

Регио- и стереохимия 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к алканам

Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь
220141 Минск, ул. Акад. Купревича, 5/2, Беларусь, факс 37(517)264–8647

Обобщены данные по химии межмолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к производным алканов разного типа. Представлены различные аспекты стерео- и региохимического протекания этой реакции. Библиография — 182 ссылки.

Оглавление

I. Введение	464
II. Циклоприсоединение нитрилоксидов к аллильным и гомоаллильным спиртам и их производным	465
III. Циклоприсоединение нитрилоксидов к ненасыщенным аминам, амидам и родственным соединениям	467
IV. Циклоприсоединение нитрилоксидов к акрилатам, кротонатам и акриламидам	468
V. Циклоприсоединение нитрилоксидов к алканам в присутствии кислот Льюиса	472
VI. Циклоприсоединение нитрилоксидов к производным ненасыщенных альдегидов	474
VII. Алкенилборонаты в реакциях циклоприсоединения с нитрилоксидами	475
VIII. Винил- и аллилфосфиноксиды в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами	476
IX. Нитрилоксидный метод в химии углеводов	477
X. Стероидные олеофены в качестве диполярофилов в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами	478
XI. Другие примеры присоединения нитрилоксидов к ациклическим алканам	480

I. Введение

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к ненасыщенным системам широко применяют в синтезе гетероциклических соединений.^{1–5} Это обусловлено, по крайней мере, двумя причинами. Во-первых, благодаря высокой реакционной способности, нитрилоксиды вступают в реакции с самыми различными диполярофилами,¹ и, во-вторых, образующиеся циклоаддукты — изоксазолы и 4,5-дигидроизоксазолы — могут служить исходными веществами для разнообразных синтетических превращений, в том числе для получения природных соединений и их аналогов.^{2,3}

Настоящий обзор включает работы по 1,3-диполярному циклоприсоединению нитрилоксидов к алканам. Наиболее подробно рассмотрены проблемы регио- и стереохимии межмолекулярного циклоприсоединения, как правило, к нециклическим диполярофилам.

Р.П.Литвиновская. Доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории химии стероидов ИБОХ НАНБ.

Телефон: 37(517)263–7615, e-mail: litvin@ns.iboch.ac.by

В.А.Хрипач. Член-корреспондент НАНБ, доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией.

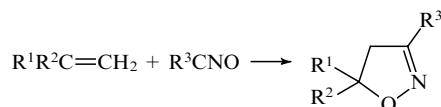
Телефон: 37(517)264–7648, e-mail: khripach@ns.iboch.ac.by

Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений, структурно-функциональные и прикладные аспекты стероидов и родственных им низкомолекулярных биорегуляторов, методология тонкого органического синтеза.

Дата поступления 7 декабря 2000 г.

Для генерирования нитрилоксидов обычно используют обработку хлорангидридов гидроксимовых кислот триэтиламином, дегидратацию первичных нитросоединений под действием изоцианатов или окисление альдоксимов с помощью *N*-хлорсукцинида.^{6–8} В последние годы предложены новые эффективные методы генерирования нитрилоксидов, например, из соответствующих альдоксимов под действием гипохлорита натрия,⁹ из гидроксимоилхлоридов в присутствии ацетата серебра(I),¹⁰ из сопряженных нитроалканов под действием хлорида титана(IV).¹¹ В последнем случае можно, в частности, получать α -функционализированные нитрилоксиды.

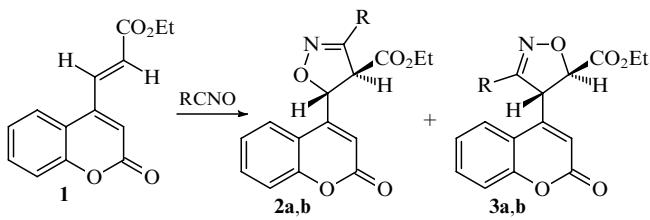
Циклоприсоединение нитрилоксидов к терминальным алканам часто описывают только с точки зрения региохимии процесса, отмечая образование одного региоизомера — 3,5-дизамещенного (в случае $R^1 = H$) или 3,5,5-тризамещенного (в случае $R^1 = Alk, Ar$ и др.) 4,5-дигидроизоксазола.^{12–17}



Рассмотрение стереохимических аспектов таких реакций говорит об их невысокой стереоселективности,^{18,19} если отсутствуют дополнительные условия, о которых речь пойдет ниже.

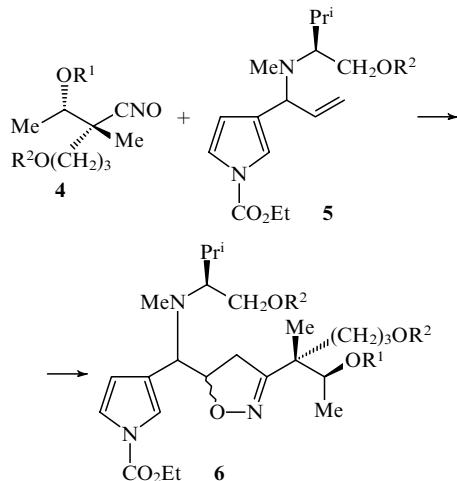
Несимметричные 1,2-дизамещенные алкены, как правило, дают два региоизомера.^{20–24} Однако некоторые соединения проявляют в реакции с нитрилоксидами высокую региоселективность. Так, при присоединении ацетонитрил-оксида к производному кумарина **1** были получены регио-

изомерные дигидроизоксазолы **2a** и **3a** в соотношении 75:3, а при присоединении 4-метоксибензонитрилосида образовался только региоизомер **3b**.²⁵



R = Me (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**).

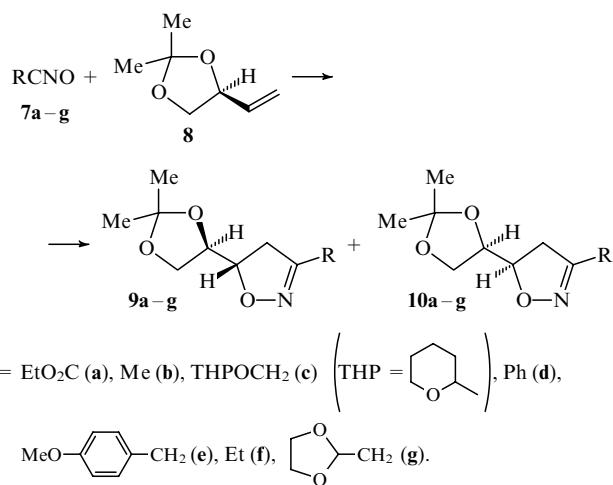
Были сделаны попытки провести 1,3-диполярное циклоприсоединение в асимметрическом варианте с использованием хиральных алkenов или нитрилоксидов. Однако попытки введения нового асимметрического центра с высокой стереоселективностью с помощью хиральных нитрилоксидов имели ограниченный успех.^{26–29} Так, при взаимодействии оптически активного нитрилоксида **4** в реакции с алкеном **5** получена смесь диастереомеров **6** в соотношении 2.5:1.³⁰ С другими нитрилоксидами образуется смесь примерно равных количеств диастереомеров.



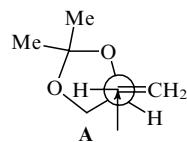
$R^1 = CH_2OMe$; $R^2 = Bu^tMe_2Si$.

II. Циклоприсоединение нитрилоксидов к аллильным и гомоаллильным спиртам и их производным

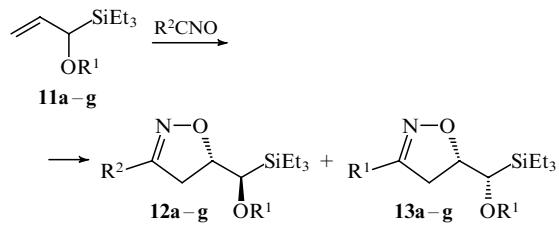
Аллильные спирты и их эфиры, имеющие в α -положении хиральный центр, часто используют в качестве диполярофилов, однако диастереоселективность этих реакций не всегда высока. Как правило, при взаимодействии нитрилоксидов с аллильными спиртами с небольшим преимуществом получаются *син*-изомеры.^{31,32} При использовании алkenов с защищеннымными гидроксильными группами в α -положении к двойной связи стереоселективность возрастает.^{33–36} Одним из первых примеров региоселективного циклоприсоединения нитрилоксидов к аллильным спиртам является взаимодействие этоксикарбонитрилоксида (**7a**) с (*S*)-(+)–*O*-изопропилidenбут-3-ен-1,2-диолом (**8**), в результате которого в качестве основного продукта реакции образуется *анти*-аддукт **9a** (соотношение **9a** : **10a** = 4 : 1).³⁵ В данном случае кислородсодержащий заместитель в аллильном положении контролирует стереохимию циклоприсоединения.



Нитрилоксиды **7b–g** реагируют с соединением **8** также с высокой диастереоселективностью, давая в основном продукты *анти*-присоединения (80–94%); при этом структура нитрилоксида лишь в малой степени влияет на селективность реакции.³⁴ Бут-3-ен-1,2-диол, содержащий незащищенные гидроксильные группы, проявляет в реакциях с нитрилоксидами низкую диастереоселективность, несколько выше она в случае диоксоланов, подобных соединению **8**.³³ Наибольшая диастереоселективность достигается при использовании спирокеталей вицинальных диолов.³⁶ Предполагают,³⁴ что циклоприсоединение происходит преимущественно через переходное состояние, соответствующее конформеру А (модель Козиковского). Нитрилоксид подходит к связи C=C со стороны, противоположной связи C–O (показано стрелкой). Таким образом, аллильный атом кислорода оказывает антинаправляющий, так называемый антипериплапарный эффект. Как было предположено Хоуком и соавт.³⁷ на основании расчетов, это обусловлено минимизацией вторичных взаимодействий несвязывающих орбиталей.



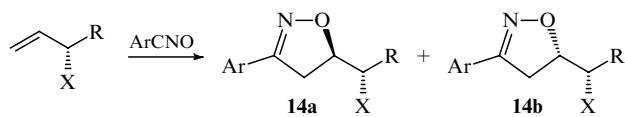
Изучены^{31,38} реакции циклоприсоединения пивало- и бензонитрилоксидов к α -гидроксиаллилсилану (**11a**) и его *O*-производным **11b–g**. Соединение **11a** дает смесь *син*- и *анти*-аддуктов с небольшим избытком *син*-изомера **13a**; варьирование различных ацилированных производных мало влияет на стереоселективность реакции, в то время как силиловый эфир **11b** дает в основном продукты *анти*-присоединения **12b** (94%).



$R^1 = H$ (**a**), $SiMe_2Bu^t$ (**b**), $COMe$ (**c**), CO_2Me (**d**), $4-MeOC_6H_4CO$ (**e**), $COPh$ (**f**), $4-NO_2C_6H_4CO$ (**g**); $R^2 = Bu^t$, Ph .

Показано,³¹ что син-селективность циклоприсоединения нитрилоксидов, характерная для большинства изученных аллильных спиртов, уменьшается при увеличении прото-ноакцепторной способности используемого растворителя.

Подробно исследована стереохимия циклоприсоединения бензонитрилоксидов к аллильным спиртам и их эфирам, аллилхлоридам и 3,3-дифенилпропену.^{39, 40}



R = Me, Ph, Et, Bu^t; X = OH, OMe, OBn, OTHP, OSiMe₂Bu^t, Cl, Ph, Me; Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄.

И в этом случае аллильные эфиры реагируют с нитрилоксидами стереоселективно (до 95% при X = OMe, OSiMe₂Bu^t), давая продукты *анти*-присоединения **14a**; селективность реакции увеличивается с увеличением размера заместителя R. Спирты образуют предпочтительно продукты *син*-присоединения **14b**, но с низкой селективностью. Замена эфирного аллильного заместителя на Cl, Ph или Me приводит к полной или частичной потере стереоселективности (при этом, однако, соотношение диастереомеров существенно влияет заместитель в нитрилоксиде). Такое поведение аллилгалогенидов было описано и другими авторами.^{41, 42}

На основании экспериментальных данных^{37, 43, 44} и расчета моделей переходных состояний реакции 1,3-диполярного присоединения нитрилоксидов к алканам полагают, что переходные состояния в основном имеют структуру, приведенную на рис. 1,а. При этом заместители в аллильном положении могут располагаться извне, внутри и в *анти*-положении по отношению к образующейся связи C—O.

Основной продукт возникает из переходного состояния **A**, в котором самый большой заместитель (L) находится в *анти*-положении, а средний (M) — внутри (рис. 1,а). Переходное состояние **B** (рис. 1,б) приводит к минорному изомеру. Позиция извне более требовательна к стерическим факторам за счет взаимодействия с атомом кислорода нитрилоксида. Большое влияние оказывают электронные характеристики заместителей. Так как циклоприсоединение нитрилоксидов — слабоэлектрофильная реакция, донорный заместитель в аллильном положении в переходном состоянии находится предпочтительно в *анти*-положении, в то время как акцепторные заместители — либо внутри, либо извне (чтобы минимизировать электронные взаимодействия).³⁹

Эта модель переходного состояния, названная моделью Хоука, хорошо помогает интерпретировать влияние заместителей на стереохимию 1,3-диполярного присоединения.

Образование водородной связи между атомом кислорода нитрилоксида и гидроксильной группой циклических аллильных спиртов стабилизирует *трео*-переходное состояние **A** (рис. 1,б). Относительно низкую стереоселективность в случае ациклических аллильных спиртов можно объяснить тем, что в переходном состоянии конформации **A** и **B** могут конкурировать между собой.^{43, 44}

Следует отметить, что повышение стереоселективности с увеличением объема заместителя R в аллильном спирте

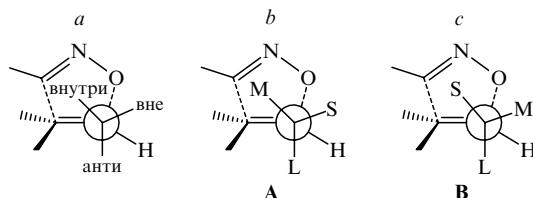
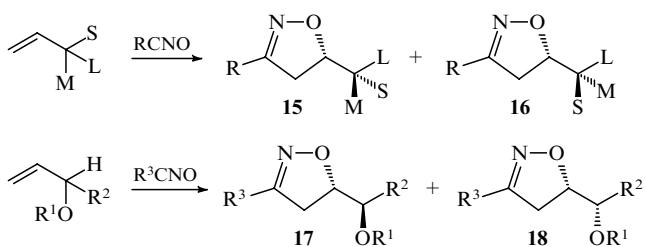


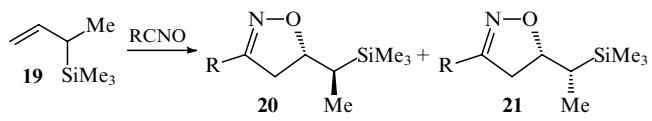
Рис. 1. Модели переходного состояния реакции 1,3-диполярного присоединения нитрилоксидов к алканам.^{43, 44}
Обозначение заместителей: L — наибольший (large), M — средний (medium), S — маленький (small).

хорошо согласуется с моделью Хоука, но не может быть объяснено моделью переходного состояния, предложенной Козиковским.³⁴

Таким образом, в реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным алкенам, в которых заместители в аллильном положении различаются по объему, предпочтительно образуются диастереомеры **15**. Стереоселективность зависит от относительных размеров средней (M) и большой (L) групп и колеблется от незначительной (при M = Me, L = Et соотношение **15**:**16** = 1:1) до умеренной (при M = Me, L = Bu^t соотношение **15**:**16** = 4:1). Когда группа M = AlkO, сохраняются те же тенденции, хотя стереоселективность несколько выше. *анти*-Диастереомер **17** обычно преобладает над *син*-диастереомером **18** (соотношение ~3:1). При R² = Bu^t образуется исключительно *анти*-изомер. Соотношение *син*- и *анти*-изомеров в таких реакциях мало меняется при изменении стерических и электронных факторов как в заместителе R³ нитрилоксида, так и в заместителе R¹ при кислороде.³⁹



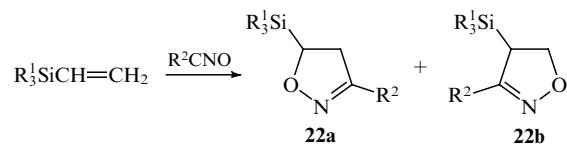
Предположив, что стерические и электронные эффекты trimethylsilyльной группы⁴³ в аллильном положении могут способствовать образованию *анти*-циклоаддуктов, в работе⁴⁵ изучили поведение силианов типа **19** в реакции с нитрилоксидами.



R = Ph, Bu^t.

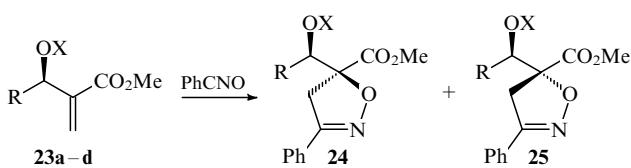
Однако диастереоселективность этой реакции была низкой, хотя основной продукт **20** (60–65%) соответствовал модели Хоука. Таким образом, при отсутствии кислородсодержащего заместителя в аллильном положении высокой диастереоселективности добиться трудно.

Недавно было показано,⁴⁶ что соотношение 5- и 4-силилзамещенных аддуктов **22a** и **22b**, полученных в результате циклоприсоединения нитрилоксидов к триалкокси(ванил)силанам, зависит от природы заместителей при атоме кремния и от метода генерирования нитрилоксида. Наиболее селективно проходит реакция при R¹ = Me₃SiO и R² = Me (соотношение **22a**:**22b** = 10:1).



