

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

Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси
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 алкенов 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, кротоатам и акриламидам	468
V. Циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам 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 олефины в качестве диполярофилов в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами	478
XI. Другие примеры присоединения нитрилоксидов к ациклическим алкенам	480

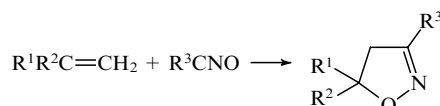
I. Введение

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 алкенам. Наиболее подробно рассмотрены проблемы регио- и стереохимии межмолекулярного циклоприсоединения, как правило, к нециклическим диполярофилам.

Для генерирования нитрилоксидов обычно используют обработку хлорангидридов гидроксимовых кислот триэтиламинном, дегидратацию первичных нитросоединений под действием изоцианатов или окисление альдоксимов с помощью *N*-хлорсукцинимидом.^{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 нитроалкенов под действием хлорида титана(IV).¹¹ В последнем случае можно, в частности, получать α -функционализированные нитрилоксиды.

Циклоприсоединение нитрилоксидов к терминальным алкенам 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}



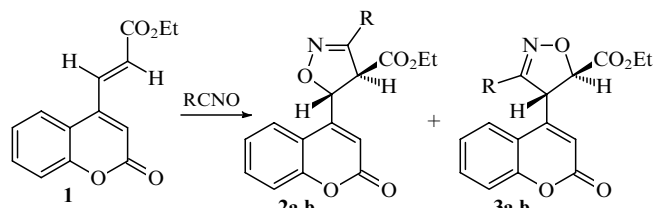
Рассмотрение стереохимических аспектов таких реакций говорит об их невысокой стереоселективности,^{18,19} если отсутствуют дополнительные условия, о которых речь пойдет ниже.

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 ацетонитрилоксида к производному кумарина **1** были получены регио-

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: khrpach@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.

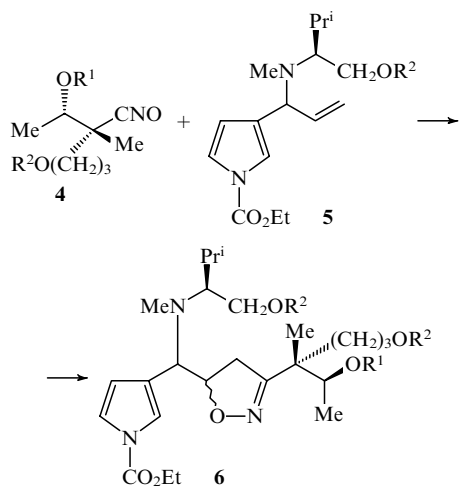
Дата поступления 7 декабря 2000 г.

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



R = Me (a), 4-MeOC₆H₄ (b).

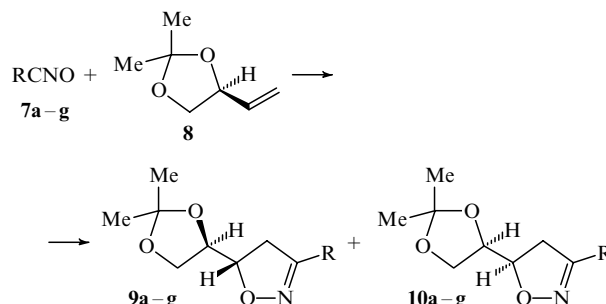
Были сделаны попытки провести 1,3-диполярное циклоприсоединение в асимметрическом варианте с использованием хиральных алкенов или нитрилоксидов. Однако попытки введения нового асимметрического центра с высокой стереоселективностью с помощью хиральных нитрилоксидов имели ограниченный успех.^{26–29} Так, 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.

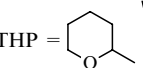



R¹ = CH₂OMe; R² = Bu^tMe₂Si.

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

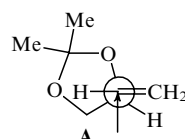
Аллильные спирты и их эфиры, имеющие в α-положении хиральный центр, часто используют в качестве диполярофилов, однако диастереоселективность этих реакций не всегда высока. Как правило, при взаимодействии нитрилоксидов с аллильными спиртами с небольшим преимуществом получают *син*-изомеры.^{31,32} При использовании алкенов с защищенными 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*-изопропилиденбут-3-ен-1,2-дионом (**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.



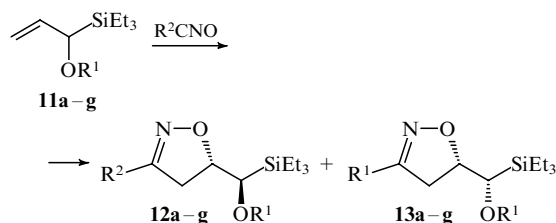
R = EtO₂C (a), Me (b), THPOCH₂ (c) (THP = ) (d), Ph (d),

MeO-C₆H₄-CH₂ (e), Et (f), -CH₂ (g).

