила Геннадійовича**

Науковий керівник

Професор кафедри супрамолекулярної хімії

**д. х. н. Волочнюк Дмитро Михайлович**

Оцінка захисту роботи

---

**Київ - 2022 р.**

## Анотація

У даній роботі проведено дослідження можливості розширення методу отримання функціональних гідроксилактамів за допомогою каталітичного гідрування 3-заміщених ізоксазолін-5-карбоксилатів. Показано, що для більшості замісників було отримано помірний вихід бажаного гідроксипіролідону, проте у випадку N-третбутилкарбоксиамінометильного замісника отримано лінійний продукт. Встановлено також, що зі збільшенням розміру замісника збільшується частка транс-ізомеру у продуктах. Відповідні гомологи – гідроксипіперидони та гідроксиазепанони було синтезовано з низькими виходами, які були пояснені наявністю побічних процесів циклізації у п'ятичленні лактони. Для отриманого гідроксиазепанону було проведено функціоналізацію гідроксильної групи.

Ключові слова: ізоксазоліни, лактами, відновна циклізація, гідроксипіролідони.

## **Annotation**

In this work, a study of the possibility of expanding the method of obtaining functional hydroxylactams by catalytic hydrogenation of 3-substituted isoxazoline-5-carboxylates. It has been shown that for most substituents, a moderate yield of the desired hydroxypyrrolidone was obtained, but in the case of N-tert-butylcarboxyaminoethyl substituent, a linear product was obtained. It was also found that with increasing size of the substituent, the fraction of trans-isomer in the products increases. The corresponding homologues, hydroxypiperidones and hydroxyazepanones, were synthesized with low yields, which was explained by the presence of side cyclization processes, forming the five-membered lactone. For the obtained hydroxyazepanone, the functionalization of the hydroxyl group was performed.

**Key words:** isoxazolines, lactams, reductive recyclization, hydroxypyrrolidones.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....	7
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ .....	13
2.1. Синтез ізоксазолінів та їх гідрування .....	13
2.2. Розширення методу на 4-гідроксипіперидони та 5-гідроксиазепанони.....	20
2.3. Функціоналізація отриманих лактамів .....	25
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	27
ВИСНОВКИ.....	38
ЛІТЕРАТУРА.....	39

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Лактамні каркаси досить часто зустрічаються як у природних сполуках, так і в затверджених медичних препаратах, що містять неароматичні гетероцикли азоту. За останнє десятиліття інтерес до  $\gamma$ -лактамів зріс у зв'язку з їх широким застосуванням для лікування розладів центральної нервової системи<sup>[1]-[6]</sup>. З точки зору органічної та медичної хімії, особливо важливою є синтетична доступність лактамів, що несуть додаткові функціональні групи. Враховуючи важливість функціоналізованих та алкілзаміщених лактамів, особливо тих, що мають гідроксильну групу, ефективні синтетичні підходи до них із широким застосуванням потребують розробки та впровадження. Також потенційна реакційна здатність гідроксиллактамів робить цей клас сполук можливим об'єктом для створення нових “будівельних блоків” з двома або більше точками диверсифікації.

Станом на сьогодні описаних методів одержання 3-гідроксипіролідин-2-онів, що ґрунтуються на розщепленні зв'язку N–O в ізоксазолінах, не достатньо для отримання бібліотеки різноманітних лактамів. Більш того, особливу цікавість можуть викликати процеси діастерео- та енантіоселективного гідрування. Тому дослідження застосування та обмежень цього методу отримання гідроксиллактамів є актуальним завданням.

**Мета дослідження.** Дослідити можливість і межі отримання заміщених гідроксиллактамів реакцією відновлення функціональних ізоксазолінкарбоксилатів, а також можливість додаткової функціоналізації отриманих гідроксиллактамів.

*Об'єкт дослідження:* гідроксилактами.

*Предмет дослідження:* можливість одержання різних заміщених гідроксилактамів реакцією розщеплення зв'язку N–O в функціональних ізоксазолінкарбоксилатах.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз.

**Особистий внесок здобувача.** Було проведено структурування відповідних літературних даних, поставлені власноруч органічні синтези, проведено ретельний аналіз фізико-хімічних властивостей отриманих речовин та підтвердження їх будови. Постановка задач дослідження та обговорення отриманих результатів проводились з науковим керівником, д.х.н., Волочнюком Д.М..

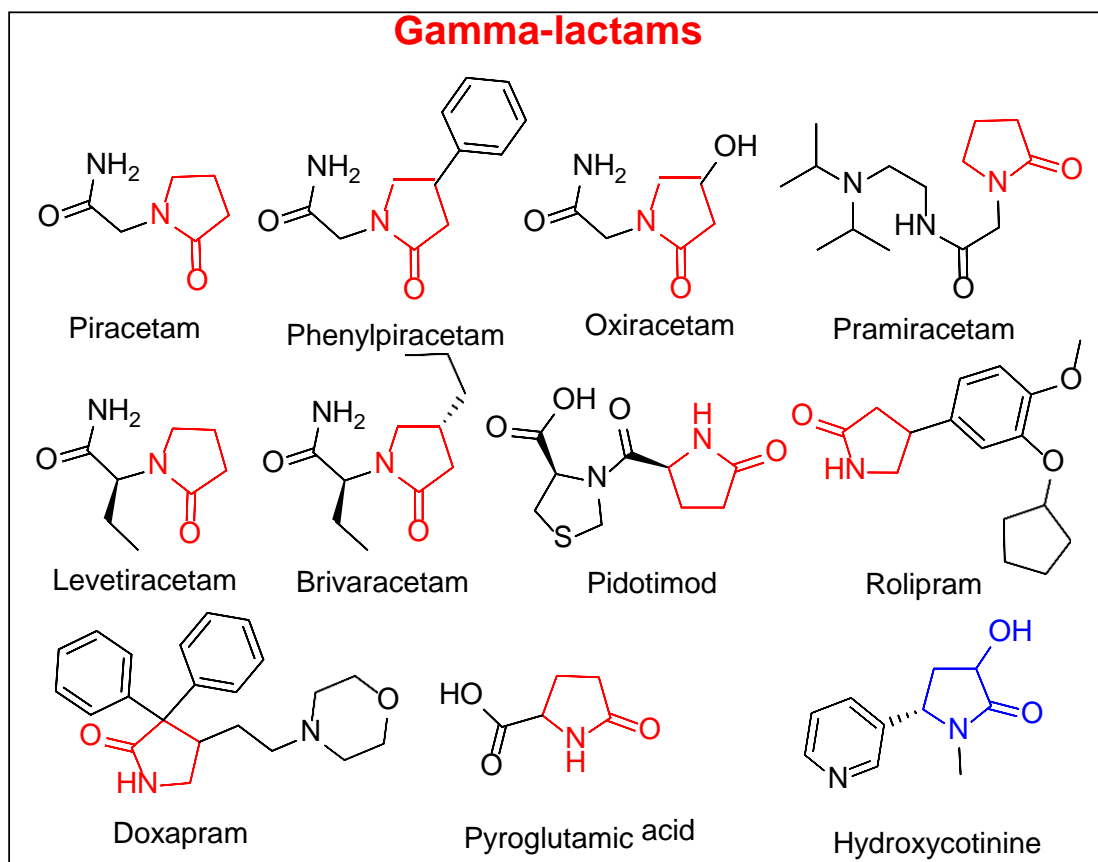
**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота складається з 39 сторінок і містить у своєму складі: вступ, 3 розділи, висновки та перелік використаних джерел (20 посилань). Перший розділ присвячено літературному огляду реакції відновлення функціональних ізоксазолінкарбоксилатів. У другому розділі йдеться обговорення виходів, діастереомерного співвідношення та потенційної функціоналізації отриманих лактамів. Третій розділ – опис експериментальних даних.

## РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1 Загальна характеристика лактамів

Лактами є одними з найбільш розповсюджених гетероциклів азоту. Їх класифікують за розміром циклу, що містить амідний зв'язок: якщо при його гідролізі утвориться  $\alpha$ -амінокислота, то його називають  $\alpha$ -лактамом, а відповідний йому цикл буде трьохчленним. Відповідно 4-членні цикли називають  $\beta$ -лактами, 5-членні –  $\gamma$ -лактами і т.д. Найбільшу цікавість для фармацевтичної галузі виявляють саме  $\gamma$ -лактами. Фармацевтично релевантні приклади  $\gamma$ -лактамів («рацетамів») включали ноотропні агенти пірацетам<sup>[1]</sup>, фенілпірацетам та прамірацетам, протиепілептичні препарати леветирацетам та його аналог бриварацетам<sup>[2]</sup>, імуностимулятор підотимод<sup>[7]</sup>, інгібітор фосфодіестерази-4 роліпрам<sup>[8]</sup>, стимулятор дихання доксапрам<sup>[9]</sup> (**Рисунок 1**).

**Рисунок 1.** Важливі відомі  $\gamma$ -лактами



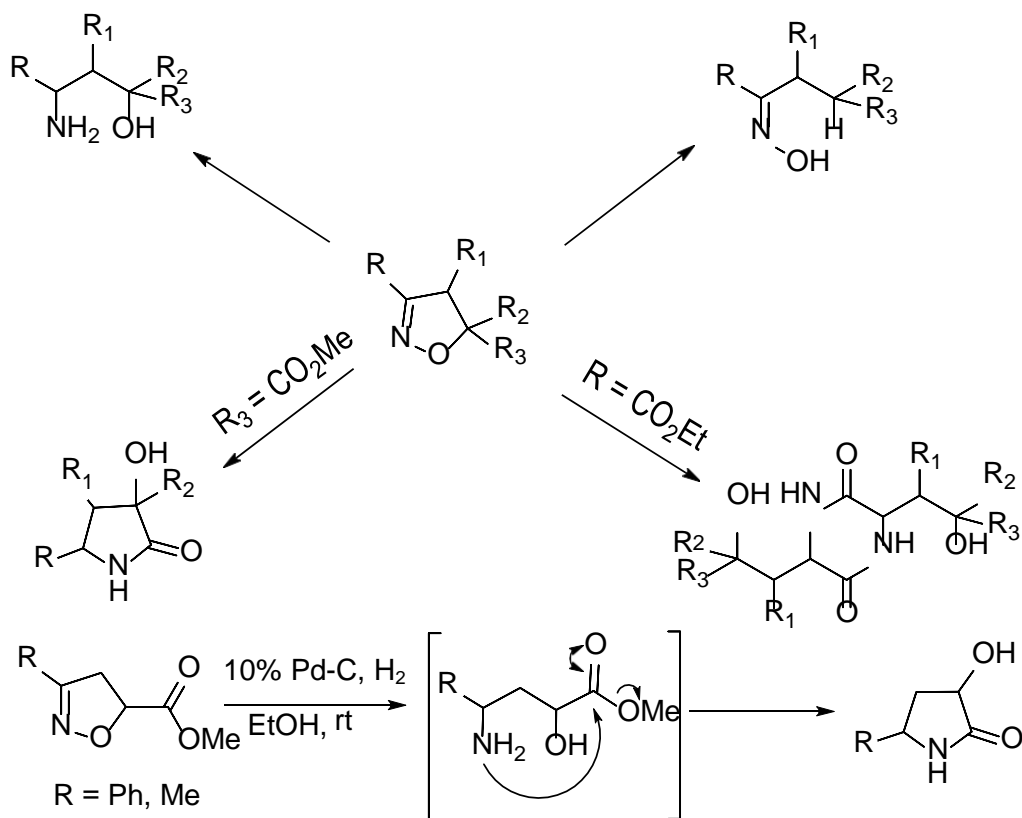
Проте гідроксилактамів, які проявляють біологічну активність, не досить багато. Починаючи з найпростішої піроглутамінової кислоти<sup>[10]</sup> та її гомологів, прикладами додатково функціоналізованих лактамів є 3-гідроксипіролідони, як синтетичного (оксирацетам), так і природного (гідроксикотинін) походження.