R¹ = MeO, EtO, Me₃SiO, NCH₂CH₂O; R² = Me, Et, Ph.

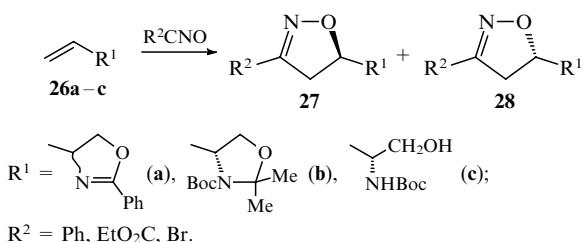
Показано,⁴⁷ что при циклоприсоединении нитрилоксидов к 1,1-дизамещенным алканам **23**, содержащим в аллильном положении гидрокси- или алоксигруппу (так называемым аддуктом Вайлиса–Хиллмана), преимущественно образуются *син*-изомеры **24**, а стереоселективность зависит от заместителя R.



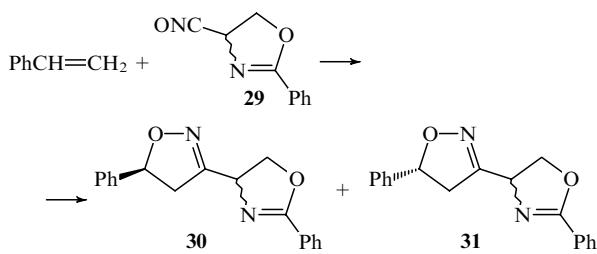
Соединение	R	X	Соотношение	Соединение	R	X	Соотношение
23			24:25	23			24:25
a	Me	H	3:1	c	Pr ⁱ	H	32:1
		Bu ^t Me ₂ Si	6:1			Bu ^t Me ₂ Si	7:1
b	Pr ⁿ	Ac	1:1	d	Ph	Ac	9:1
		H	12:1			H	2:1
		Bu ^t Me ₂ Si	7:1			Bu ^t Me ₂ Si	4:1
		Ac	3:1			Ac	1:1

III. Циклоприсоединение нитрилоксидов к ненасыщенным аминам, амидам и родственным соединениям

Направляющий эффект атома азота в аллильном положении изучен меньше, чем атома кислорода. Описано циклоприсоединение нитрилоксидов к винилглицину и 2-аминобут-3-ен-1-олу,^{48–50} при этом отмечена низкая селективность реакции. Проанализированы⁵¹ реакции ряда нитрилоксидов с *(R,S)*-4-винил-2-фенил-4,5-дигидрооксазолом (**26a**), *N*-бензилоксикарбонил-4(*R*)-винил-2,2-диметилоксазолидином (**26b**) и (2*R*)-(*N*-бензилоксикарбонил)бут-3-енолом (**26c**). Отмечен более высокий уровень селективности для циклических соединений (**26a,b**), чем для ациклического аналога (**26c**). При этом *эректо*-изомеры 4,5-дигидроизоксазолов **27** являются основными продуктами реакции. Наиболее селективно проходит реакция алкена **26a** с этоксикарбонилнитрилоксидом (соотношение изомеров **27:28** = 82:18).



Изучен эффект введения асимметрического центра в нитрилоксидную компоненту.⁵² Циклоприсоединение к стиролу, например, 4,5-дигидрооксазол-4-илнитрилоксида **29** дает смесь (1:1) 5-фенил-4,5-дигидроизоксазолов **30** и **31**. Авторы объяснили это слишком большим расстоянием между уже существующим в молекуле асимметрическим центром и вновь образующимся.



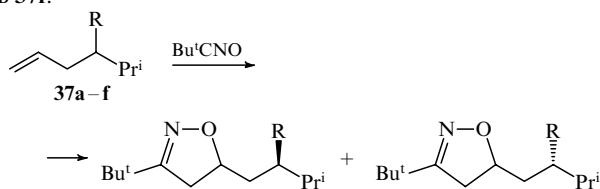
при этом меняется незначительно. При проведении реакции в ГМФА для обоих амидов получено сходное распределение продуктов. Это можно объяснить на основании модели **C**. Когда растворитель в качестве водород-связывающего акцептора замещает нитрилоксид, скорость образования аддукта **33f** уменьшается, но скорость образования других продуктов изменяется мало, в результате чего общая степень конверсии тоже уменьшается.

Модель **C** предсказывает также, что выход циклоаддуктов типа **33** зависит от способности амида образовывать водородную связь. Так, исследование амидов **32h–p** показало, что очевидна тенденция к увеличению селективности реакции с увеличением кислотности амидного протона. Интересно, что сульфонамидная группа, в которой кислотность протона наибольшая в изученной серии, не проявляет высокой селективности. По-видимому, объемная сульфонильная группа препятствует образованию переходного состояния **C**. Однако нельзя исключить влияния и других факторов.

Из приведенных данных видно, что введение дизамещенного амидного заместителя в аллильное положение алкена может изменять регио- и стереоселективность циклоприсоединения нитрилоксидов. Не последнюю роль в этом эффекте играет образование водородных связей в переходном состоянии.

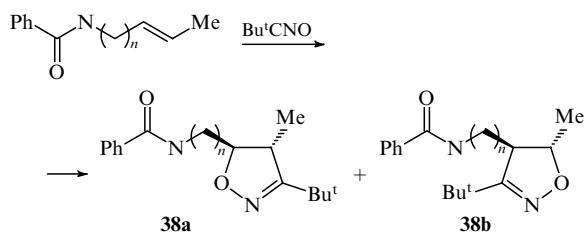
Следует отметить, что в изученных ранее^{55–58} реакциях циклоприсоединения к ациклическим аллильным амидам наблюдалась низкая стереоселективность процесса. Однако было установлено,⁵⁹ что амидные заместители сильнее влияют на селективность циклоприсоединения, чем аллильные спиртовые группы; в случае циклических амидов эффект значительно выше.

Стереоселективность присоединения к нитрилоксидам гомоаллильных амидов **37a–d** невысока во всех случаях и сравнима с таковой для гомоаллильных спиртов **37e** и аминов **37f**.



R = NHCOMe (a), NHCOCF₃ (b), NHSO₂Me (c), NHSO₂CF₃ (d), OH (e), NH₂ (f).

Региоселективность реакции циклоприсоединения пивалонитрилоксида к аллильным и гомоаллильным ациклическим амидам с дизамещенной двойной связью также невысока: региоизомеры **38a** и **38b** образуются в соотношении ~2:1.⁵⁹

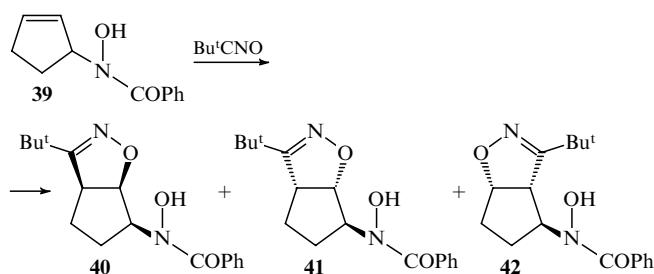


n = 1, 2.

При 20°C циклоприсоединение протекает медленно и через 5 сут. 70% исходного алкена остается непрореагировавшим. Несколько выше выход при 80°C, но региоселективность реакции по-прежнему низка. Авторы работы⁵⁹ делают вывод, что в ациклических системах образование водородной связи в переходном состоянии не играет важной роли (в

противном случае количество региомеров **38a** было бы значительно больше).

При использовании в качестве диполярофила гидроксамовой кислоты **39** донором протона является гидроксильная группа. В результате реакции получено три изомера в соотношении **40:41:42 = 11:2:4**. Таким образом, гидроксаматная гидроксильная группа является лучшей направляющей группой, чем спиртовая, и ее эффект сравним с эффектом NH-группы.⁵⁹



IV. Циклоприсоединение нитрилоксидов к акрилатам, кротонатам и акриламидам

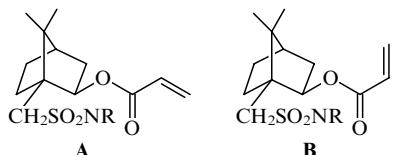
Эффективный подход к оптически активным дигидроизоксазолам мог бы стать альтернативой хорошо известным асимметрическим альдольным реакциям, а также новым методом синтеза энантиомерно чистых первичных аминов. В реакции циклоприсоединения нитрилоксидов для асимметрической индукции применяли два способа: введение аллильного асимметрического центра в диполярофил^{34,35} или использование хиального нитрилоксида.²⁷ Попытки создания эффективных методов диастереоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов посредством применения ментиловых эфиров аллильных спиртов⁶⁰ не увенчались успехом.

Так, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-нитробензонитрилоксида с оптически активным акрилатом **43a** и аллильным эфиром **43b** привела к смеси диастереоизомеров **44** и **45** лишь с 4%-ным преобладанием соеди-

R ¹	X	Y	Соединение 43	R ²	Соотношение 44:45
	O	H	a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1:1
	CH ₂	H	b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1:1
	O	H	c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1:1
	O	H	d	Bu ^t	1:3
	O	Me	e	Ph	1:4
	O	Me	e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1:2
	O	Me	e	Bu ^t	1:1
R ³ = Pr ⁱ , C ₆ H ₁₁	O	Me	e	Ph	1:1

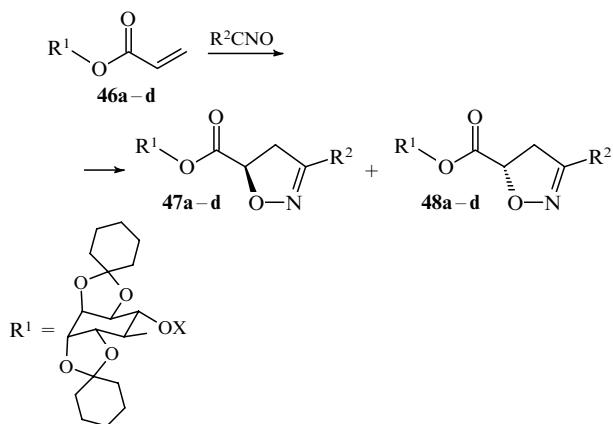
нения **45**. При взаимодействии с 4-нитробензонитрилоксидом борнильного эфира **43c** селективность несколько выше. Заметная стереоселективность была отмечена только для сульфонамидных производных **43d,e** в реакции с изобутиронитрилоксидом и с циклогексанонитрилоксидом. Основными изомерами в этих реакциях являются диастереомеры **44** с (*S*)-конфигурацией вновь образующегося хирального центра.⁶¹

Полагают,⁶¹ что основные диастереомеры **44** являются продуктами циклоприсоединения нитрилоксида к *s*-*cis*-конформерам **A** акрилатов **43d,e**, в то время как минорные диастереомеры возникают в результате присоединения к *s*-*trans*-конформерам **B**.



Позже было показано,⁵ что акрилаты **43d,e**, содержащие сульфонамидную группу, и в других реакциях циклоприсоединения участвуют преимущественно в *s*-*cis*-конформации.

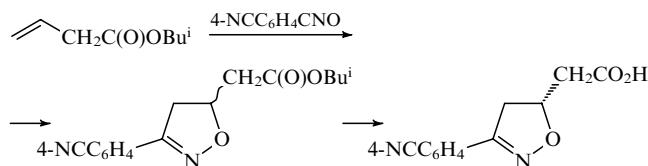
Авторы работ^{62,63} сообщали о получении оптически активных 4,5-дигидроизоксазолов путем присоединения нитрилоксидов к хиральным акриловым эфирам, в которых вспомогательными хиральными заместителями являются циклита. Акриловые эфиры **46a-d** при взаимодействии с бензонитрилоксидом ($R^2 = Ph$) дали смесь дигидроизоксазолов **47** и **48**. При этом в случае эфиров с метоксиметильным (**46a**) и бензильным (**46b**) заместителями диастереоселективность была низкой, в то время как наличие объемных *premet*-бутилдиметил- и *premet*-бутилдифенилсилильных заместителей в эфирах **46c,d** обеспечивает высокую π -фациальную селективность. Такой стереохимический результат объясняется тем, что основной изомер **47** образуется из *s*-*cis*-конформера акрилата. Объемная *premet*-бутилдифенилсилильная группа эффективно блокирует атаку с обратной стороны двойной связи. Максимальная диастереоселективность достигается при проведении реакции в бензole.



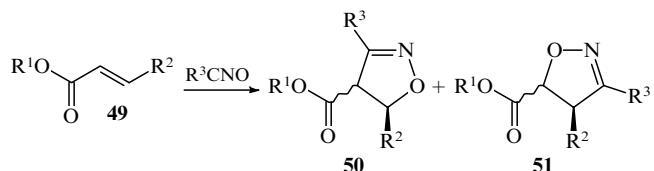
Соединение	X	R ²	Соотношение	Соединение	X	R ²	Соотношение
46			47:48	46			47:48

a	CH ₂ OMe	Ph	1:2	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Me	10:1
b	Bn	Ph	1:1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Et	9:1
c	Bu ^t Me ₂ Si	Ph	5:1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	n-C ₅ H ₁₁	9:1
d	Bu ^t Ph ₂ Si	Ph	19:1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Bu ^t	10:1
				d	Bu ^t Ph ₂ Si	4-ClC ₆ H ₄	9:1

Циклоприсоединение 4-цианобензонитрилоксида к изобутилвинилацетату приводит к рацемической смеси дигидроизоксазолов,⁶⁴ однако авторы нашли, что гидролиз этой смеси под действием липазы PS30 дает оптически чистую [4,5-дигидро-3-(4-цианофенил)изоксазол-5-ил]уксусную кислоту с (*R*)-конфигурацией хирального центра.



Присоединение нитрилоксидов к борнилкрутонаратам **49** ($R^2 = Me$) дало два региоизомерных циклоаддукта **50** и **51**; причем каждый из них был смесью диастереомеров.⁶⁵



R ¹	R ²	R ³	Выход аддуктов, %	
			50	51
	Me	Ph	65	22
	Me	Me	75	25
	Me	Ph	56	26
	Me	Me	46	25
	H	Me	—	79
	Me	Ph	63	28
	Me	Me	76	24
	H	Me	—	94

Диастереоселективность этой реакции $> 80\%$. Диастереомеры были разделены, и после расщепления сложноэфирной связи получены энантиомерно чистые 4,5-дигидроизоксазолы. Региоселективность реакции почти не зависит от заместителя в борнильном остатке и природы нитрилоксида.

При присоединении нитрилоксидов к акрилатам **49** ($R^2 = H$) образуются почти исключительно стерически предпочтительные продукты **51**, а диастереоселективность реакции сопоставима с диастереоселективностью циклоприсоединения к кротонатам, что позволяет говорить о сходных переходных состояниях, которые получаются при атаке диполя наименее заслоненной строны алкена в *s*-*cis*-конформации.⁶⁶

Когда в реакцию с нитрилоксидами вступают производные коричной кислоты, то в случае метилциннамата **52a** образуется смесь региоизомерных дигидроизоксазолов **53a** и **54a** в соотношении 4:1.⁶⁷ Использование третичных аминов **52b-f** неожиданно привело к изменению региоселективности, в то время как в случае первичных и вторичных аминов региоселективность такая же, как со сложными эфирами. Удивительным является и тот факт, что замена заместителя при атоме азота практически не влияет на региохимию про-

цесса. Таким образом, региоселективность реакции можно менять, используя различные производные коричной кислоты и разные нитрилоксиды.

Соединение 52	Y	Соотношение 53 : 54
a	OMe	4 : 1
b	NEt ₂	1 : 3
c	N(Me)CH ₂ CO ₂ Me	1 : 2
d	N(Ph)CH ₂ CO ₂ Me	1 : 2
e	Метиловый эфир L-пролина	см. ^a
f	N(CH ₂ CO ₂ Et) ₂	1 : 3

^a Основной продукт реакции — соединение 54.

Использование хиральных акриламидов в качестве диполярофилов описано в работах^{68–73}. За счет поворота вокруг C—N-связи акриламид может иметь два низкоэнергетических ротамера. Так, циклоприсоединение нитрилоксидов к оптически активному акрилоилсультаму 55 дает смесь диастереомеров 56 и 57, однако диастереоселективность реакции довольно высока, особенно в неполярных растворителях.⁶⁸

R	Растворитель	Соотношение 56 : 57
Bu ^t	C ₆ H ₁₄	19 : 1
Bu ^t	PhMe	9 : 1
Bu ^t	CH ₂ Cl ₂	4 : 1
Ph	C ₆ H ₁₄	19 : 1
Me	C ₆ H ₁₄	9 : 1
Et	C ₆ H ₁₄	9 : 1
Me (CH ₂) ₂ O	PhH	7 : 1

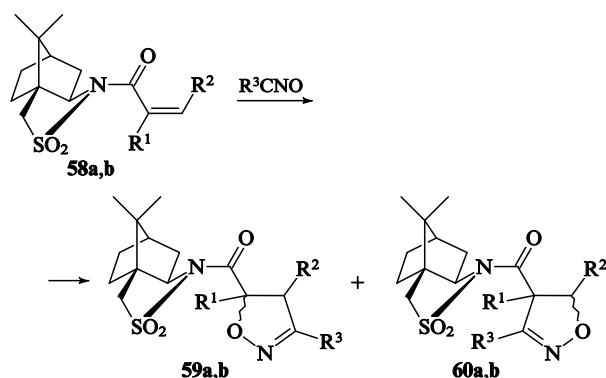
Полученные результаты позволили предложить модель переходного состояния, существование которой подтверждено исследованиями соединения 55 методом РСА.⁶⁸

Согласно расчетам⁷⁴ только в *s*-*транс*-конформере отсутствует диполь-дипольное взаимодействие групп C=O и S=O и, следовательно, стерическая дестабилизация. Однако эта модель не может быть применена к реакциям, промотируемых кислотами Льюиса, так как за счет хелатирования изменяется предпочтительная конформация.⁷⁴

На основании квантово-механических расчетов энергетических и геометрических параметров переходных состояний полагают,⁷⁵ что кулоновские взаимодействия являются основным фактором диастереофасной дифференциации.