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 **A** (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 антиперипланный эффект. Как было предположено Хоуком и соавт.³⁷ на основании расчетов, это обусловлено минимизацией вторичных взаимодействий несвязывающих орбиталей.



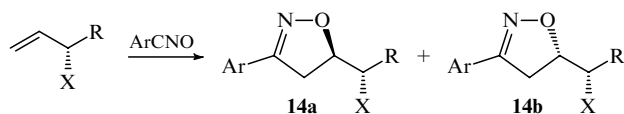
Изучены^{31,38} реакции циклоприсоединения пивало- и бензонитрилоксидов к α-гидроксипропилилану (**11a**) и его *O*-производным **11b–g**. Соединение **11a** дает смесь *син*- и *анти*-аддуктов с небольшим избытком *син*-изомера **13a**; варьирование различных ацилированных производных мало влияет на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



R¹ = H (a), SiMe₂Bu^t (b), COMe (c), CO₂Me (d), 4-MeOC₆H₄CO (e), C₆H₅ (f), 4-NO₂C₆H₄CO (g); R² = Bu^t, Ph.

Показано,³¹ что *син*-селективность циклоприсоединения нитрилоксидов, характерная для большинства изученных аллильных спиртов, уменьшается при увеличении протоноакцепторной 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, на соотношении диастереомеров существенно влияет заместитель в нитрилоксида). 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 алкенам 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,б). Переходное состояние **B** (рис. 1,с) 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

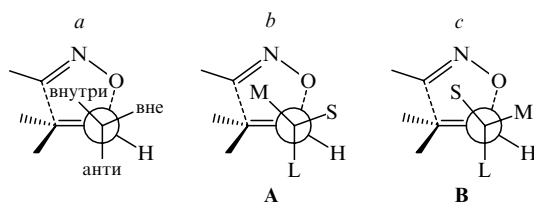
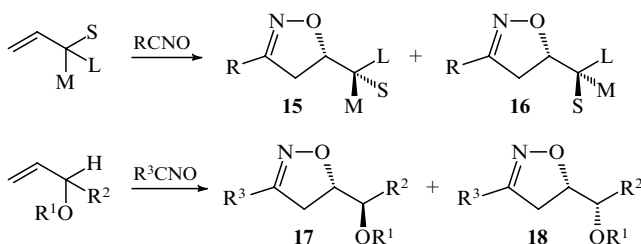


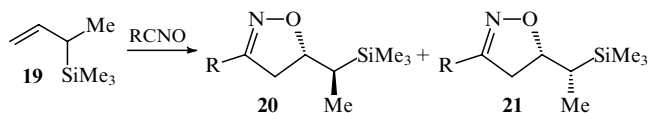
Рис. 1. Модели переходного состояния реакции 1,3-диполярного присоединения нитрилоксидов к алкенам.^{43, 44} Обозначение заместителей: L — наибольший (large), M — средний (medium), S — маленький (small).

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*-продуктов в таких реакциях мало меняется при изменении стерических и электронных факторов как в заместителе R³ нитрилоксида, так и в заместителе R¹ при кислороде.³⁹



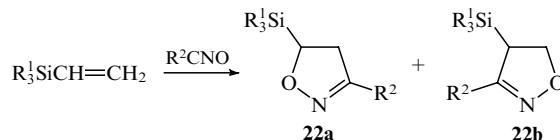
Предположив, что стерические и электронные эффекты триметилсилильной группы⁴³ в аллильном положении могут способствовать образованию *анти*-циклоаддуктов, в работе⁴⁵ изучили поведение силанов типа **19** в реакции с нитрилоксидами.



R = Ph, Bu^t.

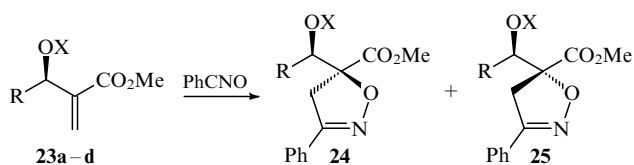
Однако диастереоселективность этой реакции была низкой, хотя основной продукт **20** (60–65%) соответствовал модели Хоука. Таким образом, при отсутствии кислородсодержащего заместителя в аллильном положении высокой диастереоселективности добиться трудно.

Недавно было показано,⁴⁶ что соотношение 5- и 4-силанзамещенных аддуктов **22a** и **22b**, полученных в результате циклоприсоединения нитрилоксидов к триалкокси(винил)-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.

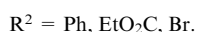
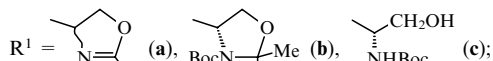
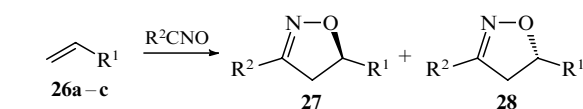
Показано,⁴⁷ что при циклоприсоединении нитрилоксидов к 1,1-дизамещенным алкенам **23**, содержащим в аллильном положении гидрокси- или алкоксигруппу (так называемым аддуктам Вайлиса–Хиллмана), преимущественно образуются *син*-изомеры **24**, а стереоселективность зависит от заместителя R.