## 1.2 Відомі методи синтезу функціональних гідроксилактамів методом відновлення ізоксазолінів

У 1987 році групою Серхьо Ауріцціо та Альдо Ріккі<sup>[11]</sup> було опубліковано дослідження залежності отриманого продукту відновлення заміщених ізоксазолінів воднем з використанням паладієвого каталізатору від наявних замісників. Різноманітність отриманих продуктів показано на схемі нижче. На фенільному та метильному замісниках з кількісними виходами було отримано суміш діастереомерних гідроксилактамів зі співвідношенням 1:1, див. **Схему 1.1**.

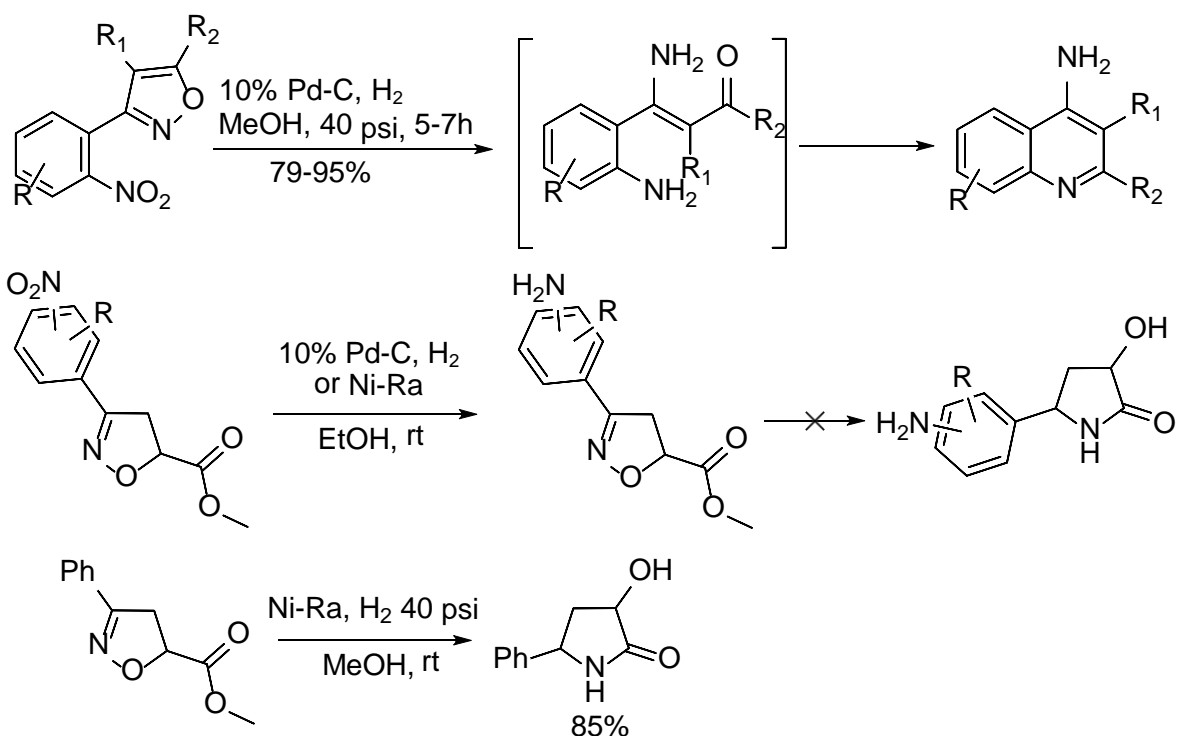


**Схема 1.1.** Можливі продукти відновлення ізоксазолінів.



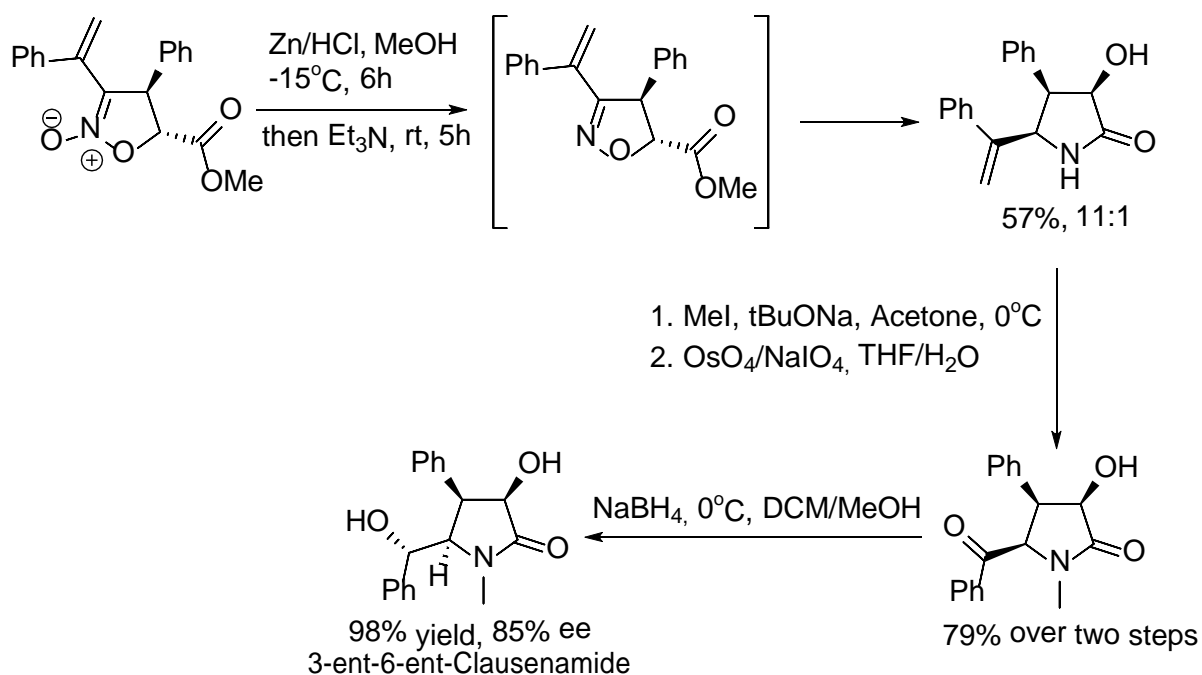
Група індійських вчених займалася відновленням заміщених 3-(2-нітрофеніл)ізоксазолів та відповідних ізоксазолінів<sup>[12]</sup>. За результатами їх досліджень, гідрогеноліз під впливом паладію на вугіллі заміщених 3-(2-нітрофеніл)ізоксазолів, незалежно від заміщення в ізоксазолі, незмінно призводив до відновлення нітрогрупи з наступним регіоспецифічним замиканням заміщених 4-амінохінолінів. На відміну цього, аналогічне гідрування ізоксазолінів з використанням паладію на вугіллі, а також нікеля Ренея, зупинялося після відновлення нітрогрупи зі збереженням ізоксазолінового кільця з отриманням відповідних 3-(амінофеніл)-4,5-дигідроізоксазолів. Тому дослідники провели аналогічну реакцію відновлення метил 3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату на нікелі Ренея з отриманням відповідного гідроксипіролідону, див. **Схему 1.2.**

**Схема 1.2.** Відновлення 3-арилізоксазолів та 3-арилізоксазолінів.



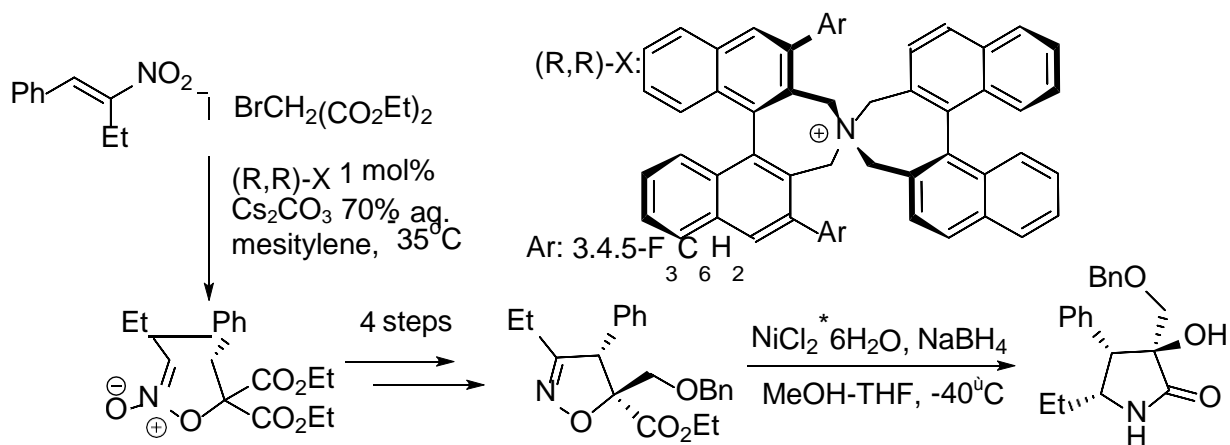
Інша група з університету Західної Вірджинії розробляла новітню методику синтезу діастереоселективного синтезу 3,4,5-тризаміщених ізоксазолін-N-оксидів з нітроалкенів та вінілацетатів<sup>[13]</sup>. Екзампліфікацією в цій роботі слугував енантіоселективний синтез клозенаміду, який містив стадію відновлення ізоксазолін-N-оксиду системою цинк-хлоридна кислота, див. **Схему 1.3**. Отриманий з виходом 57% заміщений гідроксилактам був сумішшю двох діастереомерів зі співвідношенням 11:1. Це показує можливість діастереоселективного отримання гідроксипіролідонів таким методом, а також їх подальшу функціоналізацію.

**Схема 1.3.** Тотальний синтез клозенаміду зі стадією відновлення 3,4,5-тризаміщених ізоксазолінів



Дослідниками з Японії було розроблено енантіоселективний метод синтезу 3,4,5,5-тетразаміщених ізоксазолін-N-оксидів за допомогою реакції хірального алкілювання нітроолефінів броммалонатом<sup>[14]</sup>. Отримані ізоксазолін-N-оксиди виявилися реакційноздатними проміжними сполуками, які піддавалися різним типам відновлення з отриманням різних типів продуктів. До прикладу, при функціоналізації наведеного 3,4,5,5-тетразаміщеного ізоксазоліну на останній стадії було застосовано систему з хлориду нікелю та боргідриду натрію. Отриманий гідроксилактам був отриманий з виходом 93% та співвідношенням діастереомерів 20:1, див. **Схему 1.4**.