Кулоновское взаимодействие атома кислорода нитрилоксида с сультамным эндо-атомом кислорода и (в меньшей степени) с атомом серы обуславливает энергетическую предпочтительность переходных состояний, возникающих при подходе нитрилоксида к двойной связи над сультамным циклом и приводящих к соединениям типа 56 (хотя подход нитрилоксида к двойной связи под сультамным циклом с образованием изомеров 57 более благоприятен пространственно).

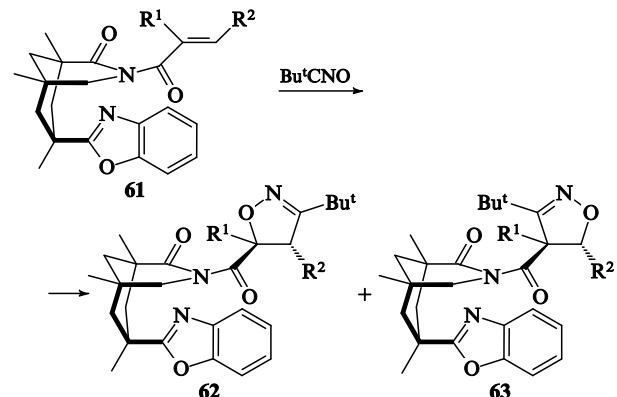
Было показано,^{21,76} что метакрилоилсультам 58a не очень активен в реакции с нитрилоксидами и обеспечивает довольно низкий уровень асимметрической индукции при полной региоспецифичности процесса (соотношение диастереомеров 59a : 60a ≈ 2 : 1; стереохимию продуктов не определяли).



$R^1 = Me, R^2 = H$ (a); $R^1 = H, R^2 = Me$ (b); $R^3 = Et, Bu^t, Ph$.

Кротоноилсультам 58b дает высокий уровень диастереоселективности (соотношение диастеремеров 9 : 1), однако региоселективность реакции недостаточна: выделено четыре продукта, при этом региоизомеры 59b и 60b образуются примерно в равных количествах.

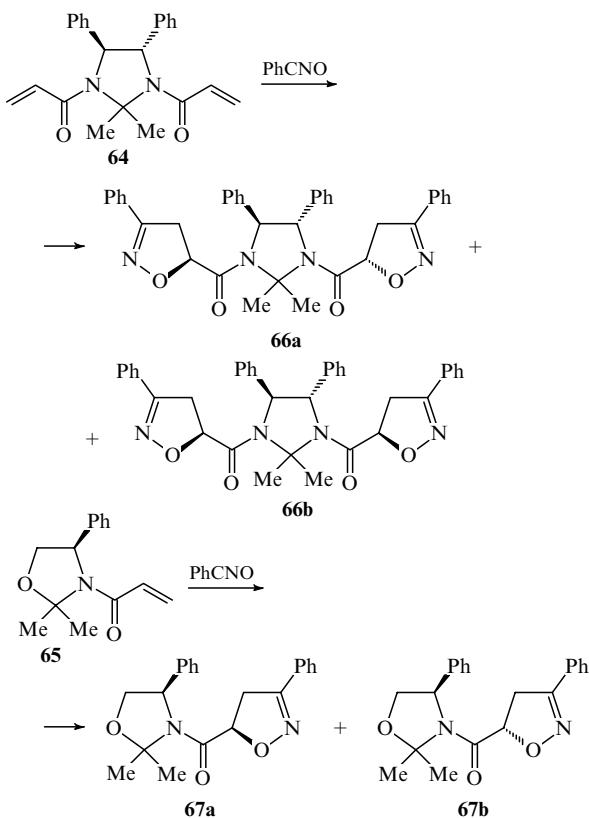
Высокая селективность достигается при использовании бензооксазольных имидов Рибека 61,⁷⁷ которые благодаря U-образной структуре молекулы обладают уникальной способностью контролировать селективность реакции: соотношение региоизомеров 62 : 63 достигает 99 : 1.



$R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Ph, CO_2Et$.

Акриламиды⁶⁹ и α, β -ненасыщенные эфиры,⁷⁸ содержащие в β -положении симметричный имидазолидиновый хиральный заместитель, обеспечивают исключительно высокую диастереоселективность при присоединении нитрилоксидов, однако первые из них — весьма труднодоступные соединения, а вторые показывают низкую региоселективность. Реакции 2,2-диметил-(4*S*,5*S*)-дифенил-*N,N'*-диакрилоилимидазолидина (64) и 2,2-диметил-(4*R*)-фенил-*N*-акрилоилилизоксазолидина (65) с бензонитрилоксидом проходят с

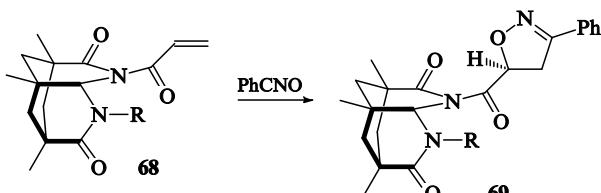
хорошей диастереоселективностью.⁷⁹ Соединение **64** дало смесь диастереомерных циклоаддуктов **66a** и **66b** в соотношении $\sim 5:1$, а с соединением **65** образовалась смесь дигидроизоксазолов **67a** и **67b** (соотношение $\sim 4.5:1$).



Гидролиз продуктов реакции в обоих случаях приводит к соответствующим дигидроизоксазолам с высокой оптической чистотой. На основании строения продуктов **66a,b** и **67a,b** можно заключить, что акриламиды **64**, **65** в переходном состоянии находятся в *s-cis*-конформации, а бензонитрилоксид атакует двойную связь со стороны, противоположной фенильному заместителю.

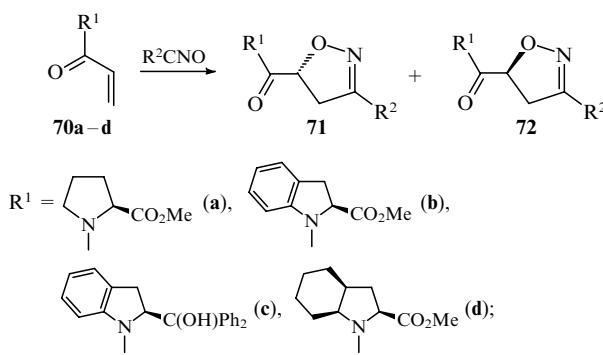
Исследование взаимодействия различных ненасыщенных соединений с бензонитрилоксидом методом конкурирующих реакций²¹ позволило построить приблизительную шкалу реакционной способности алkenов: активированный монозамещенный $>$ активированный 1,1-дизамещенный $>$ неактивированный 1,1-дизамещенный $=$ активированный *транс*-1,2-дизамещенный.

Высокий уровень диастереоселективности достигнут при использовании в качестве диполярофилов соединений **68** — производных триксилоты Кэмпа с хиральным центром у одного из атомов азота.^{69,76} Аддукты **69** с (*R*)-конфигурацией нового хирального центра образуются более чем с 98%-ным избытком. При этом отмечено, что псевдоэнантиомерный алкан приводит к изомерному по атому C(5') изоксазолину.



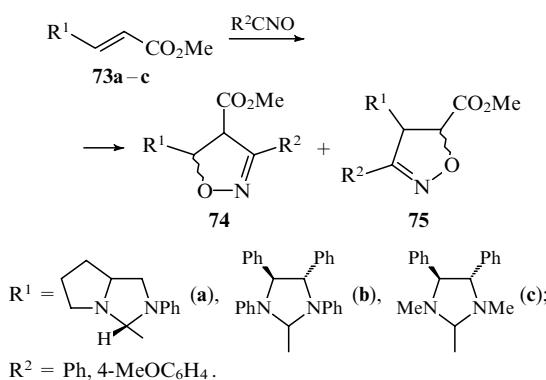
$\text{R} = (S)$ -1-фенилэтил, 2-нафтил.

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к хиральным акриламидам, производным (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты **70a–d**, приводит к хиральным 4,5-дигидроизоксазолам **71**, **72**.⁸⁰ Стереоселективность реакции определяется главным образом строением диполярофила. Она практически не зависит от применяемого растворителя, однако может несколько меняться в зависимости от структуры нитрилоксида. Диполярофилы **70a–d** отличаются по своим стерическим параметрам. Наибольший стерический фактор имеет соединение **70c** за счет двух фенильных колец, в то время как в жесткой молекуле алкена **70d** стерический фактор обусловлен влиянием циклогексанового кольца. В последнем случае стереоселективность реакции наивысшая (до 95% изомера **71d**).



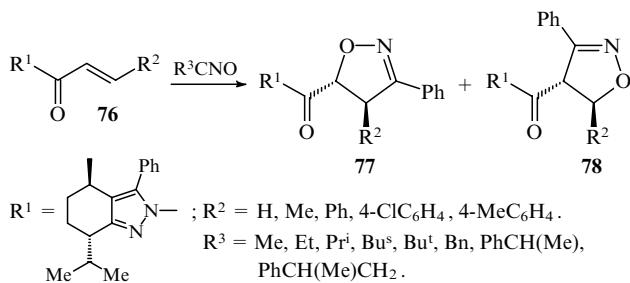
$\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 3,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$.

Изучено асимметрическое циклоприсоединение к α,β -ненасыщенным эфирам **73a–c** с хиральным имидазолидиновым заместителем в β -положении.⁷⁸ Регио- и стереоселективность низки при использовании метилакрилата **73a**: в небольшом избытке образуются изомеры *транс*-**74**. Присоединение ненасыщенных эфиров **73b,c**, содержащих симметрично замещенный имидазолидиновый фрагмент, протекало регио- или диастереоселективно в зависимости от природы заместителя при атоме азота гетероцикла. Так, реакция акрилата **73b** была региоспецифична. В зависимости от природы нитрилоксида образовывались разные региоизомеры, но во всех случаях они представляли собой смесь диастереомеров ($\sim (3:2)$:1). С соединением **73c** реакция проходила с невысокой региоселективностью (соотношение региоизомеров **74:75 = (3:2):1), но каждый из региоизомеров представлял собой индивидуальный (*4S,5S*)-диастереоизомер.**

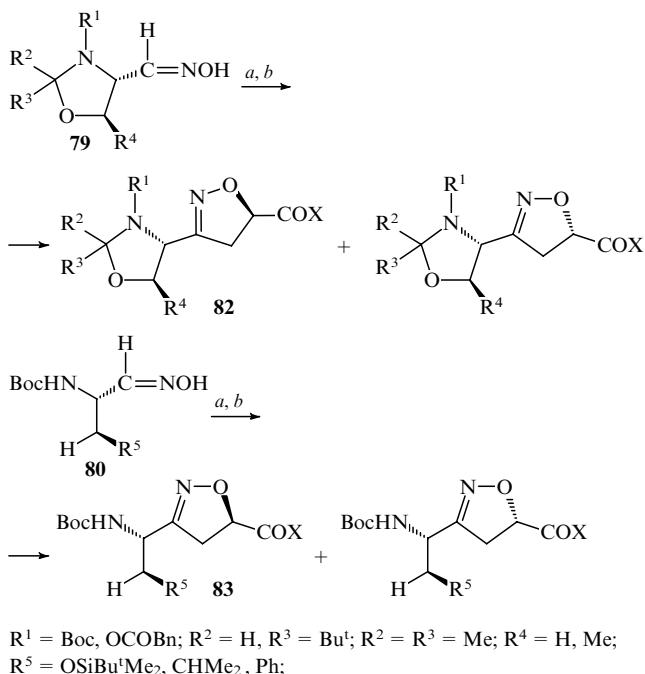


$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

В качестве вспомогательных хиральных заместителей были исследованы (*4R,7S*)-7-изопропил-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазолы **76**.⁸¹ Акрилаты **76** образуют смесь двух региоизомеров **77** и **78**, при этом региоселективность уменьшается при проведении реакции в более полярных растворителях. Природа заместителя R^2 в диполярофиле мало влияет на выход и региоселективность.⁸² Акрилат **76** ($\text{R}^2 = \text{H}$) дает с бензонитрилоксидом преимущественно циклоаддукт **77**, в то время как соответствующий циннамат (**76**, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) образует смесь региоизомеров **77** и **78**.



В синтезе псевдодипептидов успешно применили нитрилоксиды, полученные из оксимов **79** или **80** с *N*-акрилолил-(2*R*)- или -(2*S*)-борнан-10,2-сультамами **81a,b**.⁸³ При этом преимущественно (от 89 до 100%) образуются (5*R*)-диастереомеры дигидроизоксазолов **82** или **83**, содержащие хиальный фрагмент XCO в положении 5.



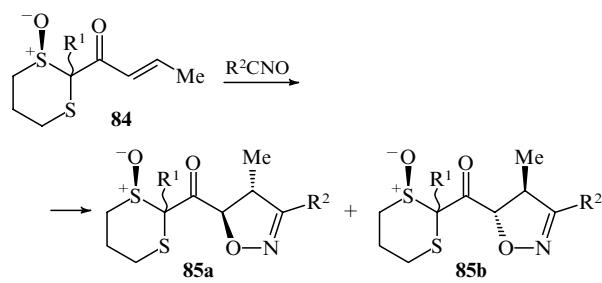
R¹ = Boc, OCOBn; R² = H, R³ = Bu^t; R² = R³ = Me; R⁴ = H, Me; R⁵ = OSiBu^tMe₂, CHMe₂, Ph;

a) N-бромускцинимид;

b) XCOCH = CH₂ (**81a,b**), где X =

Как видно из изложенного выше, в большинстве случае в результате присоединения нитрилоксидов к замещенным алкенам образуются аддукты, содержащие заместитель в положении 5. Однако из этого правила бывают исключения. Так, 1,3-диполярное циклоприсоединение 4-*трем*-бутилбензонитрилоксида к 6^A-акриламидо-6^A-дезокси- β -циклодекстрину приводит преимущественно к 4-замещенному дигидроизоксазолу⁸⁴ (соотношение региоизомеров 4 : 1). Этот эффект объясняют образованием промежуточного комплекса «хозяин – гость» между фрагментом циклодекстрина и нитрилоксидом.

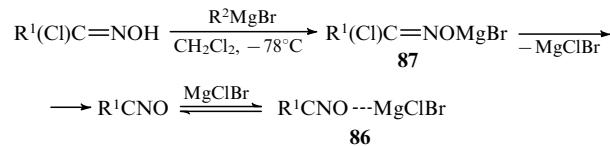
Предложен эффективный метод регио- и стереоконтроля присоединения нитрилоксидов к двойной связи α,β -непредельных дикетонов путем использования хиальных оксидов их циклических дитиокеталей — диастереомерных оксидов 2-R-2-кетоноил-1,3-дитианов **84**.⁸⁵ Реакция с нитрилоксидами происходит региоселективно как для *син*-**84**, так и для *анти*-**84**, однако для первых при взаимодействии с бензонитрилоксидом соотношение **85a**:**85b** = 5:1, а для вторых — 1:3.



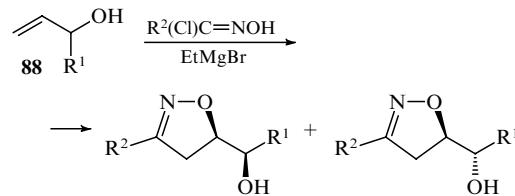
R¹ = Me, Et; R² = Me, Bu^t, Ph, Mes.

V. Циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам в присутствии кислот Льюиса

Кислоты Льюиса катализируют реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам.^{86–89} Так, при взаимодействии гидроксимоилхлоридов с реактивами Гриньяра образуются комплексы нитрилоксидов **86**. На первой стадии происходит *O*-металлизрование с образованием интермедиата **87**, который претерпевает 1,3-элиминирование галогенида металла, давая нитрилоксид. Затем нитрилоксид образует с галогенидом металла комплекс **86**.



При использовании этилмагнийбромида⁸⁶ в реакции гидроксимоилхлоридов с аллильными спиртами **88** скорость реакции увеличивается; при этом не образуются побочные продукты — димеры нитрилоксидов. Циклоприсоединение происходит *син*-селективно (до 95%). Свободные нитрилоксиды, генерированные под действием триэтиламина, показали лишь слабую *син*-селективность.

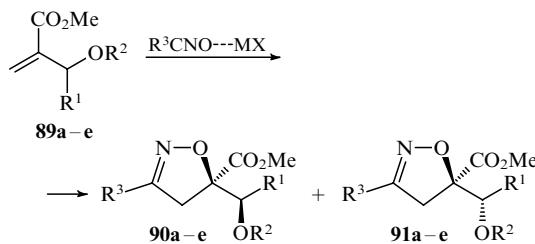


R¹ = Me, Et; R² = Ph, 4-MeOC₆H₄.

Нитрилоксидные комплексы типа **86** могут быть генерированы действием других металлоорганических соединений (Bu^tLi, Et₂Zn, Et₃Al), но стереоселективность при этом существенно ниже. Комплексы, полученные при реакции с Et₂AlCl и EtAlCl₂, вовсе не реагировали с аллильными спиртами **88**.⁸⁶

Изучено⁸⁹ циклоприсоединение нитрилоксидов, координированных кислотами Льюиса, к 1,1-дизамещенным олефинам **89a–e**. Образование 4,5-дигидроизоксазолов во всех случаях протекает с высоким выходом. Реакция циклоприсоединения акрилатов **89a–d**, в которых при хиальном центре имеется гидроксильная группа, со свободными нитрилоксидами проходит с образованием смеси диастереомеров **90a–d** и **91a–d**; при этом основными изомерами оказались продукты *анти*-присоединения **91a–d**. При использовании комплексов нитрилоксидов с LiCl количество *анти*-аддуктов **91** уменьшается, а при использовании комплексов магния и цинка преимущественно образуются циклоаддукты **90a–d**. Наилучшая *син*-селективность (98%)

наблюдается в присутствии двукратного избытка алcoxида магния.