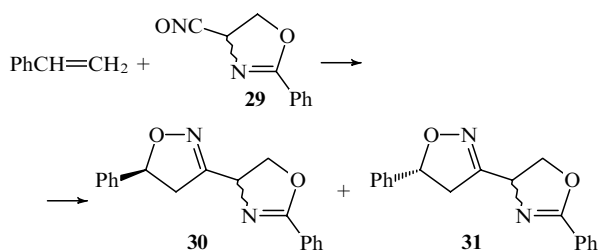
Соеди- нение 23	R	X	Соотно- шение 24 : 25	Соеди- нение 23	R	X	Соотно- шение 24 : 25
a	Me	H	3 : 1	c	Pr ⁱ	H	32 : 1
		Bu ^t Me ₂ Si	6 : 1			Bu ^t Me ₂ Si	7 : 1
		Ac	1 : 1			Ac	9 : 1
b	Pr ⁿ	H	12 : 1	d	Ph	H	2 : 1
		Bu ^t Me ₂ Si	7 : 1			Bu ^t Me ₂ Si	4 : 1
		Ac	3 : 1			Ac	1 : 1

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

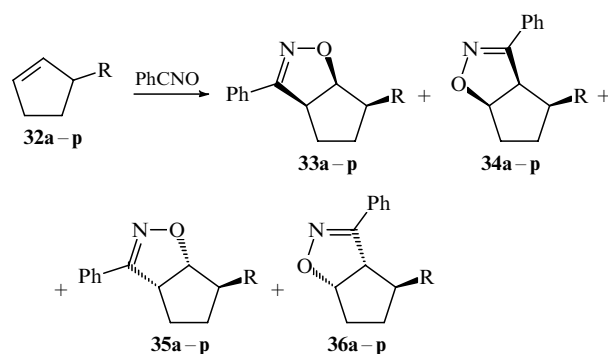
Направляющий эффект атома азота в аллильном положении изучен меньше, чем атома кислорода. Описано циклоприсоединение нитрилоксидов к винилглицину и 2-аминобут-3-ен-1-олу,^{48–50} при этом отмечена низкая селективность реакции. Проанализированы⁵¹ реакции ряда нитрилоксидов с (*R,S*)-4-винил-2-фенил-4,5-дигидрооксазолом (**26a**), *N*-бензилоксикарбонил-(4*R*)-винил-2,2-диметилсаксазолидином (**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 *эритро*-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.

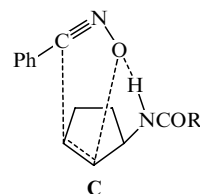


В работе⁵³ в качестве диполярофилов изучена серия 3-замещенных циклопентенов **32a–p**, в том числе амидов **32f–p**, в которых варьирование ацильной группы амида позволяло изменять кислотность протона в амидном заместителе.



R = Me (a), NMe₂ (b), OMe (c), OAc (d), OH (e), NHCOPh (f), NMeCOPh (g), NHCOMe (h), NHCOCF₃ (i), NHCOC₄F₉ (j), NHCSMe (k), NHCOC₆H₄OMe-4 (l), NHCOC₆H₄CF₃-3 (m), NHCOC₆H₄NO₂-4 (n), NHSO₂Me (o), NHO₂CF₃ (p).

В случае соединений, содержащих в аллильном положении метильную (**32a**), диметиламино- (**32b**), метокси- (**32c**) или ацетоксигруппу (**32d**), более 92% циклоаддуктов образуются в результате подхода нитрилоксида к алкену с *анти*-стороны по отношению к заместителю R. В эфире из соединения с аллильной гидроксильной группой (**32e**) получен аддукт **33e** с выходом 30%. Этот аддукт является результатом образования водородной связи в переходном состоянии реакции. При проведении циклоприсоединения в бензоле, который связывает протон хуже, чем эфир, количество продукта **33e** увеличивается до 50%. Полагают, что в эфире гидроксильное производное **32e** образует водородную связь с растворителем, в то время как в бензоле — с нитрилоксидом. Циклоприсоединение аллильного бензамида **32f** дало аддукты **33f** и **36f** в соотношении 9 : 1, что также может быть объяснено образованием водородной связи в переходном состоянии циклоприсоединения C.



Предложенная модель проясняет эффекты, которые оказывают на скорость реакции используемые растворители и амидные заместители. В соответствии с моделью C предпочтительно получается продукт **33f**, так как энергия его переходного состояния снижается за счет образования водородной связи; при этом энергии переходных состояний, ведущих к трем другим продуктам, не должны изменяться. Поэтому алкен **32f** должен быть более реакционноспособен, чем соединения, которые не могут образовать водородную связь с нитрилоксидом. Действительно, в эксперименте по конкурирующему взаимодействию соединений **32f,g** с пивалонитрилоксидом выделено три продукта; все они являются результатом циклоприсоединения нитрилоксида к алкену **32f**, а выход аддукта типа **33** достигал 85%.