**Схема 1.4.** Приклад застосування системи NiCl<sub>2</sub>-NaBH<sub>4</sub> для відновлення ізоксазолінкарбоксилатів



За результатами систематизації отриманих літературних даних можна зробити висновок про наявність великої кількості відомих ефективних методів відновлення ізоксазолін-5-карбоксилатів. Проте жоден з методів не був реалізований на широкому діапазоні замісників у ненасиченому гетероциклі. Також було показано можливість подальшої функціоналізації отриманих гідроксилактамів, що робить цей клас сполук об'єктом для створення білдинг-блоків. Відповідно, необхідно створити та відпрацювати методику, яка дозволяє синтезувати якомога більше гідроксилактамів з різними замісниками, а також визначити обмеження цього методу.

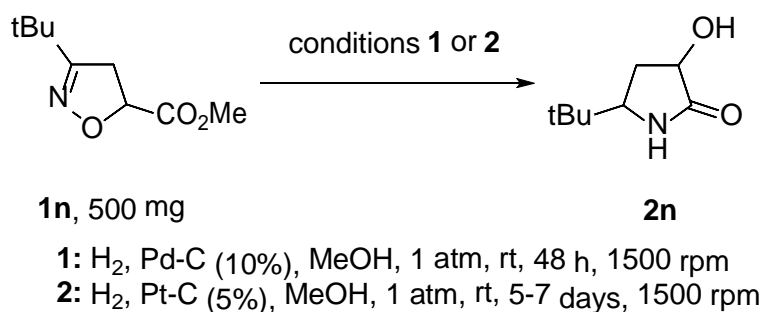
## РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

### 2.1. Синтез ізоксазолінів та їх гідрування

Ця наукова робота є частиною великого опублікованого дослідження<sup>[20]</sup>. Загальною метою даного проекту було вдосконалення існуючих методів відновлення ізоксазолінів, створення оптимізованого протоколу або набору протоколів отримання гідроксипіролідонів, визначивши відповідні найбільш доцільні умови проведення процесу; проведення розширення методу на якнайбільшу кількість 3-заміщених похідних ізоксазолін-5-карбоксилату, а також дослідження можливості функціоналізації отриманих гідроксилактамів.

Над цією публікацією працювало декілька груп дослідників, кожна фокусувалася на окремому аспекті поставленого завдання. Метою першої групи було визначення умов гідрування шляхом проведення послідовних дослідів з варіюванням одного з елементів системи в кожній підгрупі дослідів. Параметрами, оптимальні значення яких визначалися такою стратегією, були розчинник, каталізатор, час експозиції, тиск водню, частота перемішування, розведення та температура. Успішність кожного експерименту визначалася виходом бажаного піролідону, а також у деяких випадках діастереомерним співвідношенням виділеної суміші продуктів. У якості об'єкту дослідження в цьому випадку було використана трет-бутильна похідна через простоту інтерпретації результатів та достатній розмір, що дає змогу в майбутньому вивчати потенційний вплив об'єму замісника на перебіг даної реакції. Результатом даної серії дослідів було отримання двох протоколів, які відрізнялися каталізатором, що використовувався, та були використані в подальших дослідженнях нашої групи для отримання бібліотеки сполук з широким діапазоном функціональних замісників. Дані методики наведені нижче на **Схемі 2.1**.

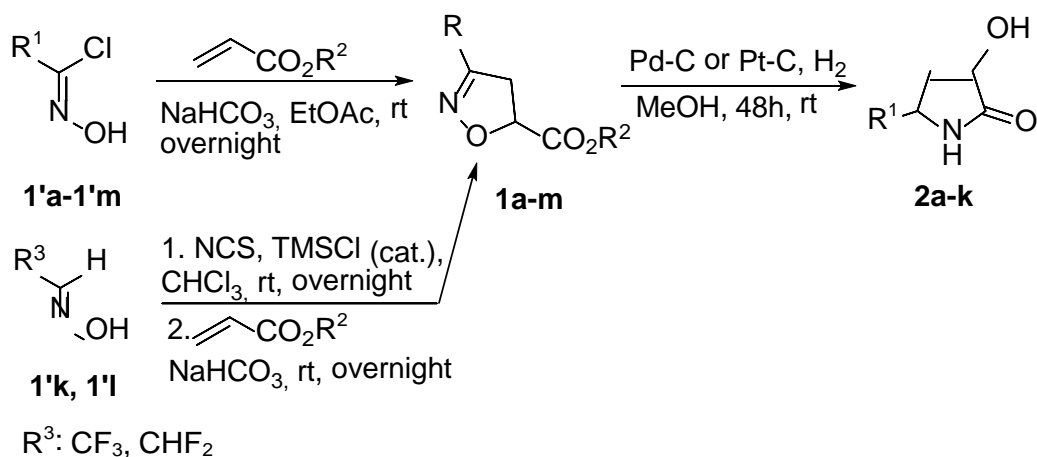
**Схема 2.1.** Оптимізовані методики отримання піролідонів.



На основі цих досліджень була захищена магістрська дипломна робота моєї колеги, яка входила до першої групи, Анастасії Осіпової під керівництвом д.х.н. Комарова І.В.

Основна реакційна послідовність моєї частини роботи (Схема 2.2) починається з регіоселективного 1,3-диполярного циклоприєднання хлороксимів **1'a-k** з акрилатами, яке плавно протікало при кімнатній температурі в присутності NaHCO<sub>3</sub> в EtOAc і давало 3-заміщені-4,5-ізоксазолін-5-карбоксилати **1a-j**<sup>[15][16][17]</sup>. До синтезу фторвмісних ізоксазолінів було застосовано схожий підхід, проте через неможливість виділити відповідний проміжний хлороксим у чистому вигляді було застосовано послідовне перетворення напівгідрату флуораль оксиму на хлороксим *in situ* з подальшим додаванням диполярофілу та основи до реакційної суміші. Відповідно це залишило свій відбиток на виході двостадійного синтезу відповідних ізоксазолінів **1k**, **1l**. Згідно з **Таблицею 2.1**, у цих випадках спостерігався занижений вихід (75 і 65% відповідно) в порівнянні з усіма іншими заміщеними ізоксазолінами, для яких вихід на цій стадії складав не менше, ніж 78%. Важливо також зазначити, що при синтезі ізоксазолінів **1** застосовано методики, які не передбачають значних втрат продукту на стадіях виділення та очистки, що позитивно відображується на загальній тенденції виходів на стадії циклізації.

**Схема 2.2.** Утворення ізоксазолінів **1a-m** та гідроксипіролідонів **2a-k**.

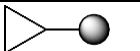
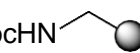


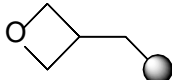
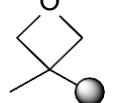
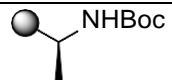


Далі були проведені відповідні реакції відновлення ізоксазолінів **1** з використанням оптимізованих методик в присутності або платинового, або паладієвого каталізатору. Вибір каталізаторів залежав від виходу та чистоти отриманого продукту. У деяких випадках після відбору контрольної аліквоти тиск водню було поповнено та поновлено. Отримані дані систематизовано в **Таблиці 2.1**.

Вихід гідроксилактамів та склад отриманої суміші досить сильно залежав від замісника. Більшість гідроксипіролідонів **2a-k** було отримано з помірними виходами (від 48 до 90%). Важливими успішними результатами було отримання лактамів **2g** та **2h** з виходами, близькими до 70%. Наявність третбутилкарбоксихищеної аміної функції відкриває можливості до хімічної модифікації такого скелету. Як відомо, сполуки, що містять оксетановий цикл, не відрізняються винятковою стабільністю, тому їх синтез та використання є досить обмеженим. Проте, як показано на прикладі сполук **2i** та **2j**, даний метод підходить для синтезу оксетанових та 1-метилоксетанових похідних 3-гідроксилактамів. Успішні результати отримання алкіл- (**2b**), арил- (**2c**) та циклоалкілпохідних (**2e**) доводять можливість використання даної реакції для отримання 5-заміщених 3-

гідроксипіролідонів з будь-яким вуглеводневим замісником за умови, що він не є дипольарофілом (інакше відбуватиметься міжмолекулярна або при відповідній довжині замісника і внутрішньомолекулярна циклізація на стадії отримання ізоксазоліну). Причини заниженого виходу етильної похідної **2b** не були нами визначені.

**Таблиця 2.1.** Структури замісників, виходи на стадіях синтезу ізоксазолінів та лактамів, чистоти продуктів і тип каталізатору

№	R <sup>1</sup>	Ізоксазолін <b>1</b> (вихід, %)	R <sup>2</sup>	Лактам <b>2</b>	транс:цис	Вихід, %	Каталізатор
1	CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	<b>1a</b> (78)	Et	<b>2a</b>	2:3	90 (84) <sup>[a]</sup>	Pt-C (Pd-C)
2	Et	<b>1b</b> (91)	Et	<b>2b</b>	2:1	48	Pt-C
3	Ph	<b>1c</b> (92)	Me	<b>2c</b>	1:2	70	Pd-C
4	CH <sub>2</sub> OMe	<b>1d</b> (79)	Me	<b>2d</b>	2:1	24 (13) <sup>[a]</sup>	Pt-C (Pd-C)
5		<b>1e</b> (79)	Et	<b>2e</b>	1:3 <sup>[b]</sup>	72	Pt-C
6	BocHN- 	<b>1f</b> (97)	Et	<b>2f</b> <sup>[c]</sup>	-	0(0) <sup>[a]</sup>	Pt-C (Pd-C)
7	BocHN- 	<b>1g</b> (85)	Et	<b>2g</b>	3:2	71	Pd-C
8	BocHN- 	<b>1h</b> (95)	Et	<b>2h</b>	2:1	69	Pt-C
9		<b>1i</b> (78)	Et	<b>2i</b>	3:1	59	Pt-C
10		<b>1j</b> (80)	Me	<b>2j</b>	7:3	66	Pt-C
11	CF <sub>3</sub>	<b>1k</b> (75)	Et	<b>2k</b>	6:7 <sup>[b]</sup>	63	Pt-C
12	CHF <sub>2</sub>	<b>1l</b> (65)	Et	<b>2l</b>	-	0	-
13		<b>1m</b> (93)	Et	<b>2m</b>	-	0	-

[a] – Були проведені синтези з Pt-C та з Pd-C, у дужках вказано вихід для Pd-C

[b] – Були виділені діастереомерно чисті фракції продуктів у вказаному співвідношенні