MX = MgBr₂, ZnEt₂, LiCl, Mg(OAlk)₂.

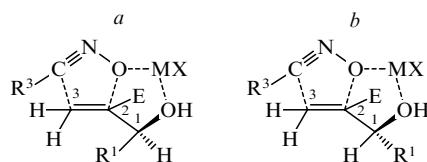
Соединение 89	R ¹	R ²	R ³
a	Me	H	Ph
b	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄
c	Me	H	Bu ^t
d	Et	H	Ph
e	Me	SiMe ₃	Ph

Предложена⁸⁹ модель переходного состояния, позволяющая объяснить образование *син-* и *анти*-продуктов циклоприсоединения (рис. 2).

Согласно этой модели атом металла комплекса нитрилоксид–кислота Льюиса может координироваться гидроксильной группой диполярофилла. Переходное состояние представляет собой систему из конденсированных пятичленных колец, согнутую по линии C(2)–O. Если заместитель R¹ при хиальном центре располагается внутри согнутой конденсированной системы (рис. 2, a), возникают значительные пространственные препятствия. Поэтому реакция протекает через стерически менее затрудненное *син*-переходное состояние (рис. 2, b). Эта модель объясняет влияние координирующей способности атома металла на стереоселективность реакции. Литий и цинк не образуют стабильных комплексов. В присутствии солей магния диполярофиллы ионизуются и дают более прочные комплексы с металлами, вследствие чего *син*-селективность увеличивается.

Если гидроксильная группа защищена объемным триметилсилильным заместителем (соединение 89e), образование хелатного комплекса в переходном состоянии менее выгодно, поэтому из алкена 89e независимо от метода генерирования нитрилоксида образуются *анти*-изомеры 91e с умеренной стереоселективностью (73–79%).

Еще одним способом повышения стереоселективности присоединения нитрилоксидов к алкенам является использование алcoxидов магния, которые получают взаимодействием аллильных спиртов⁸⁶ или α,β -непредельных кетонов⁹⁰ с магнийорганическими соединениями. Реакция проходит *син*-стереоселективно. При этом максимальная селективность достигается при использовании двух эквивалентов алcoxида; она уменьшается, если реакцию проводят в ТГФ.



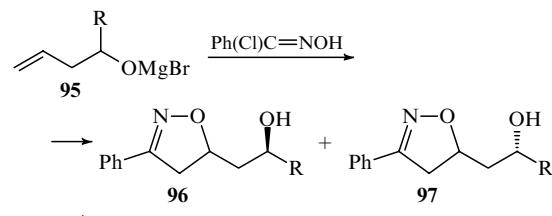
E = CO₂Me.

Рис. 2. Переходные состояния реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к хиальным гомоаллильным спиртам 89a–d.⁸⁹ a — *анти*-переходное состояние, b — *син*-переходное состояние.

В случае алcoxидов магния 92, полученных из соответствующих аллильных спиртов, реакция циклоприсоединения проходит региоселективно, приводя к циклоаддуктам 93 и 94; при использовании двух эквивалентов алcoxидов 92 преимущественно образуются продукты *син*-присоединения 93.⁸⁶

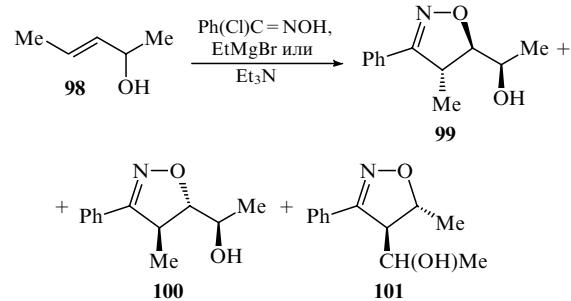
Соединение 92	R ¹	R ²	R ³	Соотношение 93 : 94
Me	H	Ph	96 : 4	
Et	H	Ph	99 : 1	
Et	H	4-MeOC ₆ H ₄	89 : 11	
Pr ^t	H	Ph	97 : 3	
Bu ⁿ	Me	Ph	96 : 4	

Распространение этой методологии на алcoxиды гомоаллильных спиртов привело к следующим результатам: в случае терминальных алкенов 95 образуются только региоизомеры 96, 97 при отсутствии (или очень слабой) диастереоселективности.⁸⁶



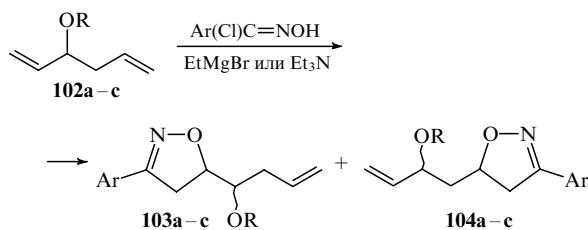
R = Me, Pr^t.

Следует отметить, что контроль селективности 1,3-диполярного циклоприсоединения с помощью координации с металлами оказался эффективным и при использовании в качестве диполярофиллов внутренних алкенов. Циклоприсоединение нитрилоксидов к аллильным спиртам 98 в присутствии этилмагнийбромида проходит региоспецифично с преимущественным образованием *син*-аддукта 99 (94%), в то время как при генерировании нитрилоксида действием триэтиламина получена смесь соединений 99 и 100 в соотношении 55 : 12 и до 18% диастереомеров 4,5-дигидроизоксазола 101, причем общий выход продуктов реакции существенно ниже.



Исследовано циклоприсоединение нитрилоксидов к динамам, гидроксильная группа в которых находится одновременно в аллильном и в гомоаллильном положении.⁹¹ Так, взаимодействие гекса-1,5-диен-3-ола (102a) с бензонитрилоксидом, генерированным действием Et₃N, дает смесь циклоаддуктов 103a и 104a (соотношение диастереомеров

2:1 и 3:2 соответственно), т.е. в этих условиях двойная связь аллильного фрагмента лишь незначительно более реакционноспособна, чем гомоаллильного.



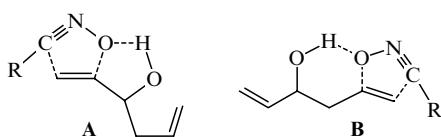
R = H (a), Ac (b), SiMe₂Bu^t (c); Ar = Ph, 2,6-Cl₂C₆H₃.

При использовании для генерирования нитрилоксида EtMgBr реакция проходит хемоселективно по аллильному фрагменту, причем соотношение *син*- и *анти*-диастереомеров соединения 103 составило 99:1. Таким образом, магний-алоксидная методология оказалась более эффективна для аллильных спиртов, чем для гомоаллильных.

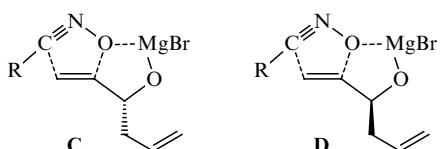
Изучено влияние образования водородной связи при циклоприсоединении 2,6-дихлорбензонитрилоксида к соединениям 102a-c.

Со спиртом 102a нитрилоксид в малополярных растворителях, таких как бензол или хлористый метилен, может образовывать водородную связь с гидроксильной группой, координируясь с двойной связью аллильного фрагмента (переходное состояние **A** более выгодно, чем **B**), и основным продуктом является соединение 103a. Использование полярных растворителей, таких как ДМФА, препятствует образованию водородной связи, и продукт 104a становится преобладающим.

При защите гидроксильной группы (соединения 102b,c) водородная связь образоваться не может, поэтому ацетат 102b дает преимущественно аддукт 104b, независимо от полярности используемого растворителя. Кроме того, в ацетоксипроизводном 102b гомоаллильная двойная связь становится более реакционноспособной в качестве диполярофила из-за стерического отталкивания между ацетоксигруппой и нитрилоксидом. При использовании соединения 102c выход дигидроизоксазола 104c увеличивается еще больше, что связано со значительными стерическими препятствиями.



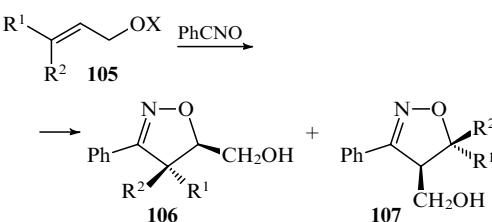
Высокая *син*-селективность при присоединении к двойной связи аллильного фрагмента магниевого алкоголята, полученного из спирта 102a, может быть объяснена при рассмотрении механизма реакции. Магниевый алкоголят образует пятичленные циклические интермедиаты **C** или **D**; при этом интермедиат **D** значительно менее стабилен, что обусловлено стерическими препятствиями, создаваемыми пропенильным заместителем.



Таким образом, в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к гекса-1,5-диен-3-олам аллильная двойная связь относительно более реакционноспособна, чем

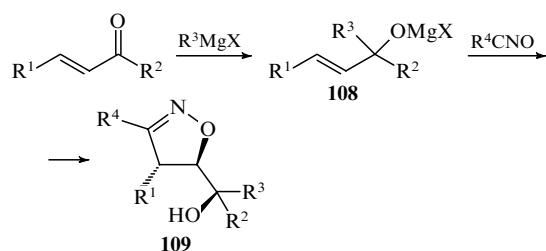
гомоаллильная, за счет образования водородной связи. В ацетильных или силильных производных спирта 102a изолированная гомоаллильная связь более реакционноспособна. Хелатирование с помощью производных магния приводит к высокой регио- и диастереоселективности. Следует отметить, что в других случаях выделены также продукты присоединения по двум связям одновременно.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения бензонитрилоксида с 3,3-дизамещенными аллильными спиртами 105 протекают с очень низкой региоселективностью, при этом природа заместителя практически не влияет на соотношение циклоаддуктов 106 и 107.⁹² В случае алкооксидов магния (X = MgBr) реакция заметно ускоряется, а ее региоселективность повышается,^{93,94} причем этот эффект наблюдается только при использовании более чем одного эквивалента алкооксида магния. Аналогичные результаты получены для мезитилнитрилоксида.⁹⁴



R¹ = H, Me, Prⁱ, Ph; R² = H, Me, Prⁿ; X = H, MgBr.

Исследовано⁹⁰ циклоприсоединение 2,6-дихлорфенилнитрилоксида к магниевым алкоголятам 108, полученным действием реактивов Гриньяра на α,β -ненасыщенные альдегиды и кетоны. Реакция протекает регио- и диастереоселективно, приводя к *син*-аддуктам 109.



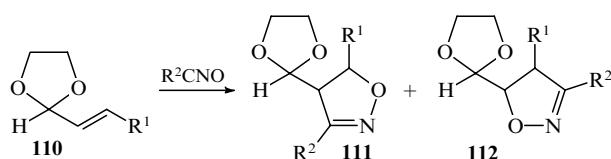
R¹ = H, Me; R² = H, R¹-R² = CH₂CH₂; R³ = Me, Et; R⁴ = 2,6-Cl₂C₆H₃.

Хорошие результаты получены также для циклопентенона, однако попытки провести аналогичную реакцию с циклогексеноном не увенчались успехом.

VI. Циклоприсоединение нитрилоксидов к производным ненасыщенных альдегидов

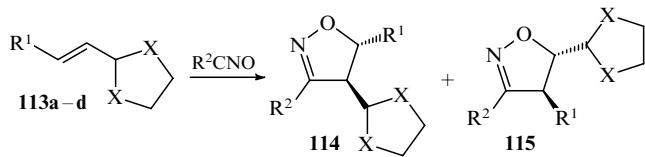
Один из немногих примеров присоединения ацето- и бензонитрилоксидов к α,β -ненасыщенным альдегидам — присоединение к коричному альдегиду. Кроме ожидаемых 4-формил-5-фенил-3-R-4,5-дигидроизоксазолов были выделены бис-аддукты, образовавшиеся вследствие присоединения нитрилоксида по карбонильной группе первоначальных циклоаддуктов. Поэтому в дальнейшем в реакциях присоединения нитрилоксидов к α,β -непредельным альдегидам карбонильную группу предварительно защищали.

Так, изучена реакция с нитрилоксидами циклических ацеталей 110.⁹⁶ Во всех случаях наблюдается преимущественное образование аддуктов 111. Варьируя нитрилоксид, можно добиться региоселективности. Например, при R¹ = CO₂Et, R² = Ph соотношение 111 : 112 = 99 : 1.



$R^1 = Ph, CO_2Et, Et; R^2 = Ph, Me, Pr^i$.

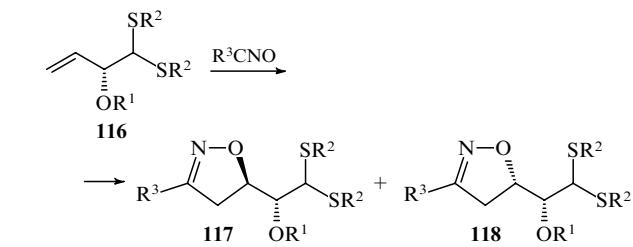
Состав продуктов циклоприсоединения в случае производных β -замещенных α, β -ненасыщенных альдегидов зависит от выбора защитной группы.⁹⁷ Циклоприсоединение к циклическим ацеталям **113a,b** дает преимущественно региоизомеры с ацетальным заместителем в положении 4, в то время как в случае дитиоацеталей **113c,d** наблюдается обратная региоселективность. На основании расчетов авторы пришли к выводу, что для дитиоацетальной группы ориентация определяется стерическим фактором, в то время как для ацетальной ее определяет взаимодействие фронтальных орбиталей.



Соединение 113	R^1	X	R^2	Соотношение 114 : 115
a	Ph	O	Ph	91:9
	Ph	O	4-MeOC ₆ H ₄	17:1
b	Me	O	PhCH ₂	9:1
	Ph	S	Ph	17:83
c	Ph	S	4-MeOC ₆ H ₄	27:73
	Me	S	PhCH ₂	3:7

Таким образом, меняя защитную группу в α, β -непредельном альдегиде, можно изменить региоселективность циклоприсоединения и синтезировать замещенные 4,5-дигидроизоксазолы, содержащие формильный заместитель в разных положениях.

Высокая стереселективность достигается при присоединении нитрилоксидов к производным дитиоацеталей 2-гидроксибут-3-еналя.⁹⁸ Так, диастереоселективность циклоприсоединения нитрилоксидов к дитиоацеталям 2-силилоксибут-3-еналя **116** практически не зависит ни от объема защитной группы при атомах кислорода или серы, ни от природы нитрилоксида. Основными являются *анти*-изомеры **117**, а максимальная диастереоселективность (96%) достигается в случае объемной дитиоацетальной группы ($R^2 = Bu^t$). Однако результат реакции в некоторой степени зависит от природы нитрилоксида, при этом отмечен низкий общий выход (25–26%) циклоаддуктов **117**, **118**, когда $R^1 = SiMe_2Bu^t$, $R^2 = Bu^t$, а $R^3 = CO_2Et, CH_2OBn$.



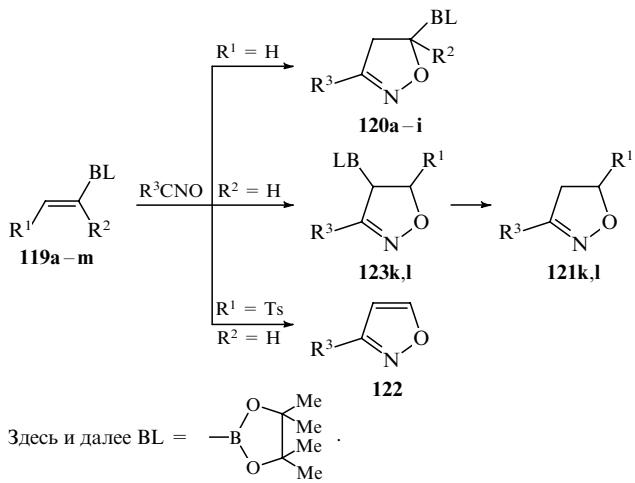
$R^1 = Bn, SiMe_2Bu^t; R^2 = Ph, (CH_2)_3, Bu^t; R^3 = Me, Ph, 4-MeOC_6H_4, 4$ -(*thiophen-2-yl*)-, CO_2Et, CH_2OBn .

Снятие защиты с альдегидной группы происходит с высоким выходом и без эпимеризации хиральных центров, что, по мнению авторов работы⁹⁸, делает этот метод привлекательным с синтетической точки зрения.

VII. Алкенилборонаты в реакциях циклоприсоединения с нитрилоксидами

Органические производные бора, в частности, производные алкенилборонатов, являются легкодоступными соединениями, и их часто используют в синтезе в качестве удобных строительных блоков.⁹⁹ Авторы работ^{100–102} изучили возможность применения алкенилборонатов в качестве диполярофилов реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами. Следует отметить, что попытка увеличить активность двойной связи в алкенилборанах введением еще более электроноакцепторных групп, таких как борабициклоноильная, катехолборановая или BH_2 , не привели к желаемым результатам.¹⁰³

Установлено, что винилборонаты **119a–g** взаимодействуют с нитрилоксидами региоспецифично, давая 4,5-дигидроизоксазолы **120a–g**, при этом изменения в структуре нитрилоксида мало влияют на их выход. α -Замещенные алкенилборные эфиры **119h,i** давали единственный продукт реакции — 4,5-дигидроизоксазолы **120h,i**, содержащие остаток бороната в положении 5. В случае тризамещенного соединения **119j** никаких циклоаддуктов выделено не было. β -Замещенные алкенилборонаты **119k–m** не образуют продуктов, аналогичных соединениям **120**; в результате реакции были выделены 4,5-дигидроизоксазолы **121k,l** или изоксазол **122**, не содержащие боронатного заместителя.