Для определения роли растворителя в рассматриваемом процессе авторы работы⁵⁴ исследовали аналогичное конкурирующее циклоприсоединение в бензоле, 1,2-диметоксизтане, диметилформамиде, гексаметилфосфорамиде (ГМФА). Оказалось, что третичный амид **32g** значительно менее реакционноспособен, чем амид **32f**. В случае амида **32g** ни степень конверсии исходных веществ, ни соотношение продуктов не зависят от природы используемого растворителя. Напротив, в случае амида **32f** количество продукта **33f** существенно увеличивается с ростом протонодонорной способности растворителя; степень конверсии исходных веществ

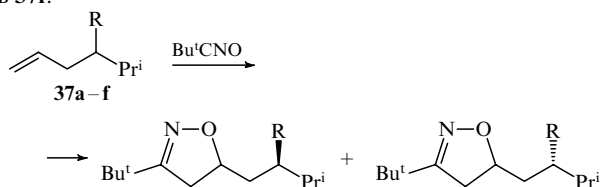
при этом меняется незначительно. При проведении реакции в ГМФА для обоих амидов получено сходное распределение продуктов. Это можно объяснить на основании модели С. Когда растворитель в качестве водород-связывающего акцептора замещает нитрилоксид, скорость образования аддукта **33f** уменьшается, но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

Модель С 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 С. 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.

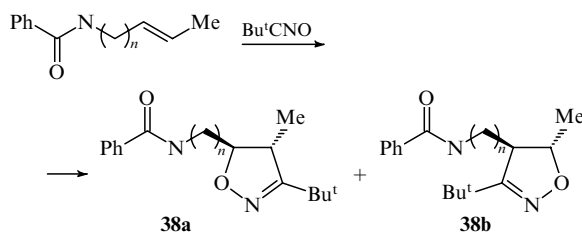
Следует отметить, что в изученных ранее^{55–58} реакция циклоприсоединения к ациклическим аллильным амидам наблюдалась низкая стереоселективность процесса. Однако было установлено,⁵⁹ что амидные заместители сильнее влияют на селективность циклоприсоединения, чем аллильные спиртовые группы; в случае циклических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

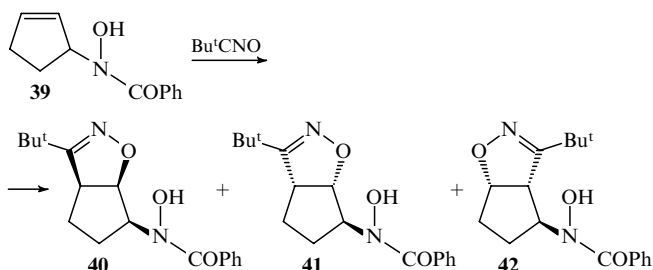


n = 1, 2.

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 региомера **38a** было бы значительно больше).

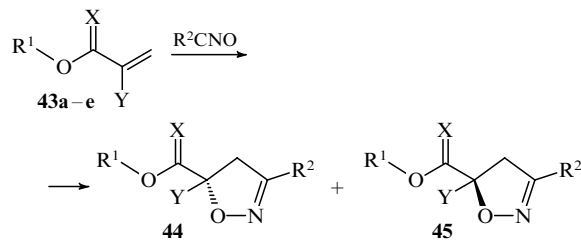
При использовании в качестве диполярофила гидроксамовой кислоты **39** донором протона является гидроксильная группа. В результате реакции получено три изомера в соотношении **40**:**41**:**42** = 11:2:4. Таким образом, гидроксаматная гидроксильная группа является лучшей направляющей группой, чем спиртовая,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



IV. Циклоприсоединение нитрилоксидов к акрилатам, кротоанатам 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 хирального нитрилоксида.²⁷ Попытки создания эффективных методов диастереоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов посредством применения ментильных 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-

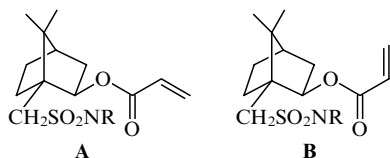


R ¹	X	Y	Соединение 43	R ²	Соотношение 44 : 45
	O	H	a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1 : 1
	CH ₂	H	b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1 : 1
	O	H	c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1 : 1
	O	H	d	Bu ^t	1 : 3
	O	H	d	Ph	1 : 4
	O	Me	e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1 : 2
	O	Me	e	Bu ^t	1 : 1
	O	Me	e	Ph	1 : 1