[c] – Було отримано ациклічний продукт, див. **схему 2.3**



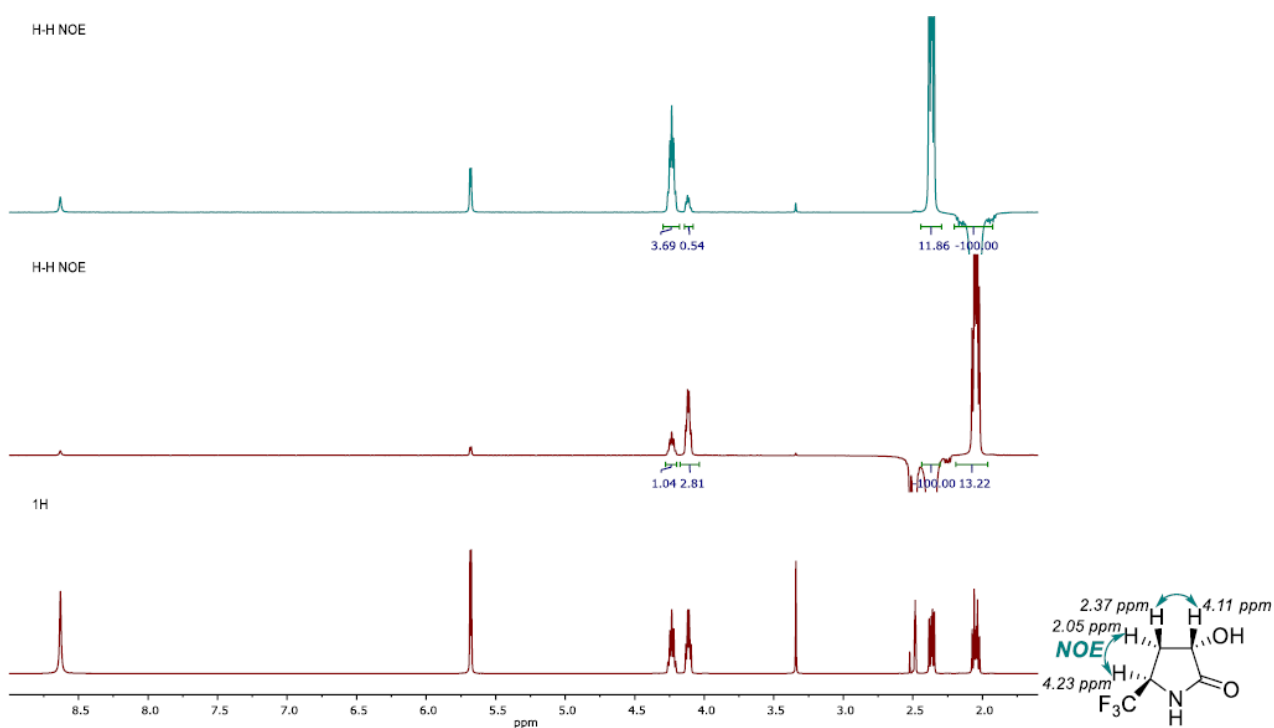
Проте метоксиметилзаміщена похідна **2d** була отримана з відносно низькими виходами при використанні обох каталізаторів. Цей результат можна пояснити донорним ефектом метоксиметильної групи, що імовірно ускладнює гідрування подвійного зв'язку C=N. Були також і відверто невдалі спроби використання наведеного методу. Дифторметильна похідна (**2l**) та похідна (S)-N-третбутилкарбоксіаланіну (**2m**) не були отримані ні на паладієвому, ні на платиновому каталізаторі, що є суттєвим обмеженням даного способу синтезу.

Очікувалося, що в більшості випадків піролідони **2** отримували у вигляді сумішей цис- та транс-діастереомерів в приблизному співвідношенні 1:1 до хроматографічного розділення. Проте, як видно з **Таблиці 2.1**, стеричний ефект був значним для ізоксазолінів, що містять об'ємні групи, тобто оксетанові та N-Вос-захищені аміно(цикло)алкільні замісники; у цих випадках спостерігали помірну транс-діастереоселективність (до 3:1 у продуктах). Подальше хроматографічне очищення колонковою хроматографією або ВЕРХ зазвичай супроводжувалося концентруванням одного з діастереомерів. У випадках сполук **2c** та **2e** більшість транс-діастереомеру було втрачено під час хроматографічного розділення, що вплинуло на кінцеве співвідношення у продуктах. Можливість виділення чистих як цис-, так і транс-діастереомерів була продемонстрована для випадків **2e** та **2k**.

Відносні конфігурації асиметричних центрів ізомерів цис-**2k** та транс-**2k** були встановлені серією ЯМР-експериментів з використанням ефекту Оверхаузера та знаходженням констант взаємодії між відповідними протонами. Як видно з **Рисунку 2.1**, при опроміненні протону у четвертому положенні, що відповідає сигналу з хімічним зсувом 2.05 ppm, у першому ЯЕО-спектрі в слабкому полі відображено взаємодію лише з протоном, що

має хімічний зсув 4.23 ppm, та відповідає протону у п'ятому положенні. Також у цьому випадку спостерігається кореляція з протонами ОН-групи, що свідчить про знаходження цих протонів близько у просторі, тобто по один бік від п'ятичленного циклу. Відповідно у другій частині експерименту про опроміненні протону у третьому положенні, що відповідає сигналу з хімічним зсувом 2.37 ppm, спостерігалися зовсім інші кореляції, і це не дивно, адже ця система знаходиться по іншій бік від лактамного кільця. З отриманих даних можна зробити висновок, що ці спектри відповідають транс-ізомеру.

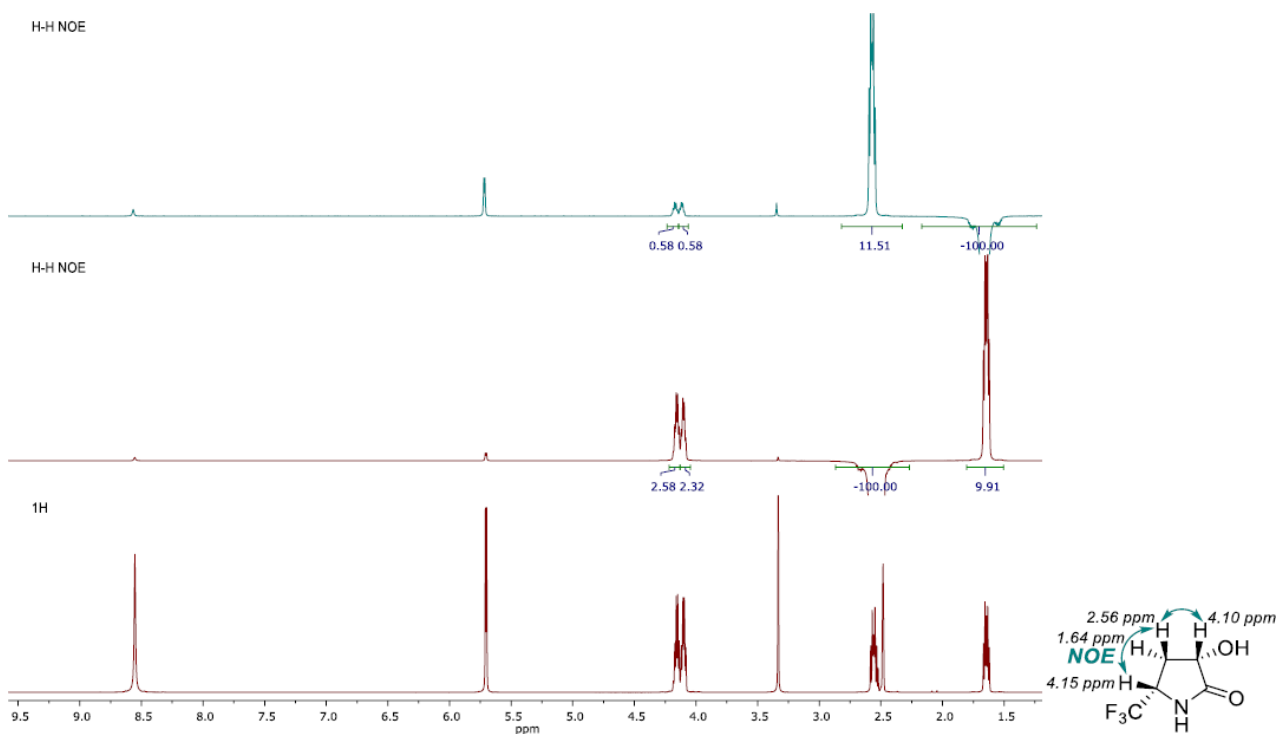
**Рисунок 2.1.**  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри транс-**2к**, отримані з використанням ЯЕО.



Аналогічний експеримент було проведено для цис-ізомеру піролідону **2к** (див. **Рисунок 2.2**). На другому спектрі показано, що при опроміненні протону з хімізсувом 2.56 ppm спостерігаються взаємодії з обома сигналами в слабкому полі, що відповідають протонам у третьому та п'ятому

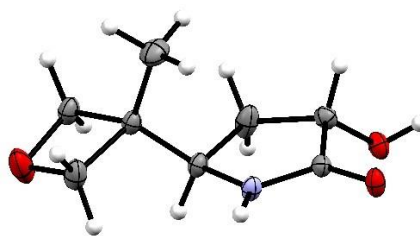
положеннях, що свідчить про їх знаходження по один бік від циклу та підтверджує те, що спектр знятий саме з цис-ізомеру.

**Рисунок 2.2.**  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри цис-**2k**, отримані з використанням ЯЕО.



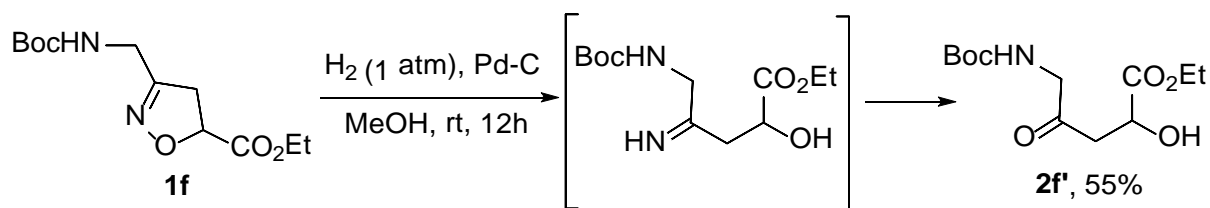
Також в результаті рентгенівських дифракційних досліджень з транс-ізомером похідної **2j** було отримано відповідну теплову еліпсоїдну модель, згідно з якою метилоксетильний замісник та гідроксильна група знаходяться по різні боки від кільця (див. **Рисунок 2.3**).

**Рисунок 2.3.** Теплова еліпсоїдна модель транс-ізомеру піролідону **2j**.



За типових умов реакції із застосуванням Pd-C ациклічний продукт **2f'** був отриманий із ізоксазоліну **1f** із виходом 55% замість очікуваного піролідону (Схема 2.3). Слід зазначити, що подібна трансформація була описана в літературі для оксазолідону **1b**<sup>[18]</sup>. Сполуку **2f'** можна розглядати як перспективний будівельний блок, що має чотири точки варіації з потенційно ортогональною реакційною здатністю.