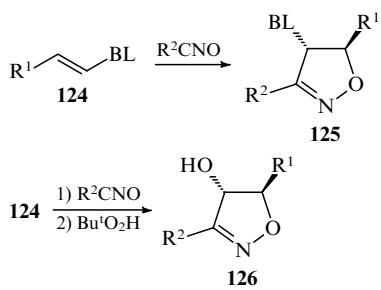


Субстрат 119	R^1	R^2	R^3	Продукт реакции
a	H	H	4-ClC ₆ H ₄	120a
b	H	H	Me	120b
c	H	H	Bu ^t	120c
d	H	H	CO ₂ Et	120d
e	H	H	COMe	120e
f	H	H	(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	120f
g	H	H	CH ₂ CH(OMe) ₂	120g
h	H	Me	4-ClC ₆ H ₄	120h
i	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	120i
j	$(CH_2)_4$		4-ClC ₆ H ₄	—
k	Bu	H	4-ClC ₆ H ₄	121k
l	MeOCO	H	4-ClC ₆ H ₄	121l
m	Ts	H	4-ClC ₆ H ₄	122

Основываясь на данных по взаимодействию винилборонатов с диазосоединениями,¹⁰⁴ авторы работы¹⁰¹ предло-

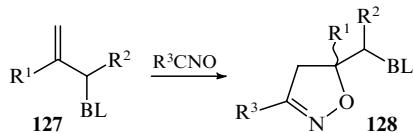
жили механизм циклоприсоединения, согласно которому нитрилоксид региоселективно присоединяется к *цис*-алкенилборонатам **119k–l**, давая 4,5-дигидроизоксазолы **123**, содержащие боронатный остаток в положении 4. Аналогичные соединения были выделены и охарактеризованы ранее.¹⁰⁵ Спонтанная 1,3-миграция боронатного остатка к атому азота и последующий гидролиз *N*-замещенного пиразолина дают 4,5-дигидроизоксазолы **121**. При $R^1 = \text{Ts}$ происходит элиминирование TsOH и образуется изоксазол **122** ($R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$).¹⁰⁶

Предложен¹⁰⁵ эффективный метод синтеза 4,5-дигидро-4-гидроксизоксазолов с использованием винилборонатов. Так, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к *транс*-2-замещенным алкенилборонатам **124** в качестве основного региоизомера дает 4,5-дигидроизоксазолы **125** с боронатным заместителем в положении 4. При обработке реакционной смеси $\text{Bu}^t\text{O}_2\text{H}$ образуются *транс*-4,5-дигидро-4-гидроксизоксазолы **126** с высокими выходами (75–88%).



$R^1 = \text{Pr}^n, \text{CH}_2\text{OAc, Ph, Bu}^n, \text{CO}_2\text{Me, (CH}_2)_3\text{Cl}; R^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4.$

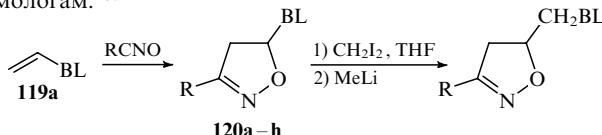
Исследовано циклоприсоединение нитрилоксидов к аллилборанам **127**.¹⁰¹ Как и в случае алкенилборанов образуется один региоизомер **128**. Аллилбораны, имеющие в α -положении хиальный центр, дают с нитрилоксидами смесь почти равных количеств диастереомеров, стереохимию которых авторы не устанавливали.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, Cl, C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_5\text{H}_9; R^3 = \text{Bu}^t, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4.$

Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенил- или аллилборонатам и последующее окислительное деборилирование полученных аддуктов представляют эффективный путь к 4,5-дигидро-4-гидрокси- или -5-гидроксиалкилизоксазолам.

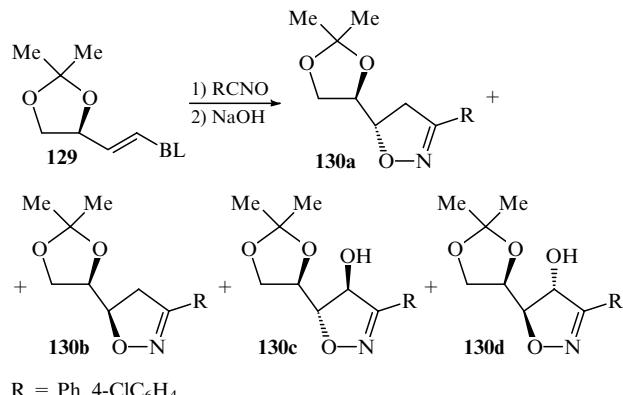
Реакция (3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-2-ил)боранов **120a–h** с иодистым метиленом в присутствии MeLi приводит к их гомологам.¹⁰⁷



$R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**a**), Me (**b**), Bu^t (**c**), CO_2Et (**d**), COMe (**e**), Ph (**f**), $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$ (**g**), $\text{CMe}_2\text{OSiMe}_3$ (**h**).

Циклоприсоединение нитрилоксидов к оптически активному алкенилборонату **129** приводит к четырем продуктам: суммарный выход 4,5-дигидроизоксазолов **130a,b** $\sim 50\%$, а $(4S,5S)$ - и $(4R,5R)$ -4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазолов **130c,d** $\sim 45\%$, причем в обоих случаях преобладают *эритро*-изомеры.¹⁰⁸ Таким образом, эта реакция происходит региоспецифично, но с умеренной стереоселективностью.

Соединения **130a,b** образовались в результате деборилирования полученных первоначально 4,5-дигидроизоксазолов, содержащих боронатный заместитель в положении 4 (аналогично соединениям **123a,b**).

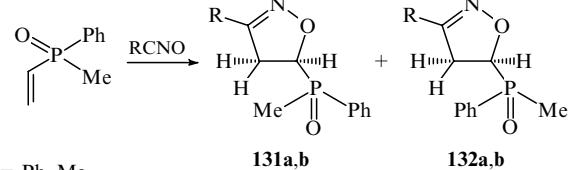


$R = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4.$

При использовании для генерирования нитрилоксида *трет*-бутилпероксида соединения **130c,d** были единственными продуктами реакции (соотношение **130c : 130d** $\approx 4 : 1$).

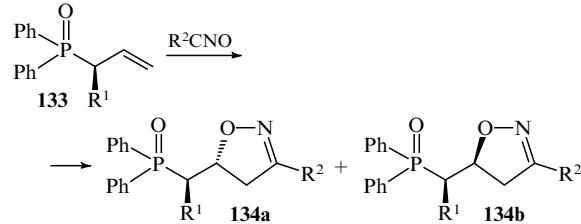
VIII. Винил- и аллилфосфиноксиды в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к рацемическому винилметилфенилфосфиноксиду с хорошим выходом приводит к фосфорзамещенным 4,5-дигидроизоксазолам **131a,b** и **132a,b**.¹⁰⁹ Изомеры **131a,b**, содержащие фосфиноксидный заместитель в положении 5, либо превалируют, либо являются единственными продуктами реакции. Циклоприсоединение происходит со значительной (~40%) диастереофасной селективностью. Согласно данным РСА, соединение **131a** имеет *эритро*-конфигурацию и существует в конформации, при которой связи $\text{C} – \text{O}$ и $\text{P} = \text{O}$ находятся в *анти*-положении.



$R = \text{Ph, Me.}$

В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения изучены 1-*R*-пропенилдифенилфосфиноксиды **133**.¹¹⁰



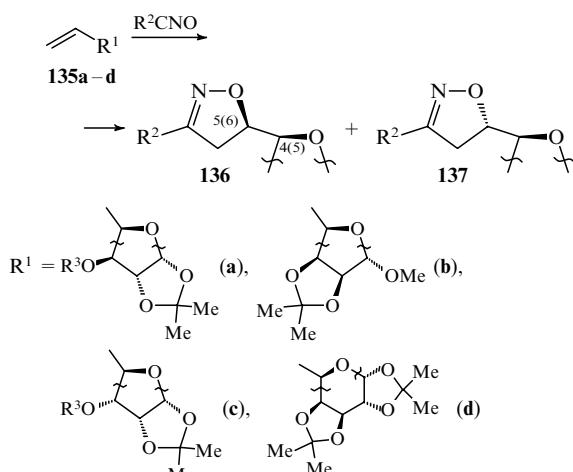
$R^1 = \text{Me, Et, Pr, C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_1\text{H}_{23}, \text{CO}_2\text{Et, (CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Me}; R^2 = \text{H, Me, Et, Pr, Bu}^t.$

С нитрилоксидами, содержащими объемный заместитель R^2 , циклоаддукты не образуются. В остальных случаях реакция идет очень медленно. Во всех случаях продукты *анти*-присоединения **134a** являются основными. Эта реакция — один из немногих примеров, когда заместитель в нитрилоксиде оказывает большее влияние, чем заместитель R^1 в аллильном положении. Авторы работы¹¹⁰ предположили, что очень объемный фосфорсодержащий заместитель в пере-

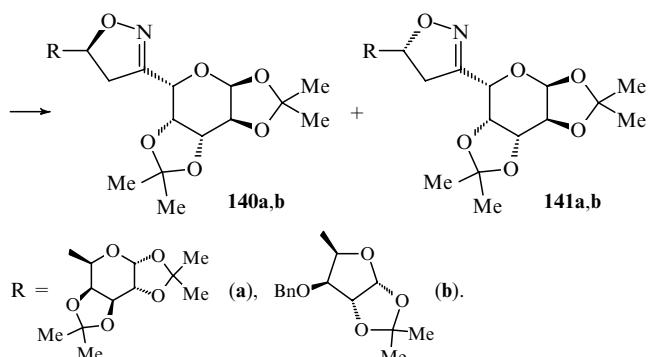
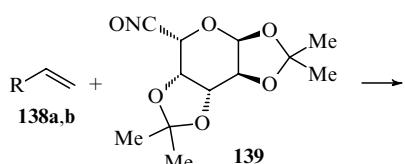
ходном состоянии Хоука занимает положение, противоположное по отношению к образующемуся циклу, а группа R^1 и аллильный водород занимают внутреннюю и внешнюю позиции. Разветвленные заместители R^2 , такие как Pr^i , слишком объемны, чтобы они могли расположиться в этих позициях, поэтому с такими нитрилоксидами алкены 133 не образуют циклоаддуктов.

IX. Нитрилоксидный метод в химии углеводов

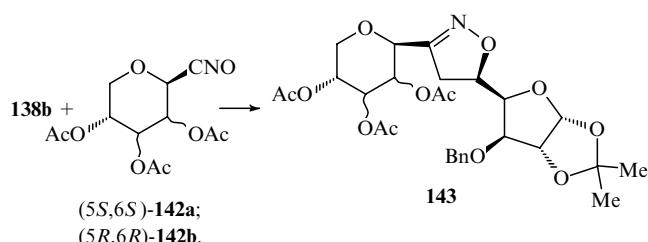
Циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам использовано в синтезе различных производных сахаров. Нитрилоксидный метод оказался удобным инструментом наращивания углеродных цепей для получения высших сахаров. Так, исследовано 1,3-диполярное циклоприсоединение простейших нитрилоксидов к двойным связям производных сахаров 135a–d.^{111–116} Реакция соединений 135a,b,d с нитрилоксидами протекает региоселективно, приводя к 4,5-дигидроизоксазолам 136 и 137, содержащим сахарный остаток в положении 5 (соотношение 74:26 и 97:3 соответственно). Основные диастереомеры аддуктов 136 имеют (*R*)-конфигурацию вновь образовавшегося хирального центра. Совсем иная картина наблюдается для соответствующего производного D-рибозы 135c,^{113,115} которое является эпимером соединения 135a по гомоаллильному положению атома C(3). *син*- и *анти*-Аддукты 136 и 137 образуются в этом случае примерно в равных количествах. Данная реакция — первый случай, когда конфигурация хирального центра в гомоаллильном положении влияет на состав продуктов циклоприсоединения нитрилоксидов.



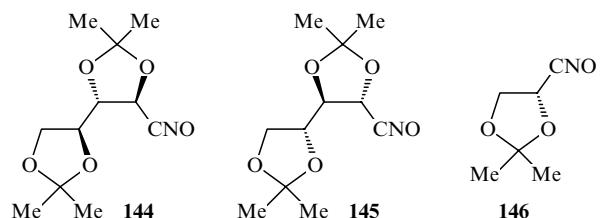
1,3-Диполярное присоединение ω -ненасыщенных гептоз и гексоз 138a,b к нитрилоксиду 139, было использовано в схеме синтеза 7-дезокситридека- и 6-дезоксидодекадиальдоз.¹¹⁷ Следует отметить, что это — один из немногих примеров, когда при использовании хирального нитрилоксида наблюдается асимметрическая индукция. Оба алкена реагируют региоспецифично с высокой диастереоселективностью: преимущественно образуются *анти*-аддукты 141a,b (соотношение 141:140 = 4:1 и 14:3 соответственно).



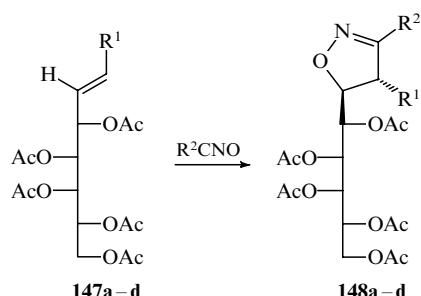
Осуществлено стереоконтролируемое циклоприсоединение алкена 138b к нитрилоксидам — производным D-килозы (142a) или D-арabinозы (142b). В обоих случаях реакция региоспецифична и диастереоселективна с преобладанием (до 80%) диастереомеров 143 с (*R*)-конфигурацией вновь образовавшегося хирального центра.¹¹⁸



Аналогичные результаты были получены при использовании нитрилоксидов на основе L- (144) или D-арabinозы (145),¹¹⁹ а также глицеронитрилоксида (146).¹¹⁵



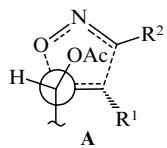
Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к нитроалкенам и α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям 147a–d, содержащим сахарный остаток. С алкенами 147b–d реакция происходит регио- и стереоселективно, давая только диастереомеры 148 с *транс*-расположением заместителей при атомах C(4) и C(5).¹²⁰



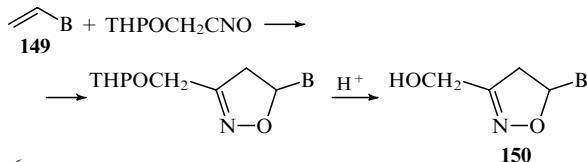
$R^1 = NO_2$ (a), Ac (b), CO_2Me (c), CO_2Et (d); $R^2 = Me, Ph, Mes, Br.$

На основании молекулярно-механических моделей и структуры продуктов реакции авторы работы¹²⁰ предположили, что в этом случае реализуется стабильное переходное

состояние А. Эти выводы согласуются с антиперипланарным эффектом ацетоксигруппы в аллильном положении.



Региоселективное циклоприсоединение тетрагидропиранолоксиацитонитрилоксида к азотистым основаниям **149**, содержащим винильную группу, позволяет синтезировать азааналоги нуклеозидов **150**, обладающие противовирусной активностью.^{121, 122}

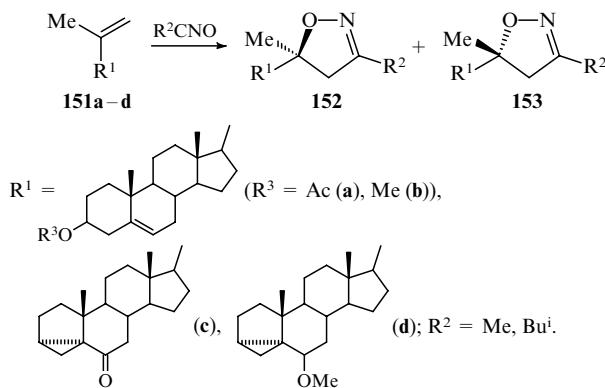


В = 6-хлорпурин, тимин, урацил, аденоzin.

Х. Стероидные олефины в качестве диполярофилов в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами

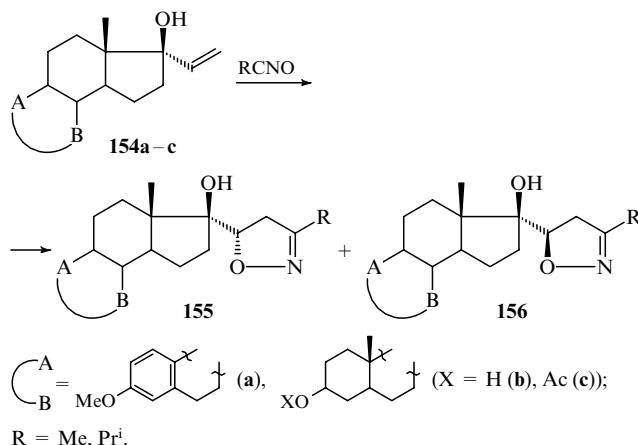
Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным олефинам изучена как для соединений с двойной связью в циклической части молекулы (на примере $\Delta^{5(6),16(17)}$ -стероидов), так и с двойной связью, находящейся в боковой цепи.

Присоединение нитрилоксидов к дизамещенной двойной связи стероидов **151a-d** протекает медленно (иногда требуется большой избыток нитрилоксида), а его результат практически не изменяется при модификации стероидного скелета, но сильно зависит от природы заместителя R^2 нитрилоксида.¹²³ При $R^2 = \text{Pr}^i$ продуктов циклоприсоединения обнаружить не удалось.