R³ = Prⁱ, C₆H₁₁

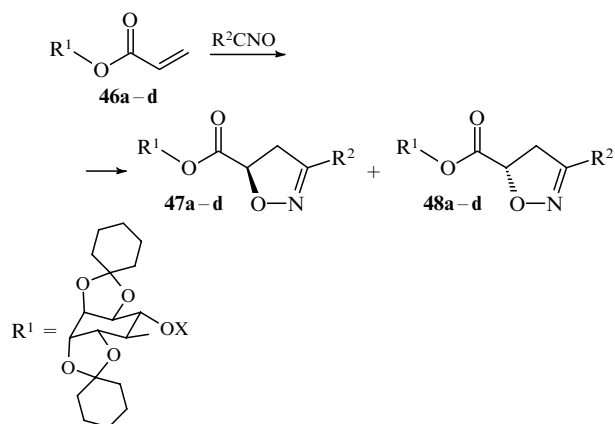
нения **45**. При взаимодействии с 4-нитробензонитрилоксидом борнильного эфира **43c** селективность несколько выше. Заметная стереоселективность была отмечена только для сульфонамидных производных **43d,e** в реакции с изобутиронитрилоксидом и с циклогексанонитрилоксидом. Основными изомерами в этих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

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



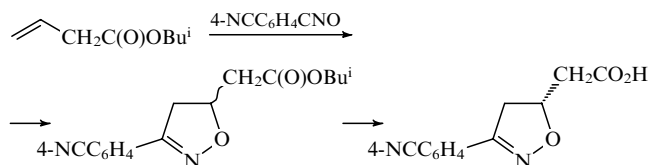
Позже было показано,⁵ что акрилаты **43d,e**, содержащие сульфонамидную группу, и в других реакциях циклоприсоединения участвуют преимущественно в *s-цис*-конформации.

Авторы работ^{62,63} сообщили о получении оптически активных 4,5-дигидроизоксазолов путем присоединения нитрилоксидов к хиральным акриловым эфирам, в которых вспомогательными хиральными заместителями являются циклиты. Акриловые эфиры **46a–d** при взаимодействии с бензонитрилоксидом ($R^2 = \text{Ph}$) 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 *трет*-бутилдиметил- и *трет*-бутилдифенилсилильных заместителей в эфирах **46c,d** обеспечивает высокую π -фациальную селективность. Такой стереохимический результат объясняется тем, что основной изомер **47** образуется из *s-цис*-конформера акрилата. Объемная *трет*-бутилдифенилсилильная группа эффективно блокирует атаку с обратной стороны двойной связи. Максимальная диастереоселективность достигается при проведении реакции в бензоле.

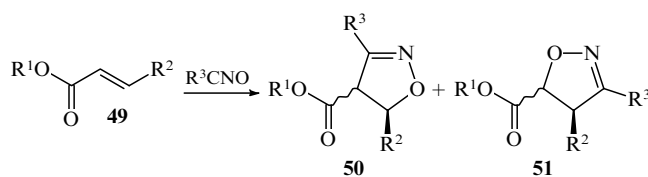


Соединение	X	R ²	Соотношение	Соединение	X	R ²	Соотношение
46			47 : 48	46			47 : 48
a	CH ₂ OMe	Ph	1 : 2	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Me	10 : 1
b	Bn	Ph	1 : 1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Et	9 : 1
c	Bu ^t Me ₂ Si	Ph	5 : 1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	n-C ₅ H ₁₁	9 : 1
d	Bu ^t Ph ₂ Si	Ph	19 : 1	d	Bu ^t Ph ₂ Si	Bu ^t	10 : 1
				d	Bu ^t Ph ₂ Si	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-цианопенил)изоксазол-5-ил]уксусную кислоту с (*R*)-конфигурацией хирального центра.



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



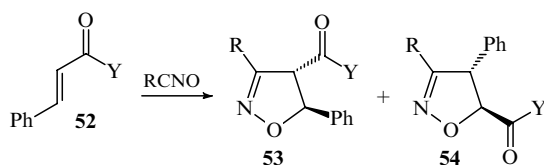
R ¹	R ²	R ³	Выход аддуктов, %	
			50	51
	Me	Ph	65	22
	Me	Me	75	25
	Me	Ph	56	26
	Me	Me	46	25
	H	Me	—	79
	Me	Ph	63	28
	Me	Me	76	24
	H	Me	—	94

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** ($R^2 = \text{H}$) образуются почти исключительно стерически предпочтительные продукты **51**, а диастереоселективность реакции сопоставима с диастереоселективностью циклоприсоединения к кротонатам, что позволяет говорить о сходных переходных состояниях, которые получают при атаке диполя наименее заслоненной стороны алкена в *s-цис*-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 амидов **52b–f** неожиданно привело к изменению региоселективности, в то время как в случае первичных и вторичных амидов региоселективность такая же, как со сложными эфирами. Удивительным является и тот факт, что замена заместителя при атоме азота практически не влияет на региохимию про-

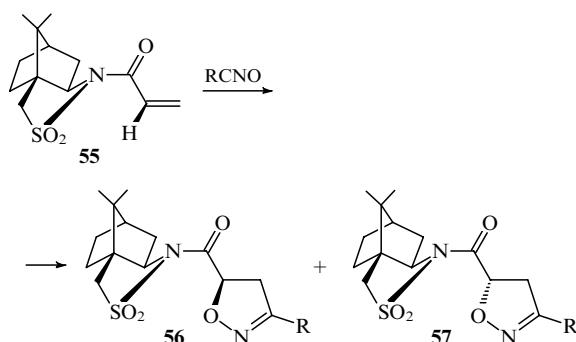
песса. Таким образом, региоселективность реакции можно менять, используя различные производные коричной кислоты и разные нитрилоксиды.