**Схема 2.3.** Синтез Етил N-Вос-5-аміно-2-гідрокси-4-оксопентаноату



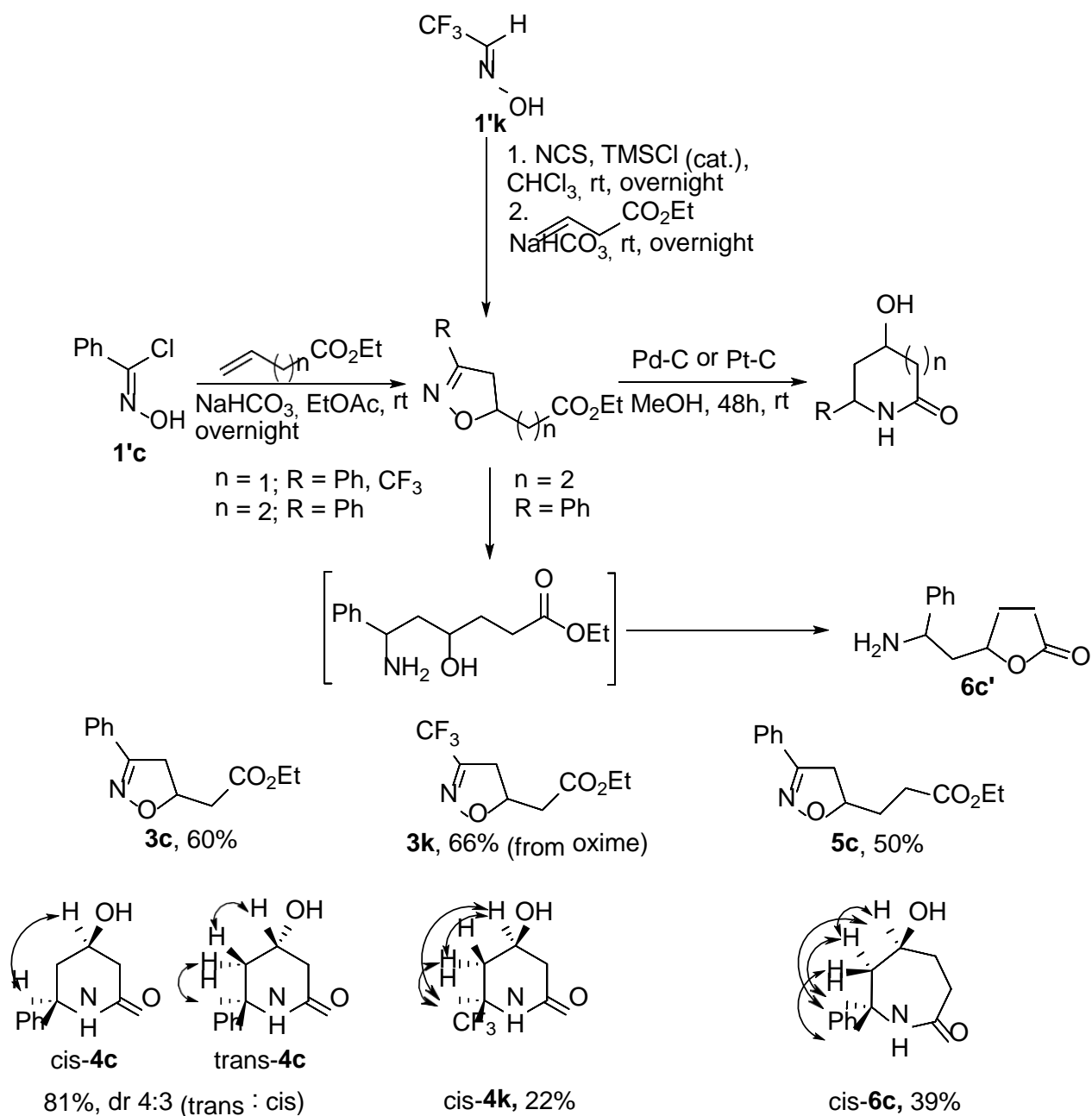
З метою отримання енантімерно чистих продуктів було проведено також серію невдалих спроб гомогенного гідрування з використанням RuCl[(S,S)-TsDPEN](mesitylene), яке було неефективним і не призводило до утворення цільових продуктів, тоді як [(S,S)-TsDPEN]Pd(OAc)<sub>2</sub> призвело до надзвичайно низької конверсії в цільовий піролідин (TsDPEN – N-тозил-1,2-дифенілетилендіамін; обидва досліді проводили з **1h**), тому цю ідею було відкинуто.

## 2.2 Розширення методу на 4-гідроксипіперидони та 5-гідроксиазепанони

Після отримання задовільних результатів при використанні оптимізованої методики для синтезу 3-гідроксипіролідонів виникла ідея відповісти на питання, чи буде цей метод валідним для одержання відповідних вищих гомологів, тобто 4-гідроксипіперидонів та 5-гідроксиазепанонів. Оскільки утворення шестичленних циклів на відміну від п'ятичленних є термодинамічно контрольованим, можна очікувати більшої

діастереоселективності синтезу транс-ізомеру у випадку отримання  $\delta$ -лактамів при використанні замісників з підходящими властивостями. Для цього завдання було обрано фенільний замісник як той, що має середній об'єм та сигнал якого не накладається на фігуративні сигнали в спектрах ЯМР одержаних продуктів. Також було обрано трифторметильний замісник через його актуальність для подальшого використання в синтезі лікарських засобів на основі лактамних ядер.

**Схема 2.4.** Отримання 4-гідроксипіперидонів та 5-гідроксиазепанону



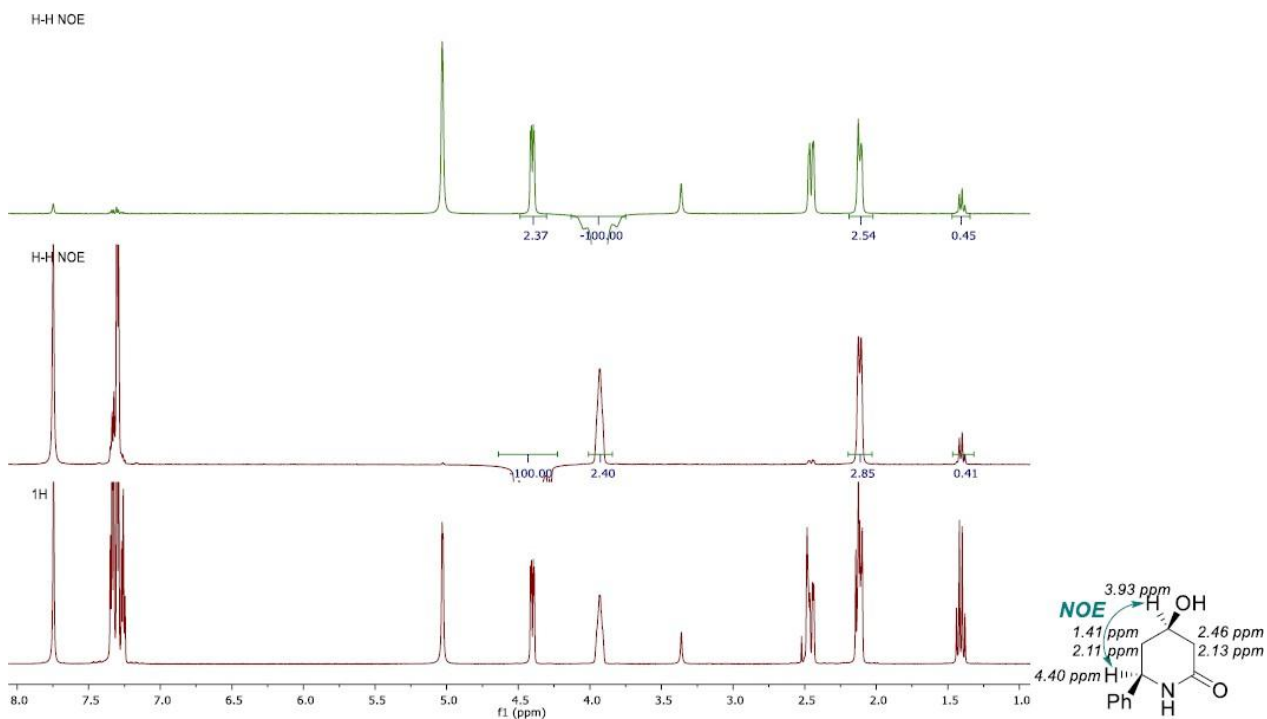
Спершу відповідні ізоксазолінілацетати та пропаноати (**3c**, **3k**, **5c**), були отримані подібним шляхом реакції 1,3-диполярного приєднання ненасичених ефірів і хлороксимів **1'c** та оксиму **1'k** (Схема 2.4). У якості диполярофілів було використано гомологи етилакрилату, у яких подвійний зв'язок є менш поляризованим. Як наслідок, по-перше, для реакції було використано більше еквівалентів естерів, аби запобігти димеризації фенілнітрилоксиду, який генерується *in situ*, при реакції з основою. По-

друге, як очікувалось, виходи ізоксазолінів є значно нижчими, ніж при використанні етилакрилату. Важливо зазначити, що з невідомої причини в ході двостадійного синтезу трифторметильної похідної **3k** було отримано більший вихід, ніж при реакції фенільного хлороксиму **1'c** з будь-яким з гомологів етилакрилату.

У типових умовах відновної рециклізації (з Pd-C в якості каталізатора) було отримано 6-заміщені 4-гідроксипіперидони **4c**, **4k** і 7-заміщений 5-гідроксиазепанон **6c**. Усі ці продукти піддавали поділу за допомогою ВЕРХ для отримання діастереомерно чистих цис- і транс-ізомерів. Як видно зі **Схеми 2.4**, не всі діастереомери було виділено в чистому вигляді. Це пов'язано лише із втратами на етапі хроматографії, адже у неочищеній суміші продуктів було детектовано обидва ізомери в усіх випадках. Лише для випадку 6-феніл-4-гідроксипіперидону було успішно виділено два діастереомери із сумарним відносно високим виходом 81%. Знижений вихід семичленного лактаму, імовірно, можна пояснити конкуруючою рециклізацією у відповідний п'ятичленний аміноалкілзаміщений лактон **6c'**. Цей передбачуваний побічний продукт було помічено за допомогою спектральних методів, але не було виділено після хроматографічного поділу.

Відносну конфігурацію стереоцентрів було встановлено за допомогою серії експериментів ЯМР з використанням ядерного ефекту Оверхаузера. Як видно з **Рисунку 2.4**, при опроміненні протону у четвертому положенні, що відповідає сигналу з хімічним зсувом 3.93 ppm, у першому ЯЕО-спектрі в слабкому полі відображено взаємодію з протоном, що має хімічний зсув 4.40 ppm, та відповідає протону у шостому положенні. Це свідчить про знаходження цих протонів близько у просторі, тобто по один бік від шестичленного циклу, що відповідає цис-ізомеру. Відповідні кореляції відображені на рисунку нижче за допомогою зелених стрілок.

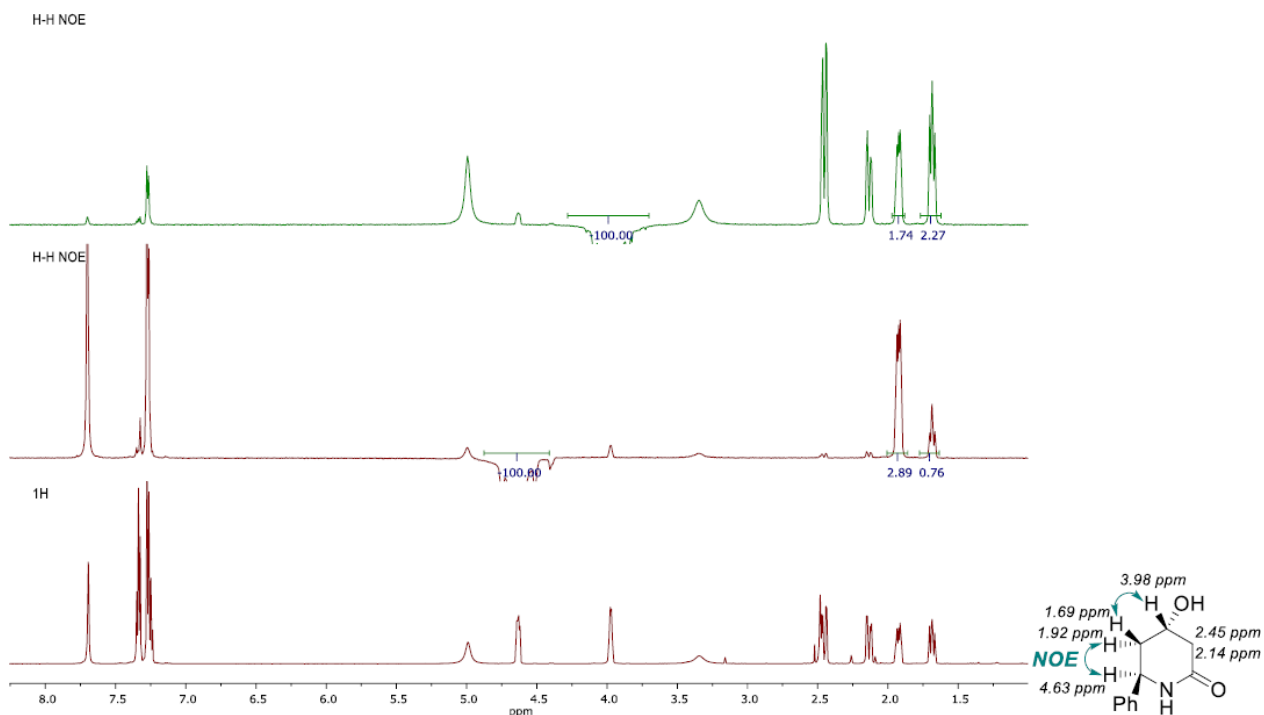
**Рисунок 2.4.**  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри цис-4с, отримані з використанням ЯЕО.