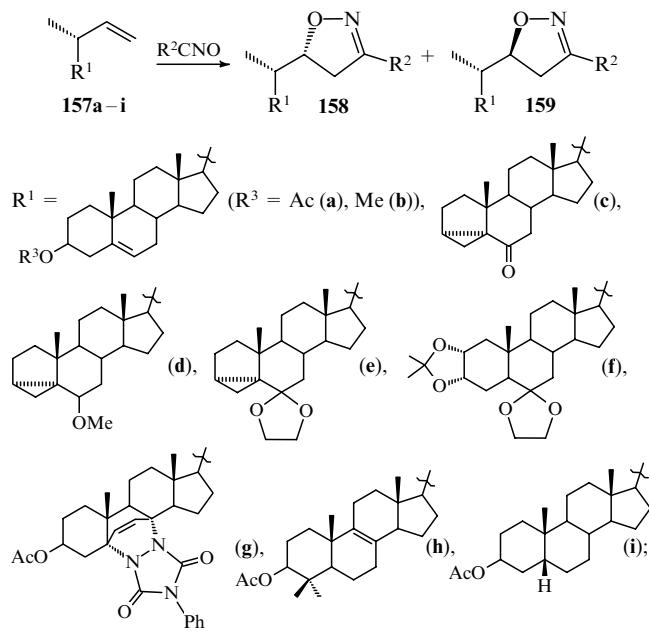


Присоединение идет региоспецифично (с образованием только 4,5-дигидроизоксазол-5-илпроизводных) и стереоселективно (соотношение **152 : 153 = 3 : 1**). Основной эпимер образуется в результате атаки нитрилоксида на двойную связь со стерически менее затрудненной стороны (α -область стероида).

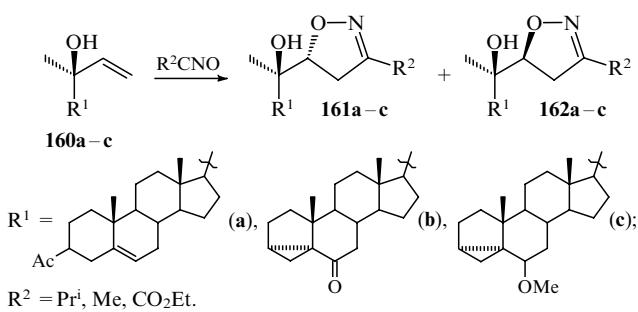
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к 17 β -гидрокси-17 α -ваниллизопропионовому эстрону **154a** протекает региоспецифично и стереоселективно (соотношение **155 : 156** = (10–15) : 1). Стереоселективность реакции уменьшается при переходе к стероидам андростанового ряда **154b,c** (для $R^2 = Me$ соотношение **155 : 156** = 1 : 1, а для $R^2 = Pr^i$ — 3 : 1).^{124,125}



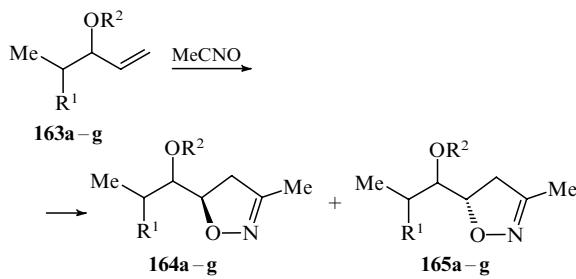
В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами были исследованы производные стероидов **157a–i**, содержащие бут-2-енильный заместитель в кольце D.^{126–132} Во всех изученных случаях образуется смесь эпимерных по расположению 5' 4,5-дигидроизоксазол-5-илстериолов **158** и **159**. Соотношение эпимеров (5'R)-**158** и (5'S)-**158** зависит не только от структуры нитрилоксида, но и от строения стероидного остатка. В некоторых случаях наблюдается значительная стереоселективность (для реакции соединения **157h** с бензонитрилоксидом соотношение **158**:**159** = 4.5:1), в то время как в реакции алкена **157f** с 1-метилпропанонитрилоксидом селективность практически отсутствует. Особый случай представляет реакция с нитрилоксидами соединения **157g**, когда образуется только один продукт реакции — **158** (R^2 = Me, Prⁱ).



1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к стероидным аллильным спиртам **160a–c**^{126, 132, 133} приводит к аддуктам **161, 162**, причем с высокой стереоселективностью образуются *treo*-изомеры **161**. При циклоприсоединении EtO_2CCNO к соединению **160b** удалось выделить только один из диастереомеров — 4,5-дигидроизоксазол **161b** ($\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$), однако в отличие от **161a** и **161c** он не обладает антиоксидантной активностью.



При циклоприсоединении нитрилоксидов к Δ^{23} -стериоидам **163** на стереохимию и соотношение продуктов реакции влияют как кислородсодержащие заместители в α - и β -положении к двойной связи, так и конфигурация центров C(20) и C(22) в исходном диполярофиле (табл. 1).^{134–138}



Циклоприсоединение ацетонитрилоксида к стериоиду **163a**, содержащему (22S)-гидроксильную группу, протекает регио- и стереоселективно с преимущественным образованием *treo*-изомеров **164a**. При взаимодействии (22S)-ацетоксипроизводного **163b** эпимеры получались в соотношении 1:1 (при одновременном уменьшении конверсии). Использование (20S,22R)-гидроксипроизводного **163c** привело к преимущественному образованию *treo*-изомера **165c**, а в случае (22R)-ацетоксипроизводного **165d** эпимеры снова получались

Таблица 1. Стереохимия и соотношение продуктов реакции ацетонитрилоксида со стериоидами **163**.

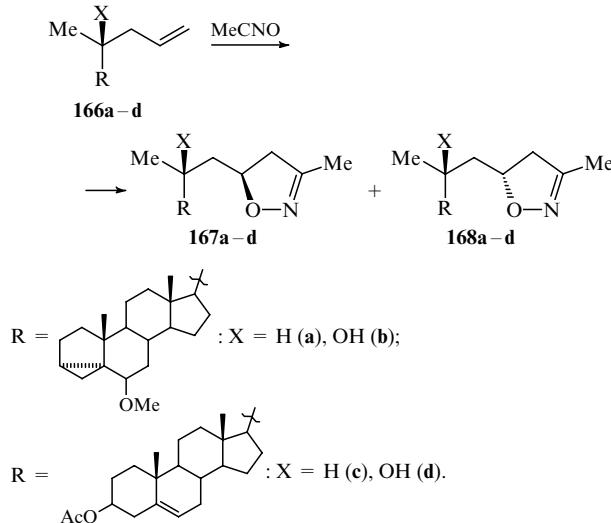
R^1	R^2	Соединение 163	Конфигурация центров C(20) и C(22)	Общий выход	Соотношение аддуктов 164 и 165

^a Конверсия 41%. ^b Конверсия 38%. ^c 20°C. ^d Выделен только аддукт **165**. ^e 60°C. ^f Конверсия 40%.

в соотношении 1:1 (при этом степень конверсии также уменьшалась). Реакция становится стереспецифичной при защите гидроксильной группы объемным *трем*-бутилдиметилсилильным заместителем (соединение **163e**), однако (22R,5'S)-диастереомер **165e** образуется с низким выходом. В реакции циклоприсоединения (20R,22R)-22-гидроксипроизводного **163f** преобладающим оказался (22S,5'S)-диастереомер **165f**, но стереоселективность невысока. В случае использования в качестве диполярофилы (20R,22R)-22-ацетоксипроизводного **163g** в отличие от ацетоксипроизводных **163b** и **163d** с большим преимуществом образуется продукт *син*-присоединения **165g**.

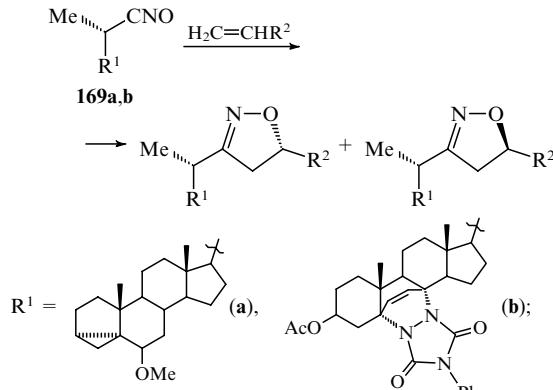
Эти данные принципиально отличаются от данных, опубликованных ранее для нестериоидных соединений, и указывают на возможность образования в этом случае переходного состояния (промежуточного комплекса) с участием нитрилоксида и аллильной гидроксильной группы молекулы стериоида.² На структуру переходного состояния влияет природа стериоидного фрагмента и конфигурации аллильного и гомоаллильного центров.

Взаимодействие с ацетонитрилоксидом 20-гидрокси-20-пропенилстериоидов **166b,d**, в которых гидроксильная группа находится в гомоаллильном положении, протекает без заметной стереоселективности, давая эпимерные 4,5-дигидроизоксазолы **167b,d** и **168b,d** примерно в равных количествах.¹³⁹

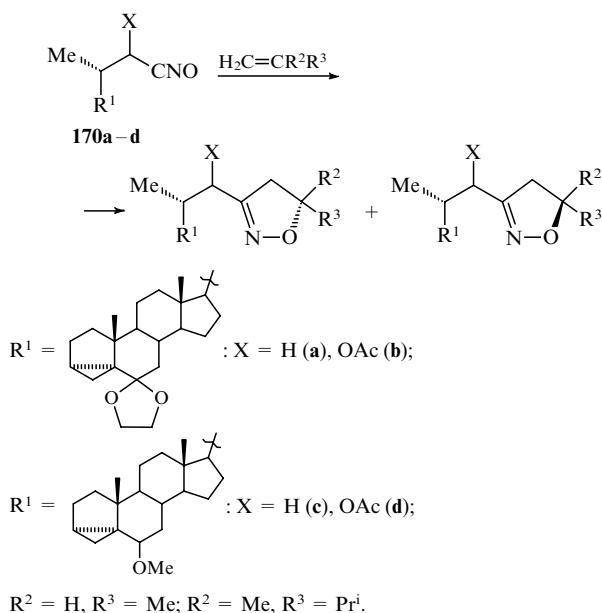


В случае стериоидных алkenов **166a,c**, не содержащих гидроксильных групп, реакция также нестереоселективна.¹⁴⁰

Первые попытки использования стериоидных нитрилоксидов **169a,b** и **170a-d**^{141–144} в качестве диполей в реакциях с

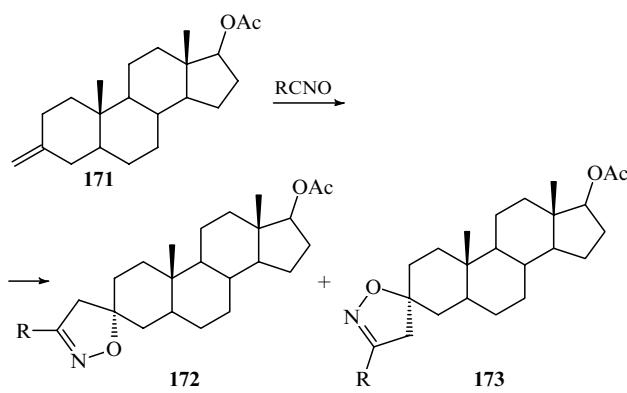


^a Конверсия 41%. ^b Конверсия 38%. ^c 20°C. ^d Выделен только аддукт **165**. ^e 60°C. ^f Конверсия 40%.



алкенами показали, что циклоприсоединение протекает региоселективно, приводя к одному региоизомеру в виде эпимерных пар 4,5-дигидроизоксазол-3-илстериоидов. Однако реакция нестереоселективна как для C(22)- (**169a,b**), так и для C(23)-нитрилоксидов (**170a-d**).

Реакцией 3-метилиден-17-ацетоксандростана (**171**) с ацето- и бензонитрилоксидами получена смесь 3α - и 3β -изомеров спиропроизводных **172** и **173** с преобладанием первых (соотношение (2.5–3) : 1).^{145,146} Взаимодействие стероида **171** с нитрилоксидами, когда $R = EtCO_2$, $2,4,6-Me_3C_6H_2$, дает в каждом случае единственный продукт циклоприсоединения — 3α -изомер **172** (выходы 60 и 25% соответственно). В случае присоединения трифенилметилнитрилоксида к алкену **171** образуется смесь двух эпимерных 4,5-дигидроизоксазолов в соотношении 1 : 1 с общим выходом 87%.¹⁴⁷



Сообщено,¹⁴⁵ что в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к 17-метилиденстериоидам образуются только региоизомеры 4,5-дигидроизоксазолов, содержащие спироисочлененный стероидный фрагмент в положении 17. Однако конфигурация центра при атоме C(17) стероидного фрагмента не установлена (выход 60–70%).¹⁴⁵

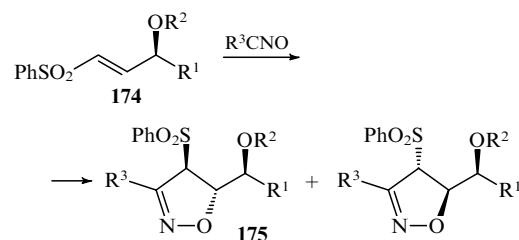
Стереохимия 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным соединениям с эндоциклической двойной связью обусловлена, как правило, подходом нитрилоксида со стороны менее заслоненной α -области стероида. Так, циклоприсоединение аренкарбонитрилоксидов к производным спирост-5-ена¹⁴⁸ протекает регио- и стерео-

избирательно и приводит к $3'$ -замещенным [$5\alpha,6\alpha$ -*d*]-4,5-дигидроизоксазолам.

Противоречивые данные имеются в литературе по присоединению нитрилоксидов к Δ^{16} -связи стероидов.^{149–155} В ряде случаев отмечено образование только [$17\alpha,16\alpha$ -*d*]-4,5-дигидроизоксазолов или только [$16\alpha,17\alpha$ -*d*]-4,5-дигидроизоксазолов, однако есть сообщения об образовании двух региомеров. Состав продуктов зависит от строения 1,3-диполя и метода его генерирования. Следует отметить, что в ряде случаев не затрагиваются Δ^5 -связь и кросс-сопряженная (3-оксо-1,4-диеновая) система.

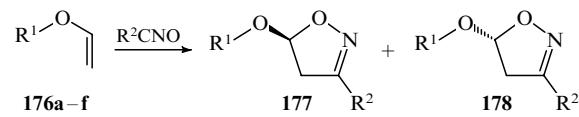
XI. Другие примеры присоединения нитрилоксидов к ациклическим алкенам

Отмечено,^{105,156,157} что изученные ранее реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения некоторых ахиральных винилсульфонов с нитрилоксидами протекают без заметной региоселективности.



Взаимодействие хиральных винилсульфонов **174** с нитрилоксидами даже с большим избытком 1,3-диполя проходит не до конца (конверсия составляет 36–68%).¹⁵⁸ В этом случае образуются только региоизомеры с фенилсульфонильной группой при атоме C(4). Стереоселективность реакции зависит от природы заместителей как в алкене, так и в нитрилоксиде, однако *анти*-аддукты **175** всегда доминируют, а в случае объемных заместителей R^1 и R^2 они являются практически единственными выделенными продуктами. Это, как полагают авторы работы¹⁵⁸, находится в соответствии с моделью Хоука.

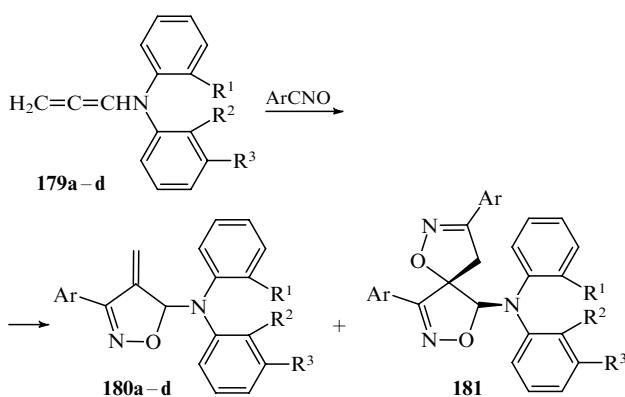
Первые попытки циклоприсоединения нитрилоксидов к гомохиральным виниловым эфирам **176a-f**¹⁵⁹ давали продукты реакции с низкими выходами и с низкой диастереоселективностью.¹⁶⁰



$R^1 = (-)-\text{ментил}$ (**a**), 8-фенилментил (**b**), (*1S*)-эндо-борнил (**c**), (*R*)- $\text{PhCH}(\text{CO}_2\text{Me})$ (**d**), (*S*)-1-(2-нафтил)этил (**e**), (*S*)-1-фенилбутил (**f**);
 $R^2 = Me, Et, Pr^n, Bu^i, Ph, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, 4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

Наилучшие результаты получены для винилового эфира **176e**:¹⁶¹ в реакциях почти со всеми нитрилоксидами соотношение изомеров **177** : **178** = (3–4) : 1. С помощью РСА удалось установить, что основными изомерами являются соединения **177**, у которых новый хиральный центр при атоме C(5) имеет (*R*)-конфигурацию.