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	Метилвый 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 дипольрофилов описано в работах ^{68–73}. За счет поворота вокруг С–N-связи акриламид может иметь два низкоэнергетических ротамера. Так, циклоприсоединение нитрилоксидов к оптически активному акрилоилсульфаму **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
	PhH	7 : 1

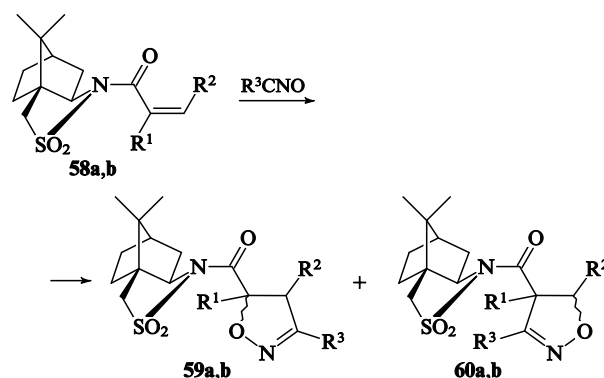
Полученные результаты позволили предложить модель переходного состояния, существование которой подтверждено исследованиями соединения **55** методом PCA. ⁶⁸

Согласно расчетам ⁷⁴ только в *s-trans*-конформере отсутствует диполь-дипольное взаимодействие групп С=O и S=O и, следовательно, стерическая дестабилизация. Однако эта модель не может быть применена к реакциям, промотируемым 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 сульфатным *endo*-атомом кислорода и (в меньшей степени) с атомом серы обуславливает энергетическую предпочтительность переходных состояний, возникающих при подходе нитрилоксида к двойной связи над сульфатным циклом и приводящих к соединениям типа **56** (хотя подход нитрилоксида к двойной связи под сульфатным циклом с образованием изомеров **57** более благоприятен пространственно).

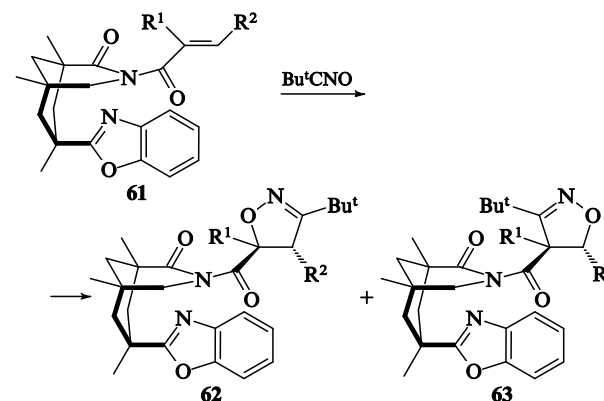
Было показано, ^{21,76} что метакрилоилсульфам **58a** не очень активен в реакции с нитрилоксидами и обеспечивает довольно низкий уровень асимметрической индукции при полной региоспецифичности процесса (соотношение диастереомеров **59a** : **60a** ≈ 2 : 1; стереохимию продуктов не определяли).



R¹ = Me, R² = H (**a**); R¹ = H, R² = Me (**b**); R³ = Et, Bu^t, Ph.

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

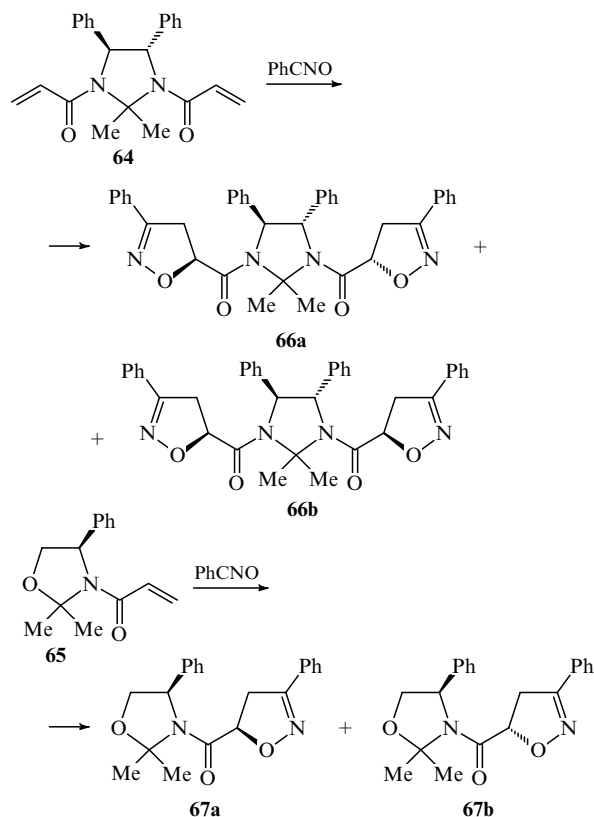
Высокая селективность достигается при использовании бензооксазольных имидов Рибекса **61**, ⁷⁷ которые благодаря U-образной структуре молекулы обладают уникальной способностью контролировать селективность реакции: соотношение региоизомеров **62** : **63** достигает 99 : 1.