При проведенні аналогічного експерименту з транс-ізомером при опроміненні протону в четвертому положенні, що відповідає сигналу з хімічним зсувом 3.98 ppm, не було зафіксовано взаємодії з протоном у шостому положенні. Натомість було відображено інші взаємодії між протонами в четвертому та п'ятому положенні в першому спектрі та між іншим протоном в п'ятому положенні та протоном у шостому положенні, що було остаточним доведенням стереохімії цього ізомеру. Відповідні кореляції відображені на рисунку нижче за допомогою зелених стрілок.

**Рисунок 2.4.**  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри цис-4с, отримані з використанням ЯЕО.



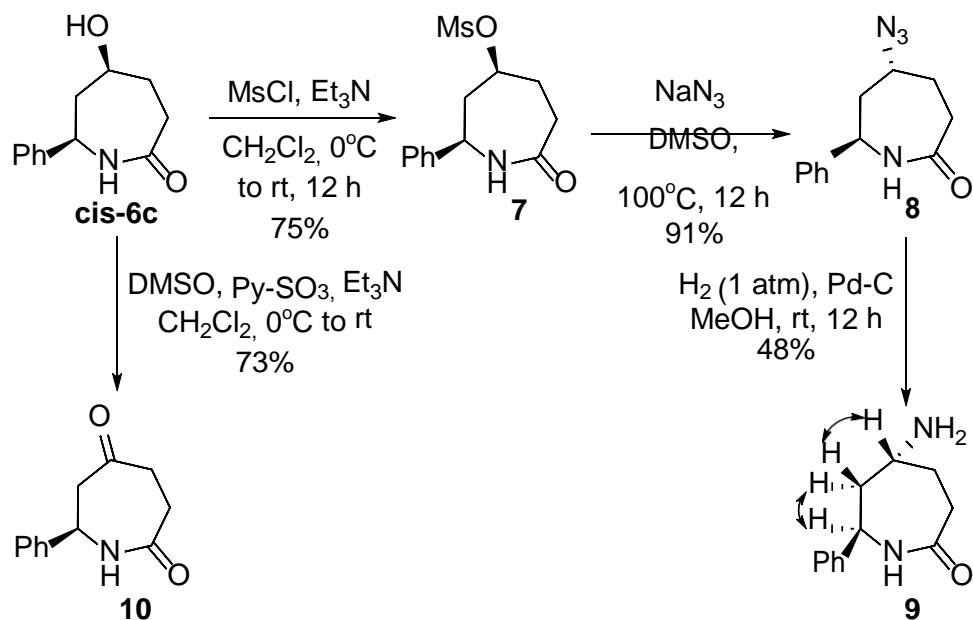


### 2.3 Функціоналізація отриманих лактамів

Наостанок залишилося показати можливість оперування отриманими сполуками з метою одержання деяких важливих функціоналізованих каркасів, на основі яких можна створювати білдинг-блоки для медичної хімії. Для цього необхідно використовувати лише діастереомерно чисті фракції отриманих лактамів, аби мати змогу оцінити вплив даних структур на енантіо/діастереоселективність реакцій, які застосовуються для модифікацій. При виборі об'єкта функціоналізації в даному випадку доцільно зупинитися на гідроксильній групі, оскільки вона присутня в усіх синтезованих сполуках, а також відкриває найбільші можливості для створення та введення нових функціональних груп. Відповідно, було застосовано два підходи до отримання нових функцій в молекулі: окиснення та нуклеофільне заміщення з метою одержання аміногрупи. Корисність гідроксильної групи в діастереомерно чистому гідроксиазепаноні **цис-6с**

продемонстровано за допомогою деяких поширених перетворень функціональних груп (Схема 2.5).

Схема 2.5. Функціоналізація цис-6с



Для цього на першій стадії була застосована широко розповсюджена реакція мезилування, що перетворює гідроксильну групу на гарний нуклеофуг. Отриманий мезилат **7** був виділений як чистий цис-діастереомер з виходом 75%. Подальше нуклеофільне заміщення NaN<sub>3</sub> в мезилаті **7** за жорстких умов призвело до утворення азиду **8** з майже кількісним виходом. Саме на цій стадії відбулося обернення конфігурації хірального центру в п'ятому положенні азепанону. Каталітичним гідруванням отриманого азиду **8** в присутності паладію на вугіллі в метанолі було отримано амін **9**, транс-конфігурацію якого було доведено аналізом спектрів ЯМР з використанням ЯЕО. До відновлення азиду **8** також було застосовано підхід Штаудингера з використанням PPh<sub>3</sub>, проте бажаний амін **9** не утворювався в таких умовах. Також перевірено можливість окиснення за реакцією Паріха–Доерінга спирту цис-6с; таким чином було отримано 4-кетолактам **10** з виходом 73%.

### 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищали відповідно до стандартних процедур<sup>[19]</sup>. Вихідні хлороксами **1'a-j** та оксим **1'k** були доступні з комерційних джерел. Комерційно доступні каталізатори гідрування попередньо промивали гарячим MeOH або EtOH перед використанням. Нагрівальні магнітні мішалки застосовували як джерело нагріву при контролі температури ІЧ-термометром. Температури плавлення вимірювали на автоматизованій системі температури плавлення. Колоночну хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) як стаціонарної фази. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C і <sup>19</sup>F записували на ЯМР-спектрометрі при 600 МГц для протонів, 151 МГц для Вуглецю-13 або при 500 МГц для протонів, 126 МГц для Вуглецю-13 і 470 МГц для Фтору-19 або 400 МГц для протонів, 101 МГц для Вуглецю-13 і 376 МГц для Фтору-19. Хімічні зсуви надаються в ppm від тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Структурні співвідношення були зроблені з додатковою інформацією з експериментів gCOSY, gHSQC, H–H NOE та NOESY. Елементні аналізи проводили в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри записували на приладі LCMS (хімічна іонізація (XI)) та приладі GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) були записані на LC/MSD TOF мас-спектрометрі з іонізацією електроспреем та часопротитним аналізатором. Препаративну флеш-хроматографію проводили на хроматографі з використанням 40 г або 330 г колонок. CCDC 2110684 (**2j**) містить додаткові кристалографічні дані для цієї статті. Ці дані можна отримати безкоштовно в Кембриджському центрі кристалографічних даних за посиланням [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Детальні методики, а також фізичні властивості усіх сполук знаходяться у додатку до науковій публікації з моїм співавторством<sup>[20]</sup>.

### **Загальна методика 1,3-диполярного циклоприсєднання для отримання ізоксазолінів 1a-1m, 3c, 3k, 5c**

Відповідний галогеноксим (40,2 ммоль) розчиняють в етилацетаті (100 мл) та додають відповідний алкен (42,2 ммоль активованого алкену (акрилату; або 3-кратний надлишок (121 ммоль) етил бут-3-єноату, пент-4-єноату) і натрій гідрокарбонат (44,2 ммоль) до інтенсивно перемішуваного гомогенного розчину за кімнатної температури. Отриману суміш перемішують протягом доби. Завершення реакції контролюють за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. Потім отриману суміш фільтрують через шар силікагелю і упарюють у вакуумі. Отримані сполуки очищують методом колонкової хроматографії, ВЕРХ, або перегонки у вакуумі.

*3-tert-Butyl 5-ethyl 4,5-dihydroisoxazole-3,5-dicarboxylate (1a)*: Сполуку очищують колонковою хроматографією на колонці RediSep 330 г (довжина циклу 26,6 CV, швидкість потоку 100 мл/хв), використовуючи градієнт н-гексан – метил-трет-бутиловий етер як єлюент, сушать за допомогою ліофілізації при охолодженні. Вихід 6,10 г (78% з **1'a** (5,76 г, 32,1 ммоль)). Безбарвна оліїста рідина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13 (dd, *J* = 10.9, 8.6 Гц, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 158.8, 152.0, 83.6, 79.6, 62.0, 37.7, 27.8, 14.0. LC/MS (CI): *m/z* = 188 [M-(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 244 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 261.1445, знайдено 261.1442; [M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub> Теор. розрахунок для 266.0999, знайдено 266.1001.

*Methyl 3-(methoxymethyl)-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxylate (1d):*

Сполуку очищують перегонкою у вакуумі. Вихід 3,95 г (79% з **1'd** (3,55 г, 28,9 ммоль)). Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5.12 (dd,  $J = 11.8, 6.4$  Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J = 17.6, 6.4$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 156.0, 77.2, 66.1, 58.3, 52.6, 39.1. LC/MS (CI):  $m/z = 174$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Теор. розрахунок для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ : C 48.55; H 6.40; N 8.09. Знайдено : C 48.73; H 6.62; N 8.41.

*Ethyl 3-cyclopropyl-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxylate (1e):*

Сполуку очищують методом ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18  $100 \times 19$  мм та систему систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать за допомогою ліофілізації при охолодженні. Вихід 690 мг (79% з **1'e** (568 мг, 4,77 ммоль)). Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4.97 (dd,  $J = 11.5, 6.6$  Гц, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 3.16 (dd,  $J = 17.3, 11.5$  Гц, 1H), 2.95 (dd,  $J = 17.2, 6.5$  Гц, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.02 – 0.79 (m, 2H), 0.81 – 0.63 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 160.4, 76.9, 61.6, 39.0, 14.0, 8.5, 6.3, 5.9. LC/MS (CI):  $m/z = 184$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$  184.0968, знайдено 184.0970;  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  201.1234, знайдено 201.1231;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$  206.0788, знайдено 206.0787.

*Ethyl 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxylate (1h):*

Сполуку очищують колонковою флеш-хроматографією (5 бар) з використанням градієнта н-гексан – метил-трет-бутиловий етер як елюенту, сушать за допомогою ліофілізації при охолодженні. Речовина існує як суміш ротамерів 3:2. Вихід 863 мг (95% з **1'h** (713 мг, 3,05 ммоль)). Безбарвна оліїста рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.06 – 4.93 (m, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.10 (t,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 4.04 – 3.79 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.23 (d,  $J = 9.0$  Гц, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 157.7, 156.0, 79.8, 77.7, 61.9, 52.1, 38.6, 28.3, 26.5, 14.0, 14.0. LC/MS (CI):  $m/z$  = 199 [M-CO<sub>2</sub>-(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 243 [M-(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>. Теор. розрахунок для C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С 56.36; Н 7.43; N 9.39. Знайдено : С 56.41; Н 7.10; N 8.99.