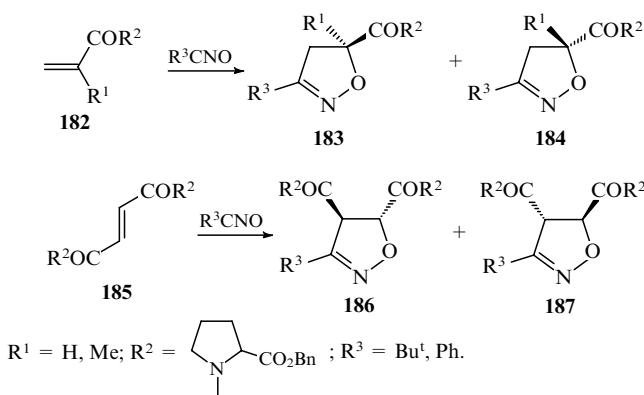
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алленам может дать несколько продуктов.¹⁶² В реакции *N,N*-диариламиноалленов **179** с 3,5-дихлор-2,4,6- trimетилензонитрилоксидом при использовании 1 экв. нитрилоксида образуется аддукт **180** с участием α,β -двойной связи и небольшое количество спиробисаддукта **181**.¹⁶³



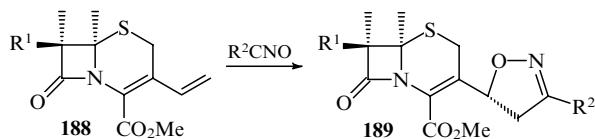
$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**a**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_2$, $R^3 = H$ (**b**);
 $R^1 - R^2 = CH = CH$, $R^3 = H$ (**c**); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**d**).
 $Ar = 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6$.

Реакция алленов **179** с 2 экв. нитрилоксида дает только спиросоединения **181**. α,β -Двойная связь алленов **179** более реакционноспособна благодаря активирующему и поляризующему эффекту азотсодержащего заместителя. Он же контролирует регио- и стереоселективность реакции.

Показано,¹⁶⁴ что фрагмент бензилового эфира пролина является эффективной хиральной вспомогательной группой в асимметрическом присоединении нитрилоксидов к алканам **182**. При этом образуется смесь изомеров **183** и **184** с преобладанием первого. Региоселективность не зависит от температуры реакции и природы заместителя R^1 . При взаимодействии алкена **185** с бензо- и 2,2-диметилпропано-нитрилоксидами аддукты **186** и **187** образуются в соотношении 10:1 и 9:1 соответственно.¹⁶⁴



Сообщено¹⁶⁵ о синтезе новых 3-замещенных цефалоспоринов **189** из 3-винилцефалоспоринов **188**. Оказалось, что соединения **188** не реагируют с нитрилоксидами, генерируемыми из нитроалканов действием фенилизоцианата в присутствии триэтиламина или N,N,N',N' -тетраметил-мочевины.

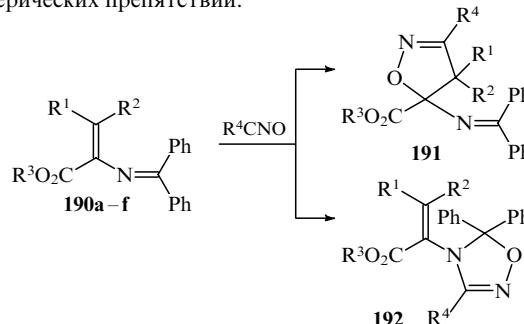


$R^1 = BnCONH, PhOCH_2CONH$; $R^2 = Me, Et$.

4,5-Дигидроизоксазолы **189** удалось получить, используя взаимодействие алканов **188** с силилнитронатами как синте-

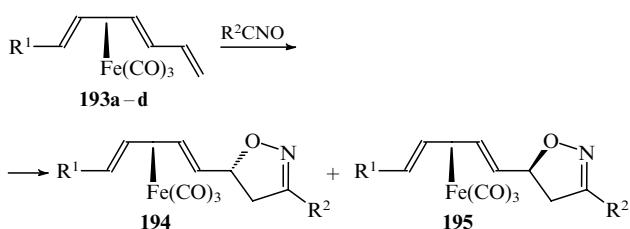
тическими эквивалентами нитрилоксидов. Эти реакции приводят к *N*-силилоксизоксазолидинам, спонтанно претерпевающим элиминирование триметилсилильной группы с образованием 4,5-дигидроизоксазолов **188** с полной регио- и стереоселективностью.

При одновременном присутствии в молекуле связей $C = C$ и $C = N$ возникает проблема хемоселективности присоединения нитрилоксидов.¹⁶⁶ Так, в реакции с гетеродиенами **190a,b** с терминальной связью $C = C$ бензонитрилоксид и пивалонитрилоксид реагируют, давая замещенные 4,5-дигидроизоксазолы **191** с хорошими выходами. Циклоприсоединение бенzonитрилоксида к β -замещенным субстратам **190c-e** происходит исключительно по связи $C = N$, давая 4,5-дигидро-1,2,4-оксациазолы **192**. При этом *E*-изомеры реагируют быстрее, чем *Z*-изомеры. Соединения **190c-f** не дают циклоаддуктов с пивалонитрилоксидом, вероятно, из-за стерических препятствий.¹⁶⁷



$R^1 = R^2 = H$; $R^3 = Me$ (**a**), Et (**b**); $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**c**);
 $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Me$ (**d**); $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**e**);
 $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = Me$ (**f**); $R^4 = Ph$, Bu^t .

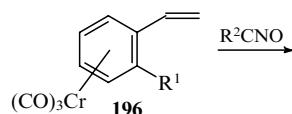
Для получения 4,5-дигидроизоксазолов с высокой степенью стереоселективности могут быть использованы железотрикарбонильные комплексы **193a-d**.¹⁶⁸ Преимущественно получаются эпимеры **194** (соотношение **194**:**195** = (7–9):1), при этом образование изомеров **195** авторы работы¹⁶⁸ объясняют наличием *cis*-ротамеров в исходных комплексах **193**.

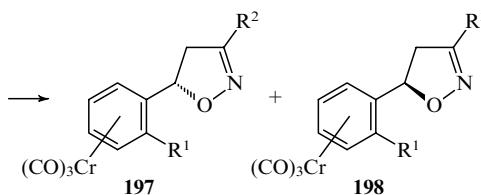


$R^1 = Me$ (**a**), Et (**b**), Bu^t (**c**), Ph (**d**); $R^2 = Me, CO_2Me, CH_2OSiPh_2Bu^t$.

С использованием комплекса **193a** осуществлен хиральный синтез (+)-(S)-[6]-гингерола.¹⁶⁹

Показано, что применение хромтрикарбонильного комплекса производных стирола **196** в реакции с 2,4,6-триметил-3,5-дихлорбензонитрилоксидом приводят к стереоселективному образованию аддуктов **197** с (*S*)-конфигурацией вновь полученного хирального центра при атоме C(5).¹⁷⁰ Следует отметить, что обычно взаимодействие нитрилоксидов со стиролом происходит нестереоселективно.



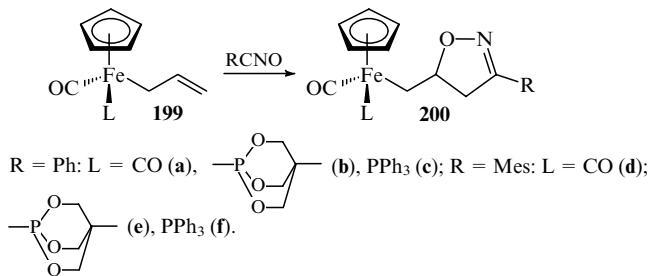


$R^1 = OMe, Me, Cl; R^2 = 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6.$

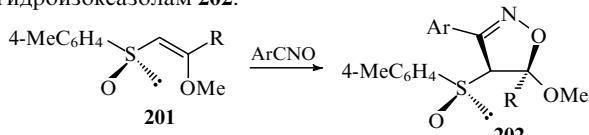
R^1 Соотношение 197 : 198

OMe	80 : 20
Me	98 : 2
Cl	96 : 4

Циклоприсоединение нитрилоксидов к комплексам η^1 -аллилжелеза **199**¹⁷¹ приводит к смеси 4,5-дигидроизоксазолов **200**. В случае использования хиральных комплексов **199b,c** образуется смесь диастереоизомерных 4,5-дигидроизоксазолов **200b,c,e,f** в соотношении (59–93):(41–7).

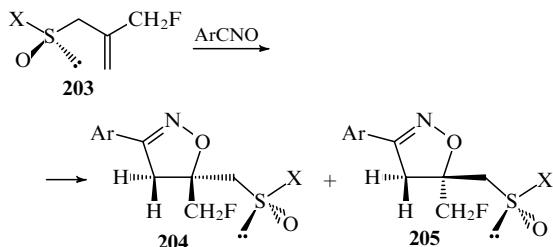


1,3-Диполярное присоединение аренкарбонитрилоксидов к хиральным винилсульфоксидам **201** проходит с высокой регио- и стереоселективностью и приводит к (*4S,5R,R_S*)-4,5-дигидроизоксазолам **202**.^{172,173}



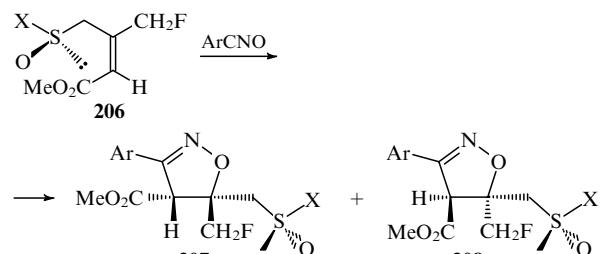
$R = CH_2F, CHF_2, CF_3, C_2F_5;$
 $Ar = Ph, 2,6-Cl_2C_6H_3, 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6.$

Влияние сульфинильной группы значительно меньше, когда она находится в β -положении к двойной связи.¹⁷⁴ При полной региоселективности процесса наблюдается умеренная стереоселективность с образованием хиральных 4,5-дигидроизоксазолов. Так, присоединение 2,4,6-триметил-3,5-дихлорбензенонитрилоксида к аллильному сульфоксиду **203** приводит к диастереомерам **204** и **205** в соотношении 1.4 : 1.¹⁷⁴



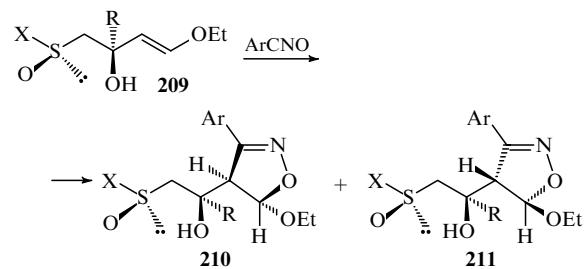
$X = 4-MeC_6H_4; Ar = 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6.$

В реакции (*Z*)-аллилсульфоксида **206** с 2,4,6-диметил-3,5-дихлорбензенонитрилоксидом образуется смесь диастереоизомеров **207** и **208** в соотношении 2 : 1.



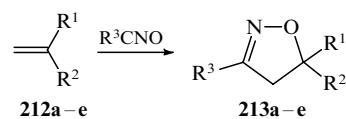
$X = 4-MeC_6H_4; Ar = 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6.$

Исследованы диполярофилы **209**, в которых имеются два хиральных центра: сульфинильная группа и кислородсодержащий заместитель в аллильном положении. Обе функциональные группы могут влиять на стереохимию реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.¹⁷⁵ При взаимодействии соединений (*3S,R_S*)-**209** с аренкарбонитрилоксидами образуется смесь 4,5-дигидроизоксазолов **210** и **211**. При этом во всех случаях эпимеры **210** были преобладающими (до 67%).



$X = 4-MeC_6H_4; R = CF_3, CF_2Cl;$
 $Ar = 3,5-Cl_2-2,4,6-Me_3C_6, 2,6-Cl_2C_6H_3.$

Обнаружено,^{176,177} что некоторые ферменты (например, пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*) могут быть использованы как эффективные хиральные катализаторы в реакциях асимметрического циклоприсоединения нитрилоксидов. Так, присоединение нитрилоксидов к алканам **212a–c** в присутствии пекарских дрожжей и циклодекстрина приводит к 4,5-дигидроизоксазолам **213a–c** с высокой стереоселективностью.



$R^1 = H; R^2 = \text{a, b, c}$

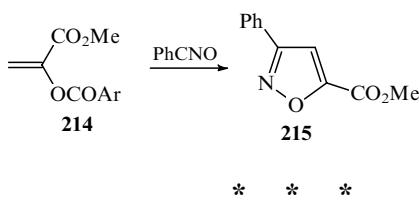
$R^1 = Me; R^2 = CN (d), CO_2Me (e);$

$R^3 = Mes, 2,6-Cl_2C_6H_3, 2,4,6-(MeO)_3C_6H_2;$

Позже в этой реакции были изучены электронодефицитные диполярофилы **212d,e**, которые также давали оптически активные 4,5-дигидроизоксазолы **213d,e**.¹⁷⁸

Однако авторы работы¹⁷⁹ опровергают описанные выше результаты, полагая, что выделение единственного энантиомера, вероятно, связано с тем, что второй был потерян при перекристаллизации.

Отмечено, что циклоприсоединение нитрилоксидов к капротативным алканам **214** протекает региоселективно, приводя к изоксазолам **215**.¹⁸⁰ В условиях реакции алканы **214** ведут себя как ацетиленовые эквиваленты.



Таким образом, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к двойной связи применима к различным классам соединений. В большинстве случаев она проходит с хорошими выходами, с высокой регио-, а в ряде случаев и стереоселективностью, что позволяет использовать эту реакцию для решения сложных задач органического синтеза. Продукты реакции — 4,5-дигидроизоксазолы — представляют интерес с точки зрения биологической активности.^{181, 182} Дальнейшие исследования циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам, по нашему мнению, будут направлены на поиск новых катализаторов и хиральных заместителей, которые позволят проводить регио- и стереоконтролируемое присоединение.