R¹ = H, Me; R² = H, Me, Ph, CO₂Et.

Акриламиды ⁶⁹ 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*-акрилоилизоксазолидина (**65**) с бензонитрилоксидом проходят с

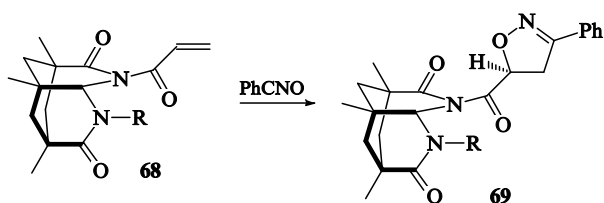
хорошей диастереоселективностью.⁷⁹ Соединение **64** дало смесь диастереомерных циклоаддуктов **66a** и **66b** в соотношении ~5:1, а с соединением **65** образовалась смесь дигидроизоксазолов **67a** и **67b** (соотношение ~4.5:1).



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 алкенов: активированный монозамещенный > активированный 1,1-дизамещенный > неактивированный 1,1-дизамещенный = активированный *trans*-1,2-дизамещенный.

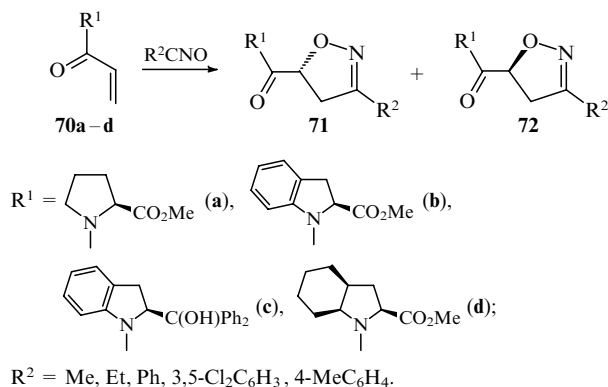
Высокий уровень диастереоселективности достигнут при использовании в качестве дипольрофилов соединений **68** — производных трикислоты Кэмпа с хиральным центром у одного из атомов азота.^{69, 76} Аддукты **69** с (*R*)-конfigurацией нового хирального центра образуются более чем с 98%-ным избытком. При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



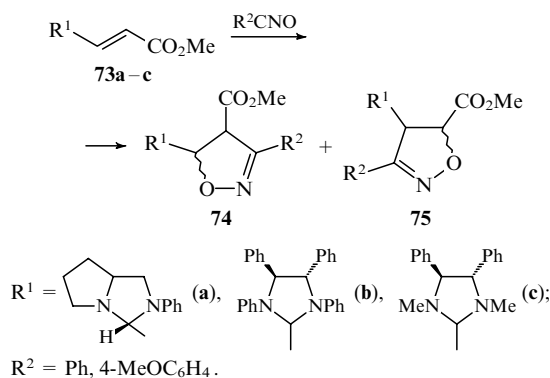
R = (*S*)-1-фенилэтил, 2-нафтил.

1,3-Дипольное циклоприсоединение нитрилоксидов к хиральным акриламидам, производным (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты **70a–d**, приводит к хиральным 4,5-диги-

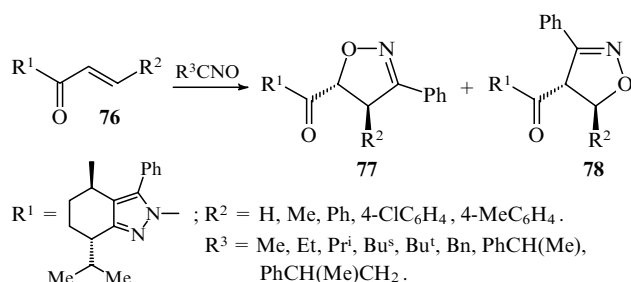
дроизоксазолам **71**, **72**.⁸⁰ Стереоселективность реакции определяется главным образом строением дипольрофила. Она практически не зависит от применяемого растворителя, однако может несколько меняться в зависимости от структуры нитрилоксида. Дипольрофилы **70a–d** отличаются по своим стерическим параметрам. 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**).