*Ethyl 3-(3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)propanoate (5c)* : Сполуку очищують методом ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать за допомогою ліофілізації при охолодженні. Вихід 11,5 г (50% з **1'c** (14,4 г, 93,1 ммоль)). Безбарвна рідина, яка твердне при стоянні на безбарвних скляних посудинах. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 4.86 – 4.77 (m, 1H), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 3.46 (dd,  $J$  = 16.5, 10.4 Гц, 1H), 3.02 (dd,  $J$  = 16.5, 7.4 Гц, 1H), 2.53 (t,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 2.03 (q,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>Н} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 156.4, 130.0, 129.6, 128.7, 126.6, 80.0, 60.5, 40.0, 30.4, 30.2, 14.2. LC/MS (CI):  $m/z$  = 248 [M+H]<sup>+</sup>. Теор. розрахунок для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: С 68.00; Н 6.93; N 5.66. Знайдено : С 67.95; Н 6.72; N 5.89.

### **Загальна методика отримання фторвмісних ізоксазолінів 1k, 1i, 3k**

Н-хлорсукцинімід (9,96 г, 74,9 ммоль) і хлоротриметилсилан (1 крапля) додають до 2,2,2-трифторацетальдегідоксиму напівгідрату (**1'k**, 57,4 ммоль) у хлороформі (126 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують протягом ночі (прибл. 12 год, контроль за допомогою <sup>1</sup>Н ЯМР). Потім додають гідрокарбонат натрію (7,23 г, 86,1 ммоль) і відповідний метакрилат (63,1 ммоль) і отриману суміш перемішують протягом ночі (прибл. 12 год, контроль за допомогою <sup>1</sup>Н ЯМР), потім фільтрують та випарюють у вакуумі.

*Ethyl 2-(3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)acetate* (**3k**) :

Сполуку очищують перегонкою у вакуумі. Вихід 8,52 г (66%) за загальною методикою. Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38 – 5.05 (m, 1H), 4.38 – 4.03 (m, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 1.40 – 1.16 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 148.4 (q,  $J = 37.2$  Гц), 119.1 (q,  $J = 271$  Гц), 78.9, 60.5, 38.5, 36.6, 13.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –66.8. GC/MS (EI):  $m/z = 180$  [ $\text{M-OEt}$ ] $^+$ , 206 [ $\text{M-F}$ ] $^+$ . Теор. розрахунок для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C 42.67; H 4.48; N 6.22. Знайдено : C 43.01; H 4.74; N 6.54.

### Типова методика гідрування ізоксазолінів **1a-1m, 3c, 3k, 5c**

У колбу на 40 мл поміщають якір магнітної мішалки, потім додають метил 3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (**1c**, 500 мг, 2,44 ммоль), каталізатор гідрування (1% за масою: 50 мг 10% Pd-C або 100 мг 5% Pt-C) і розчинник (5 мл, MeOH). Реакційну суміш гідрують воднем (1 атм) за допомогою гумового балона за кімнатної температури протягом 24–48 год. Завершення реакції контролюють за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР.

*tert-Butyl 4-hydroxy-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate* (**2a**): Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів цис-**2a** і транс-**2a** у співвідношенні 1:1, очищають флеш-хроматографією на силікагелі (5 бар) з використанням градієнта н-гексан – ізопропанол як елюент, висушують на потоці газоподібного азоту при 50 °C. Фракція (126 мг, 11% з **1a** (1,39 г, 5,70 ммоль)), що містить один цис-**2a** діастереомер, була виділена після хроматографії, існує як суміш ротамерів 3:1. Безбарвна аморфна склоподібна речовина.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (s, 0.25H) і 7.46 (s, 0.75H), 4.80 (s, 0.25H) і 4.71 (s, 0.75H), 4.33 (td,  $J = 8.7, 5.6$  Гц, 1H), 4.00 (dt,  $J = 8.8, 6.6$  Гц, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 6.75H), 1.39 (s, 2.25H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 170.2, 82.6, 68.9, 52.5,

34.0, 27.9. LC/MS (CI):  $m/z = 202$   $[M+H]^+$ . Іншу фракцію (631 мг, 55% з **1a** (1,39 г, 5,70 ммоль)) сполук виділяють у вигляді суміші цис- і транс-діастереомерів при бл. 2:3. Безбарвна тверда речовина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (s, 0.4H) і 7.46 (s, 0.6H), 4.93 (s, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Гц, 0.4H) і 4.08 – 3.88 (m, 0.6H), 2.73 (dt,  $J = 12.8, 7.7$  Гц, 0.6H), 2.45 (ddd,  $J = 13.4, 8.4, 2.6$  Гц, 0.4H), 2.26 (dt,  $J = 13.4, 8.4$  Гц, 0.4H), 1.94 (dt,  $J = 12.8, 9.0$  Гц, 0.6H), 1.40 (s, 5.4H), 1.40 (s, 3.6H). LC/MS (CI):  $m/z = 202$   $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4$  202.1074, знайдено 202.1074;  $[M+\text{Na}]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$  224.0893, знайдено 224.0899.

*5-Ethyl-3-hydroxypyrrolidin-2-one (2b)*: Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *цис-2b* та *транс-2b* у співвідношенні 1:1, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18  $100 \times 19$  мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при  $50^\circ\text{C}$ . Фракція сполуки, отриманої після хроматографії, містила при бл. 1:2 суміш *цис-2b* та *транс-2b* діастереомерів. Вихід 271 мг (48% з **1b** (748 мг, 4,37 ммоль)). Безбарвна тверда речовина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 0.67H), 7.88 (s, 0.33H), 5.33 (s, 0.67H), 5.28 (s, 0.33H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 0.67H), 3.40 – 3.34 (m, 0.33H), 2.55 – 2.39 (m, 0.33H), 2.13 – 1.98 (m, 1.33H), 1.60 – 1.47 (m, 0.67H), 1.41 (ddt,  $J = 13.7, 11.4, 6.8$  Гц, 1.67H), 0.88 – 0.81 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для *cis-2b* (minor):  $\delta$  178.9, 68.7, 53.4, 35.2, 29.4, 10.1; для *trans-2b* (major):  $\delta$  179.0, 69.7, 52.4, 36.3, 29.1, 9.7. LC/MS (CI):  $m/z = 130$   $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$  130.0863, знайдено 130.0864.

*3-Hydroxy-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-one (2d)*: Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *цис-2d* та *транс-2d* у



співвідношенні 2:3, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при 50 °С. Фракція сполуки, отриманої після хроматографії, містила прибл. 1:2 суміш **cis-2d** та **транс-2d** діастереомерів. Вихід 271 мг (24% з **1d** (3,55 г, 20,5 ммоль)). Безбарвна тверда речовина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 0.67H) і 7.46 (s, 0.33H), 4.84 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.8 Гц, 0.67H) і 4.25 (d, *J* = 8.1 Гц, 0.33H), 3.78 – 3.70 (m, 0.67H) і 3.68 – 3.61 (m, 0.33H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 0.33H) і 2.08 (dtd, *J* = 25.9, 13.5, 13.1, 7.0 Гц, 1.33H) і 1.56 (dt, *J* = 13.0, 7.8 Гц, 0.33H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) для *cis-1k* (minor): δ 178.3, 75.9, 75.6, 59.0, 50.6, 32.5; для *транс-1k* (major): δ 179.0, 69.1, 68.5, 59.0, 51.3, 32.6. LC/MS (CI): *m/z* = 146 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> 146.0812, знайдено 146.0814; [M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>3</sub> 168.0631, знайдено 168.0629.

*5-Cyclopropyl-3-hydroxypyrrolidin-2-one* (**2e**): Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *cis-2e* та *транс-2e* у співвідношенні 2:3, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при 50 °С. Фракція (52,3 мг, 24% з **1e** (1,39 г, 5,70 ммоль)), що містить один *cis-2e* діастереомер, була виділена після хроматографії. Безбарвна тверда речовина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 5.49 – 5.28 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 1.45 (dt, *J* = 12.4, 8.9 Гц, 1H), 0.80 – 0.67 (m, 1H), 0.48 – 0.32 (m, 2H), 0.23 – 0.11 (m, 2H). LC/MS (CI): *m/z* = 142 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> 142.0863, знайдено 142.0863. Інша фракція (105 мг, 48% з **1e** (1,39 г, 5,70 ммоль)), що містить

транс-**2e** діастереомер (dr 13:1), була виділена після хроматографії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.09 (t,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 2.95 (td,  $J = 7.8, 3.1$  Гц, 1H), 2.06 (ddd,  $J = 11.4, 7.9, 3.2$  Гц, 1H), 1.92 (dt,  $J = 12.9, 7.5$  Гц, 1H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 2H), 0.19 – 0.08 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) для *cis*-**1l**:  $\delta$  176.8, 69.4, 54.4, 37.4, 16.6, 3.2, 1.9; для *trans*-**1l**:  $\delta$  176.8, 68.5, 54.8, 37.1, 16.8, 2.9, 2.2. LC/MS (CI):  $m/z = 142$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . LC/MS (CI):  $m/z = 141$   $[\text{M}]^+$ . Теор. розрахунок для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : C 59.56; H 7.85; N 9.92. Знайдено: C 59.87; H 7.98; N 10.21. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$  142.0863, знайдено 142.0863.

*tert-Butyl 3-(4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-yl)azetidine-1-carboxylate (2h)*:  
Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *цис*-**2h** та *транс*-**2h** у співвідношенні 1:2, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18  $100 \times 19$  мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при 50 °С. Фракція сполуки, отриманої після хроматографії, містила прибл. 1:2 суміш *цис*-**2h** та *транс*-**2h** діастереомерів. Вихід 363 мг (69% з **1h** (612 мг, 2,05 ммоль)).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 0H), 5.44 (s, 1H), 4.04 (t,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.68 – 3.48 (m, 3H), 2.40 (ddd,  $J = 12.6, 8.7, 6.9$  Гц, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) для *цис*-**2h** (minor):  $\delta$  177.5, 69.5, 58.9, 32.8, 32.8, 25.7; для *транс*-**2h** (major):  $\delta$  177.4, 68.7, 60.5, 34.1, 32.3, 25.8. LC/MS (CI):  $m/z = 201$   $[\text{M}-\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$ , 279  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  257.1496, знайдено 257.1491;  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Теор. розрахунок для  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$  274.1761, знайдено 274.1762.

*Ethyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxy-4-oxopentanoate (3)*:  
Сполуку очищають колонковою флеш-хроматографією (5 бар) з використанням градієнта н-гексан – метил-трет-бутиловий етер як елюенту,

сушать на потоці газоподібного азоту при 50 °С. Вихід 59,8 г (55% з **1f** (108 г, 0,395 моль)). Безбарвна рідина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.20 (s, 1H), 4.49 (dt, *J* = 6.4, 4.2 Гц, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.03 (d, *J* = 5.1 Гц, 2H), 3.27 – 3.08 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.6, 4.0 Гц, 1H), 2.83 (dd, *J* = 16.6, 6.6 Гц, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.7, 173.4, 155.7, 79.8, 66.7, 61.9, 50.9, 43.4, 28.2, 14.0. LC/MS (CI): *m/z* = 298 [M+Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub> 298.1261, знайдено 298.1263.