Литература

1. C.Grundmann, P.Grunanger. *The Nitrile Oxides*. Springer-Verlag, New York, 1971
2. A.P.Kozikowski. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984)
3. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, G.P.Pollini, D.Simoni. *Synthesis*, 857 (1987)
4. Ф.А.Лахвич, Е.В.Королева, А.А.Ахрем. *Химия гетероциклических соединений*, 435 (1989)
5. D.P.Curran. *Adv. Cycloadd.*, **1**, 129 (1988)
6. А.А.Ахрем, В.А.Хрипач, Ф.А.Лахвич, М.И.Завадская, О.А.Драченова, И.А.Зоринаю. *Журн. орг. химии*, **25**, 2120 (1989)
7. T.Mukaijama, T.Hoshino. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960)
8. K.E.Larsen, K.B.G.Torssell. *Tetrahedron*, **40**, 2985 (1984)
9. E.Malamidou-Xenikaki, X.N.Stampelos, E.Coutouli-Arygropoulou. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 563 (1996)
10. Yu.Tokunaga, M.Ihara, K.Fukumoto. *Heterocycles*, **43**, 1771 (1996)
11. G.Kumaran, G.H.Kulkarni. *J. Org. Chem.*, **62**, 1516 (1997)
12. O.Moriya, H.Takenaka, Y.Urata, T.Endo. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1671 (1991)
13. A.Baranski, E.Cholewka. *Pol. J. Chem.*, **65**, 319 (1991)
14. M.H.D.Postema. *Tetrahedron*, **48**, 8545 (1992)
15. J.I.Levin, P.S.Chan, J.Couplet, T.K.Bailey, G.Vice, L.Thibauet, F.Lai, A.M.Venkatesan, A.Cobuzzi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1703 (1994)
16. C.W.Holzapfel, K.Bischofberger, J.Olivier. *Synth. Commun.*, **24**, 3197 (1994)
17. A.Studer, D.P.Curran. *Tetrahedron*, **53**, 6681 (1997)
18. K.Halling, K.B.G.Torssell, R.G.Hazell. *Acta Chem. Scand.*, **45**, 736 (1991)
19. G.Burton, G.J.Clarke, J.D.Douglas, A.J.Eglington, C.H.Frydrych, J.D.Hinks, N.W.Hird, E.Hunt, S.F.Moss, A.Naylor, N.H.Nicholson, M.J.Pearson. *J. Antibiot.*, **49**, 1266 (1996)
20. R.Alguacil, F.Farina, M.V.Martin. *Tetrahedron*, **52**, 3457 (1996)
21. D.P.Curran, T.A.Heffner. *J. Org. Chem.*, **55**, 4585 (1990)
22. K.Bast, M.Christl, R.Huisgen, W.Mack, R.Sustman. *Chem. Ber.*, **106**, 3258 (1973)
23. K.Bast, M.Christl, R.Huisgen, W.Mack. *Chem. Ber.*, **106**, 3312 (1973)
24. J.Mann, B.Pietrzak. *Tetrahedron*, **45**, 1549 (1989)
25. D.N.Nicolaides, K.C.Fylaktakidou, K.E.Litinas. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 967 (1996)
26. T.-J.Lu, L.-J.Sheu. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **42**, 877 (1995)
27. A.P.Kozikowski, Y.Kitagawa, J.P.Springer. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1460 (1983)
28. R.H.Jones, G.C.Robinson, E.J.Thomas. *Tetrahedron*, **40**, 177 (1984)
29. D.A.Barr, M.J.Dorrity, R.Grigg, J.F.Malone, J.Montgomery, S.Rajviroonigit, P.Stevenson. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6569 (1990)
30. A.P.Kozikowski, A.P.Cheng. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3189 (1987)
31. D.P.Curran, S.A.Gothe. *Tetrahedron*, **44**, 3945 (1988)
32. V.Jäger, I.Müller, R.Schohe, M.Frey, R.Ehrler, B.Hafele, D.Schroter. *Lect. Heterocycl. Chem.*, **8**, 79 (1985)
33. V.Jäger, R.Schohe, E.F.Paulus. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5501 (1983)
34. A.P.Kozikowski, A.K.Ghosh. *J. Org. Chem.*, **49**, 2762 (1984)
35. A.P.Kozikowski, A.K.Ghosh. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5788 (1982)
36. M.B.Gravestock, R.M.Paton, C.J.Todd. *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 2723 (1995)
37. P.Caramella, N.G.Rondan, M.N.Paddon-Row, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2438 (1981)
38. A.Kamimura. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **50**, 808 (1992)
39. K.N.Houk, S.R.Moses, Y.-D.Wu, N.G.Rondan, V.Jäger, R.Schohe, R.Fronczeck. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880 (1984)
40. K.N.Houk, H.-Y.Duh, Y.-D.Wu, S.R.Moses. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2754 (1986)
41. J.Chanet-Ray, M.O.Chamier-Januario, S.Chou, R.Vessiere. *J. Chem. Res. (S)*, 382 (1994)
42. V.Jäger, R.Müller, T.Leibold, M.Hein, M.Schwarz, M.Fengler, L.Jaroskova, M.Paetzl, P.LeRoy. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 491 (1994)
43. N.G.Rondan, M.N.Paddon-Row, P.Caramella, J.Mareda, P.H.Muller, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4974 (1982)
44. R.Annunziata, M.Benaglia, M.Cinquini, L.Raimondi. *Tetrahedron*, **49**, 8629 (1993)
45. D.P.Curran, B.H.Kim. *Synthesis*, 312 (1986)
46. E.Lukevics, V.Dirnens, A.Kemme, J.Popelis. *J. Organomet. Chem.*, **521**, 235 (1996)
47. R.Annunziata, M.Benaglia, M.Cinquini, F.Cozzi, L.Raimondi. *J. Org. Chem.*, **60**, 4697 (1995)
48. G.Keum, Y.J.Chung, B.H.Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **13**, 343 (1992)
49. T.Moriwake, S.Hamano, S.Saito, S.Torii. *Chem. Lett.*, 2085 (1987)
50. S.Fushiya, H.Chiba, A.Otsubo, S.Nozoe. *Chem. Lett.*, 2229 (1987)
51. E.C.Boyd, R.M.Paton. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3169 (1993)
52. A.J.Blake, E.C.Boyd, R.O.Gould, R.M.Paton. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2841 (1994)
53. D.P.Curran, S.-M.Chi, S.A.Gothe, F.-t.Lin. *J. Org. Chem.*, **55**, 3710 (1990)
54. T.Nishi, Y.Morisawa. *Heterocycles*, **29**, 1835 (1989)
55. A.A.Hagedorn III, B.J.Miller, J.O.Nagy. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 229 (1980)
56. P.A.Wade, S.M.Singh, M.K.Pillay. *Tetrahedron*, **40**, 601 (1984)
57. A.P.Kozikowski, X.M.Cheng. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4047 (1985)
58. D.M.Vyas, Y.Chiang, T.W.Doyle. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 487 (1984)
59. D.P.Curran, S.A.Gothe, S.M.Chi. *Heterocycles*, **35**, 1371 (1993)
60. W.Oppolzer, G.Poli, C.Starkemann, G.Bernardinelli. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3559 (1988)
61. D.P.Curran, B.H.Kim, H.P.Piyasena, R.J.Loncharich, K.N.Houk. *J. Org. Chem.*, **52**, 2137 (1987)
62. T.Akiyama, H.Nishimoto, K.Ishikawa, S.Ozaki. *Chem. Lett.*, 447 (1992)
63. T.Akiyama, K.Okada, S.Ozaki. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5763 (1992)
64. L.Zhang, J.C.Chung, T.D.Costello, I.Valvis, P.Ma, S.Kauffman, R.Ward. *J. Org. Chem.*, **62**, 2466 (1997)
65. T.Olsson, K.Stern, G.Westman, S.Sundell. *Tetrahedron*, **46**, 2473 (1990)
66. T.Olsson, K.Stern, S.Sundell. *J. Org. Chem.*, **53**, 2468 (1988)
67. M.A.Weidner-Wells, S.A.Fraga, J.P.Demers. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6473 (1994)
68. D.P.Curran, B.H.Kim, J.Daugherty, T.A.Heffner. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3555 (1988)
69. D.P.Curran, K.Jeong, T.A.Heffner, J.Rebek. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9238 (1989)
70. S.Kanemasa, K.Onimura. *Tetrahedron*, **48**, 8645 (1992)
71. B.H.Kim, J.Y.Lee. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 1359 (1991)
72. B.H.Kim, D.P.Curran. *Tetrahedron*, **49**, 293 (1993)

73. S.Kanemasa, K.Onimura. *Tetrahedron*, **48**, 8631 (1992)
74. W.Oppolzer. *Tetrahedron*, **43**, 1969 (1987)
75. K.S.Kim, B.H.Kim, W.M.Park, S.J.Cho, B.J.Mhin. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7472 (1993)
76. J.A.Stack, T.A.Heffner, S.J.Geib, D.P.Curran. *Tetrahedron*, **49**, 995 (1993)
77. D.P.Curran, M.-H.Yoon. *Tetrahedron*, **53**, 1971 (1997)
78. S.Kanemasa, T.Hayashi, H.Yamamoto, E.Wada, T.Sakurai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3274 (1991)
79. S.Kanemasa, K.Onimura, E.Wada, J.Tanaka. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 1185 (1991)
80. Y.H.Kim, S.H.Kim, D.H.Park. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6063 (1993)
81. C.Kashima, I.Fukuchi, K.Takahashi, A.Hosomi. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8305 (1993)
82. C.Kashima, K.Takahashi, I.Fukuchi, K.Fukusaka. *Heterocycles*, **44**, 289 (1997)
83. B.H.Kim, Y.J.Chung, G.Keum, J.Kim, K.Kim. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6811 (1992)
84. A.G.Meyer, C.J.Easton, S.F.Lincoln, G.W.Simpson. *Chem. Commun.*, 1517 (1997)
85. P.C.B.Page, M.Purdie, D.Lathbury. *Tetrahedron*, **53**, 1061 (1997)
86. S.Kanemasa, M.Nishiuchi, A.Kamimura, K.Hori. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2324 (1994)
87. S.Kanemasa, S.Kabayashi, M.Nishiuchi, H.Yamamoto, E.Wada. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6367 (1991)
88. S.Kanemasa, M.Nishiuchi. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4011 (1993)
89. S.Kanemasa, S.Kabayashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2685 (1993)
90. H.R.Kim, J.H.Song, S.Y.Rhie, E.K.Ryu. *Synth. Commun.*, **25**, 1801 (1995)
91. J.N.Kim, H.R.Kim, E.K.Ryu. *Synth. Commun.*, **23**, 1673 (1993)
92. G.Bianchi, C.De Micheli, R.Gandolfi, P.Grunanger, P.V.Finzi, O.V.de Pava. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1148 (1973)
93. S.Kanemasa, M.Nichiuchi, E.Wada. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1357 (1992)
94. S.Kanemasa, K.Okuda, H.Yamamoto, S.Kaga. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4095 (1997)
95. F.De Sarlo, A.Guarna, A.J.Brandi. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1505 (1983)
96. T.-Y.Lu, J.-F.Yang, L.-J.Sheu. *J. Org. Chem.*, **60**, 7701 (1995)
97. A.Kamimura, K.Hori. *Tetrahedron*, **50**, 7969 (1994)
98. R.Annumiata, M.Cinquini, F.Cozzi, L.Raimondi. *Tetrahedron*, **44**, 4645 (1988)
99. A.Pelter, K.Amith, H.C.Brown. *Borane Reagents*. Academic Press, London, 1988
100. M.Jazouli, B.Carboni, R.Carrie, M.Soufiaoui, L.Toupet. *J. Heteroatom. Chem.*, **5**, 513 (1994)
101. M.Jazouli, S.Baba, B.Carboni, R.Carrie, M.Soufiaoui. *J. Organomet. Chem.*, **498**, 229 (1995)
102. J.D.Bonk, M.D.Avery. *Tetrahedron Asymmetry*, **8**, 1149 (1997)
103. D.A.Singleton, J.P.Martinez, G.M.Ndip. *J. Org. Chem.*, **57**, 5768 (1992)
104. D.S.Matteson. *J. Org. Chem.*, **27**, 4293 (1962)
105. R.H.Wallace, J.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7493 (1994)
106. M.Barzaghi, P.L.Beltrame, P.D.Croce, P.D.Buttero, E.Licandro, S.Maiorana, G.Zecchi. *J. Org. Chem.*, **48**, 3807 (1983)
107. R.H.Wallace, K.K.Zong. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6941 (1992)
108. A.Zhang, Y.Kan, G.Zhao, B.Jiang. *Tetrahedron*, **56**, 965 (2000)
109. A.Brandi, P.Cannava, K.M.Pietrusiewicz, M.Zablocka, M.Wieczorek. *J. Org. Chem.*, **54**, 3073 (1989)
110. S.K.Armstrong, E.W.Collington, J.G.Knight, A.Naylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1433 (1993)
111. R.M.Paton, A.A.Young. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 132 (1991)
112. R.M.Paton, A.A.Young. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 629 (1997)
113. A.J.Blake, R.O.Gould, K.E.McGhie, R.M.Paton, D.Reed, I.H.Sadler, A.A.Young. *Carbohydr. Res.*, **216**, 461 (1991)
114. M.De Amici, C.De Micheli, A.Ortisi, G.Gatti, R.Gandolfi, L.Toma. *J. Org. Chem.*, **54**, 793 (1989)
115. A.J.Blake, G.Kirkpatrick, K.E.McGhie, R.M.Paton, K.J.Penman. *J. Carbohydr. Chem.*, **13**, 409 (1994)
116. A.J.Blake, R.O.Gould, R.M.Paton, A.A.Young. *J. Chem. Res. (S)*, 482 (1993)
117. R.M.Paton, A.A.Young. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 993 (1994)
118. R.M.Paton, K.J.Penman. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3163 (1994)
119. K.E.McGhie, R.M.Paton. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2831 (1993)
120. M.Mancera, I.Roffe, J.A.Galbis. *Tetrahedron*, **51**, 6349 (1995)
121. H.-J.Gi, Y.Xiang, K.Zhao. *J. Org. Chem.*, **62**, 88 (1997)
122. Y.Xiang, J.Chen, R.F.Schinazi, K.Zhao. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 1051 (1996)
123. A.B.Baranovskiy, Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **26**, 1274 (1990)
124. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, Ю.И.Лапчинская, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **37**, 57 (2001)
125. Р.П.Литвиновская, А.С.Ляхов, С.В.Драч, В.А.Хрипач, А.А.Говорова. *Журн. общ. химии*, **70**, 1571 (2000)
126. *Brassinosteroids: Chemistry, Bioactivity and Applications*. (Eds H.G.Cutler, T.Yokota, G.Adam). American Chemical Society, Washington, DC, 1991
127. Р.К.Тхапер, И.Г.Решетова, А.В.Камерницкий, Р.П.Литвиновская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 969 (1991)
128. А.с. 1747455 СССР; *Бюл. изобрет.*, (26), 80 (1992)
129. А.с. 1786807 СССР; *Бюл. изобрет.*, (3), 321 (1996)
130. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, С.В.Драч. *Журн. орг. химии*, **29**, 717 (1993)
131. Р.П.Литвиновская, Н.В.Коваль, В.А.Хрипач. *Химия гетероциклических соединений*, 267 (1998)
132. А.И.Веренич, А.А.Говорова, Н.М.Галицкий, А.В.Барановский, Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач. *Журн. структ. химии*, 552 (1992)
133. А.А.Ахрем, В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский, М.И.Завадская, А.Н.Харитонович, Е.В.Борисов, Ф.А.Лахвич. *Журн. орг. химии*, **25**, 1901 (1989)
134. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Mendeleev Commun.*, 215 (1995)
135. Р.П.Литвиновская, В.А.Терешко, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Журн. общ. химии*, **66**, 859 (1996)
136. Р.П.Литвиновская, А.С.Ляхов, А.А.Говорова, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Биоорг. химия*, **23**, 147 (1997)
137. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **35**, 1653 (1999)
138. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **36**, 1838 (2000)
139. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, Е.А.Ермоленко, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **34**, 1037 (1998)
140. В.А.Хрипач, В.Н.Жабинский, Н.Д.Павловский. *Журн. орг. химии*, **35**, 390 (1999)
141. В.А.Хрипач, В.Н.Жабинский, А.И.Котяткина. *Журн. орг. химии*, **29**, 1569 (1993)
142. Р.П.Литвиновская. Дис. д-ра хим. наук. ИБОХ НАНБ, Минск, 1998
143. Р.П.Литвиновская, С.В.Драч, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **33**, 201 (1997)
144. В.А.Хрипач, В.Н.Жабинский, Н.Д.Павловский. *Журн. орг. химии*, **34**, 59 (1998)
145. С.Parini, S.Colombi, A.Ius, R.Longhi, G.Vecchio. *Gazz. Chim. Ital.*, **107**, 559 (1977)
146. J.Kalvoda, H.Kaufmann. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 209 (1976)
147. H.Kaufmann, J.Kalvoda. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 210 (1976)
148. A.U.Siddiqui, A.H.Siddiqui, T.S.Ramaiah. *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 282 (1992)
149. W.Fritsch, G.Seidl, H.Ruschig. *Liebigs Ann. Chem.*, **677**, 139 (1964)
150. U.Stache, W.Fritsch, H.Ruschig. *Liebigs Ann. Chem.*, **685**, 228 (1965)
151. G.W.Moersch, E.L.Wittle, W.A.Neuklis. *J. Org. Chem.*, **43**, 1272 (1965)
152. T.Kwon, A.S.Heiman, E.T.Oriaku, K.Yoon, H.J.Lee. *J. Med. Chem.*, **38**, 1048 (1995)

153. M.Khalil, M.F.Maponya, D.H.Ko, Z.You, E.I.Oriaku, H.J.Lee. *Med. Chem. Res.*, 52 (1996)
154. A.Ius, C.Parini, G.Sportoletti, G.Vecchio, G.Ferrara. *J. Org. Chem.*, **36**, 3470 (1971)
155. T.Kametani, H.Furuyuma, T.Honda. *Heterocycles*, **19**, 357 (1982)
156. P.Caramella, E.Albini, T.Bandiera, A.C.Coda, P.Grunanger, F.M.Albini. *Tetrahedron*, **39**, 689 (1983)
157. A.Bened, R.Durand, D.Pioch, P.Geneste. *J. Org. Chem.*, **47**, 2461 (1982)
158. J.De Blas, J.C.Carretero, E.Dominguez. *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 1035 (1995)
159. T.V.Rajan Babu, G.S.Reddy. *J. Org. Chem.*, **51**, 5458 (1986)
160. A.N.Boa, S.E.Booth, D.A.Dawkins, P.R.Jenkins, J.Fawcett, D.R.Russell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1277 (1993)
161. A.N.Boa, D.A.Dawkins, A.R.Hergueta, P.R.Jenkins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 953 (1994)
162. G.Broggini, G.Zecchi. *Gazz. Chim. Ital.*, **126**, 479 (1996)
163. G.Broggini, G.Molteni, G.Zecchi. *J. Chem. Res. (S)*, 203 (1993)
164. H.Waldmann. *Liebigs Ann. Chem.*, 1013 (1990)
165. J.Pitlik. *Synth. Commun.*, **24**, 243 (1994)
166. C.Balzamini, G.Spadoni, A.Bedini, M.Lanfranchi, M.Pellinghelli. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1593 (1992)
167. G.Spadoni, C.Balsamini, A.Bedini, E.Duranti, A.Tontini. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 305 (1992)
168. T.LeGall, J.-P.Lellouche, L.Toupet, J.-P.Beaucourt. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6517 (1989)
169. T.LeGall, J.-P.Lellouche, J.-P.Beaucourt. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6521 (1989)
170. C.Baldoli, P.Buttero, S.Maiorana, G.Zecchi. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2529 (1993)
171. W.Malisch, J.Zöller, M.Schwarz, V.Jäger, A.M.Arif. *Chem. Ber.*, **127**, 1243 (1994)
172. P.Bravo, L.Bruche, A.Merli, G.Fronza. *Gazz. Chim. Ital.*, **124**, 275 (1994)
173. P.Bravo, L.Bruche, M.Crucianelli, A.Farina, S.V.Meille, A.Merli, P.Seresini. *J. Chem. Res. (S)*, 348 (1996)
174. P.Bravo, L.Bruche, P.Seresini, M.Zanda, A.Arnone. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 489 (1997)
175. A.Arnone, P.Bravo, L.Bruche, P.Seresini. *J. Chem. Res. (S)*, 198 (1996)
176. K.R.Rao, N.Bhanumathi, P.B.Sattur. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3201 (1990)
177. K.R.Rao, Y.V.D.Nageswar, H.M.Sampathkumar. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3199 (1990)
178. R.K.Rao, Y.V.D.Nageswar, N.Bhanumathi, T.N.Srinivasan. *Indian J. Chem.*, **B33**, 171 (1994)
179. C.J.Easton, C.M.Hughes, E.R.Tiekink. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 629 (1995)
180. R.Jimenez, L.Perez, J.Tamariz, H.Salgado. *Heterocycles*, **35**, 591 (1993)
181. Ch.Camoutsis, S.Nikolaropoulos. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 731 (1998)
182. С.В.Драч, Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач. *Химия гетероциклических соединений*, 291 (2000)

REGIO- AND STEREOCHEMISTRY OF 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION OF NITRILE OXIDES TO ALKENES

R.P.Litvinovskaya, V.A.Khrapach

*Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus
5/2, Ul. Akad. Kuprevicha, 220141 Minsk, Belarus, Fax +37(517)264-8647*

The data on the chemistry of intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to alkene derivatives of various types are described systematically. Various aspects of the regio- and stereochemistry of this reaction are considered.

Bibliography — 182 references.

Received 7th December 2000