*4-Hydroxy-6-(trifluoromethyl)piperidin-2-one (4k)*: Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *цис-4k* та *транс-4k* у співвідношенні 1:3, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при 50 °С. Фракція (517 мг, 22% з **3k** (2,89 г, 12,8 ммоль)) містила лише чистий *цис-4k* діастереомер. Безбарвна склоподібна тверда речовина. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 16.5, 5.1, 2.4 Гц, 1H), 2.16 (ddt, *J* = 12.3, 6.1, 2.9 Гц, 1H), 2.05 (dd, *J* = 16.5, 10.9 Гц, 1H), 1.43 (q, *J* = 11.4 Гц, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.3, 125.5 (q, *J* = 280 Гц), 62.6, 51.3 (q, *J* = 31.7 Гц), 41.7, 30.7. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ –77.1. LC/MS (CI): *m/z* = 184 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 184.0580, знайдено 184.0582; [M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>2</sub> 206.0399, знайдено 206.0399; [2M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 367.1087, знайдено 367.1097; [2M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 389.0906, знайдено 389.0913.

*5-Hydroxy-7-phenylazepan-2-one (6c)*: Неочищену сполуку спочатку отримують у вигляді суміші діастереомерів *цис-6c* та *транс-6c* у

співвідношенні 1:1, очищують за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та Систему ацетонітрил – вода як елюент, сушать на потоці газоподібного азоту при 70 °С. Фракція (442 мг, 39% з **5c** (1,37 г, 5,53 ммоль)) містила лише чистий *cis*-**6c** діастереомер. Безбарвна тверда речовина. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Гц, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74 (tt, *J* = 11.0, 4.1 Гц, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.81 (dt, *J* = 13.5, 10.9 Гц, 1H), 1.52 (ddt, *J* = 14.0, 9.4, 6.0 Гц, 1H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.57 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 1H), 4.90 – 4.71 (m, 1H), 3.08 (tt, *J* = 6.5, 3.3 Гц, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.21 (ddt, *J* = 11.6, 6.0, 3.0 Гц, 1H), 1.89 (dd, *J* = 14.0, 9.2 Гц, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.3, 141.3, 129.2, 128.4, 126.4, 72.2, 54.5, 45.5, 31.8, 31.6. <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 176.6, 142.7, 128.9, 127.4, 127.0, 51.1, 47.5, 43.9, 31.5, 31.0. LC/MS (CI): *m/z* = 206 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 206.1176, знайдено 206.1181; [M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub> 228.0995, знайдено 228.0995; [2M+H]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 411.2278, знайдено 411.2277; [2M+Na]<sup>+</sup> Теор. розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 433.2098, знайдено 433.2092. *cis*-7-*Oxo*-2-*phenylazepan*-4-*yl methanesulfonate* (**7**): 5-гідрокси-7-фенілазепан- 2-он (**6c**, 500 мг, 2,43 ммоль) розчиняють в дихлорметані (10 мл), потім додають триетиламін (1,23 г, 1,69 мл). Розчин охолоджують до 0 °С і по краплях додають метансульфонілхлорид (558 мг, 377 мкл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, завершення реакції контролюють за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР та LC/MS. Отриману суміш упарюють у вакуумі, залишок розчиняють в етилацетаті (10 мл), промивають водою (2 мл), BRINE (2 мл), сушать над сульфатом натрію та фільтрують через тонкий прошарок силікагелю. Фільтрат упарюють у вакуумі, залишок

перекристалізують з метил-трет-бутиловим етером (5 мл). Вихід 520 мг (75%). Тверда речовина жовтуватого кольору.

*cis-5-Azido-7-phenylazepan-2-one* (**8**): Сполуку **7** (300 мг, 1,06 ммоль) і натрій азид (206 мг, 3,17 ммоль) розчиняють в диметилсульфоксиді (3 мл) і суміш перемішують при 100 °С протягом ночі. Завершення реакції контролюють за допомогою LC/MS. Отриману суміш розбавляють з BRINE (5 мл), екстрагують етилацетатом (4 × 5 мл), об'єднану органічну фазу промивають H<sub>2</sub>O (5 мл), BRINE (5 мл), сушать над натрій сульфатом, фільтрують та випарюють в вакуумі. Вихід 220 мг (91%). Тверда речовина коричневого кольору.

*trans-5-Amino-7-phenylazepan-2-one* (**9**): Сполуку **8** (50,0 мг, 0,217 ммоль) розчиняють в MeOH (5 мл) і додають Pd-C (10%, 5,0 мг). Реакційну суміш гідрують H<sub>2</sub> (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Завершення реакції контролюють за допомогою LC/MS. Потім реакційну суміш фільтрують і випарюють у вакуумі. Сполуку очищують методом ВЕРХ, використовуючи колонку SunFireC18 100 × 19 мм та метанол – вода – амоніак як елюент. Вихід 21,2 мг (48%). Безбарвна масляниста рідина.

*7-Phenylazepane-2,5-dione* (**10**): 5-Гідрокси-7-фенілазепан-2-он (**6c**, 205 мг, 1,00 ммоль) розчиняють в дихлорметані (2 мл), потім додають триетиламін (318 мг, 3,15 ммоль) і диметилсульфоксид (класу ВЕРХ, 391 мг, 5,00 ммоль) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до 0 °С і додають Ру·SO<sub>3</sub> (477 мг, 3,00 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, завершення реакції контролюють за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР. Суміш виливають на лід (4 г), органічну фазу відокремлюють і більшу частину дихлорметану випарюють у вакуумі. Водну фазу екстрагують етилацетатом (2x10 мл), об'єднані екстракти додають до залишку, отриманого після випарювання дихлорметану.

Отриманий розчин промивають насиченим водним розчином натрій гідросульфату (2x10 мл), BRINE (2x10 мл), сушать над натрій сульфатом і випарюють у вакуумі. Вихід 148 мг (73%), безбарвна аморфна тверда речовина.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено межі застосування реакції відновної рециклізації ізоксазолін-5-карбоксилатів у відповідні лактами.
2. Встановлено, що зі збільшенням розміру замісника в третьому положенні ізоксазоліну співвідношенням між цис- та транс-діастереомерами гідроксилактаму в продуктах зсувається у сторону транс-продукту.
3. Проведено розширення методу на гомологи 3-фенілізоксазолін-5-карбоксилату та 3-трифторметилізоксазолін-5-карбоксилату.
4. Наведено два методи функціоналізації отриманого гідроксиазепанону, що полягають у застосуванні послідовних реакцій окиснення, відновлення, чи нуклеофільного заміщення гідроксильної групи.

## ЖИТЕПАТЫПА

- [1] Malykh, A. G.; Sadaie, M. R. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. *Drugs* **2010**, *70* (3), 287–312
- [2] Crepeau, A. Z.; Treiman, D. M. Levetiracetam: A Comprehensive Review. *Expert Rev. Neurother.* **2010**, *10* (2), 159–171.
- [3] Ye, L. W.; Shu, C.; Gagosz, F. Recent Progress towards Transition Metal-Catalyzed Synthesis of  $\gamma$ -Lactams. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (12), 1833–1845.
- [4] Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. Chemistry and Biology of Non-Tetramic  $\gamma$ -Hydroxy- $\gamma$ -Lactams and  $\gamma$ -Alkylidene- $\gamma$ -Lactams from Natural Sources. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26* (8), 1044–1062.
- [5] Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. Biologically Active  $\gamma$ -Lactams: Synthesis and Natural Sources. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (43), 10134–10156.
- [6] Jouyban, A.; Fakhree, M. A. A.; Shayanfar, A. Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, *13*, 524–535.
- [7] Zuccotti, G. V.; Mameli, C. Pidotimod: The Past and the Present. *Ital. J. Pediatr.* **2013**, *39* (1), 75.
- [8] Zhu, J.; Mix, E.; Winblad, B. The Antidepressant and Antiinflammatory Effects of Rolipram in the Central Nervous System. *CNS Drug Rev.* **2001**, *7* (4), 387–398.
- [9] Yost, C. S. A New Look at the Respiratory Stimulant Doxapram. *CNS Drug Rev.* **2006**, *12* (3–4), 236–249.
- [10] Sukhorukov, A. Y.; Sukhanova, A. A.; Zlotin, S. G. Stereoselective Reactions of Nitro Compounds in the Synthesis of Natural Compound Analogs and Active Pharmaceutical Ingredients. *Tetrahedron* **2016**, *72* (41), 6191–6281.
- [11] Auricchio, S.; Ricca, A. New Aspects in the Hydrogenolytic Opening of 2-Isloxazolines. *Tetrahedron* **1987**, *43* (17), 3983–3986.
- [12] Singh, V.; Madapa, S.; Yadav, G.; Maulik, P.; Batra, S. Interesting Results of Catalytic Hydrogenation of 3-(2-Nitrophenyl)isoxazoles and 3-(Nitrophenyl)-4,5-

- Dihydroisoxazoles. *Synthesis* **2006**, 2006 (12), 1995–2004.
- [13] Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Concise Asymmetric Synthesis of Fully Substituted Isoxazoline-N-Oxide through Lewis Base Catalyzed Nitroalkene Activation. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16 (29), 8605–8609.
- [14] Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazoline-n-Oxides through Conjugate Additioncyclization under Phase-Transfer Conditions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84 (10), 1057–1065.
- [15] Kim, J. N.; Chung, K. H.; Ryu, E. K. Alkali Metal Fluoride Promoted Generation of Nitrile Oxides from Hydroximoyl Chlorides. *Heterocycles* **1991**, 32 (3), 477–480.
- [16] Chalyk, B. A.; Khutorianskyi, A.; Lysenko, A.; Fil, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Gavrilenko, K. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O. Regioselective Synthesis of Functionalized 3- or 5-Fluoroalkyl Isoxazoles and Pyrazoles from Fluoroalkyl Ynones and Binucleophiles. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (23), 15212–15225.
- [17] Chalyk, B. A.; Hrebeniuk, K. V.; Fil, Y. V.; Gavrilenko, K. S.; Rozhenko, A. B.; Vashchenko, B. V.; Borysov, O. V.; Biitseva, A. V.; Lebed, P. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 5-(Fluoroalkyl)Isoxazole Building Blocks by Regioselective Reactions of Functionalized Halogenoximes. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (24), 15877–15899.
- [18] Torssell, K.; Zeuthen, O.; Torssell, K.; Servin, R.; Enzell, C. R.; Berg, J.-E.; Pilotti, A.-M. Reactions of *t*-Butyl Nitrones and Trimethylsilyl Nitronates. Synthesis and Reactions of Isoxazolidines and 2-Isoxazolines. *Acta Chem. Scand.* 1978, pp 118–124.
- [19] Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.;



Elsevier: Oxford, 2003.

[20] Chalyk, B. A., Khutoriatskyi, A. v., Vashchenko, B. v., Danyleiko, K., Grynyova, A., Osipova, A. O., Kozytskiy, A., Syniuchenko, D., Tsymbaliuk, A., Gavrilenko, K. S., Biitseva, A. v., Volochnyuk, D. M., Komarov, I. v., & Grygorenko, O. O. (2022). Reductive Cyclization of sp<sup>3</sup>-Enriched Functionalized Isoxazolines into  $\alpha$ -Hydroxy Lactams. *Journal of Organic Chemistry*, 87(2).