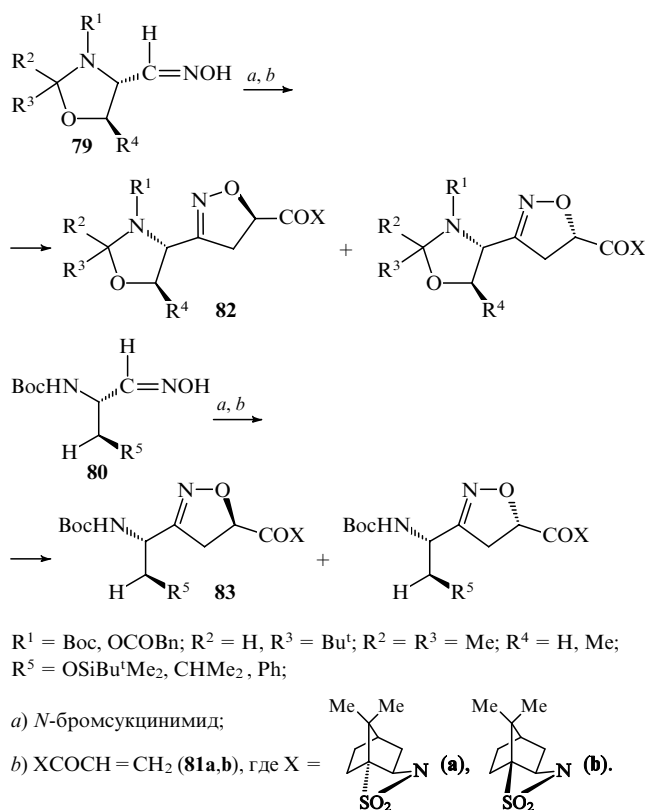
Изучено асимметрическое циклоприсоединение к α,β -ненасыщенным эфирам **73a–c** с хиральным имидазолидиновым заместителем в β -положении.⁷⁸ Регио- и стереоселективность низки при использовании метилакрлата **73a**: в небольшом избытке образуются изомеры *trans*-**74**. Присоединение ненасыщенных эфиров **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 (~(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 (4*S*,5*S*)-диастереоизомер.



В качестве вспомогательных хиральных заместителей были исследованы (4*R*,7*S*)-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 дипольрофиле мало влияет на выход и региоселективность.⁸² Акрилат **76** ($R^2 = H$) дает с бензонитрилоксидом преимущественно циклоаддукт **77**, в то время как соответствующий циннамат (**76**, $R^2 = Ph$) образует смесь региоизомеров **77** и **78**.

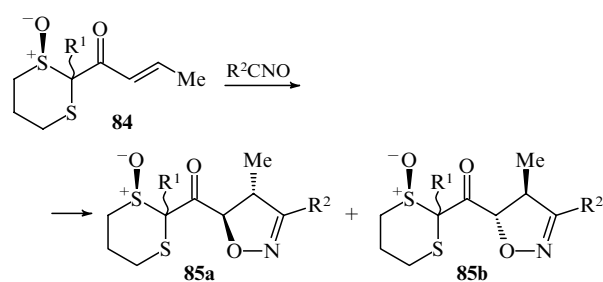


В синтезе псевдодипептидов успешно применили нитрилоксиды, полученные из оксимов **79** или **80** с *N*-акрилоил-(2*R*)- или -(2*S*)-борнан-10,2-сультамами **81a,b**.⁸³ При этом преимущественно (от 89 до 100%) образуются (5*R*)-диастереомеры дигидроизоксазолов **82** или **83**, содержащие хиральный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



Как видно из изложенного выше, в большинстве случаев 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-*трет*-бутилбензонитрилоксида к 6^A-акриламида-6^A-дезоксид-β-циклодекстрину приводит преимущественно к 4-замещенному дигидроизоксазолу **84** (соотношение региоизомеров 4:1). Этот эффект объясняют образованием промежуточного комплекса «хозяин-гость» между фрагментом циклодекстрина и нитрилоксидом.

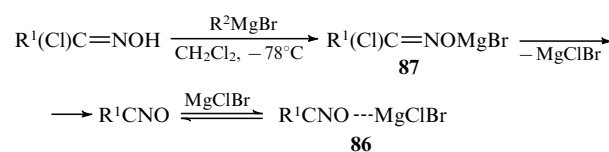
Предложен эффективный метод регио- и стереоконтроля присоединения нитрилоксидов к двойной связи α,β-непредельных дикетонов путем использования хиральных оксидов их циклических дитиокеталей — диастереомерных оксидов 2-*R*-2-кротоноил-1,3-дитианов **84**.⁸⁵ Реакция с нитрилоксидами происходит региоселективно 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.



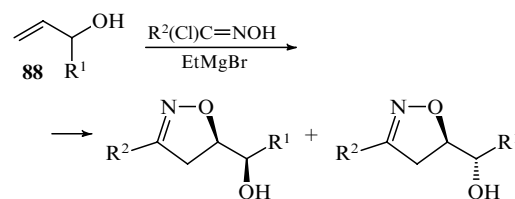
$R^1 = \text{Me, Et}; R^2 = \text{Me, Bu}^i, \text{Ph, Mes}.$

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*-металлирование с образованием интермедиата **87**, который претерпевает 1,3-элиминирование галогенида металла, давая нитрилоксид. Затем нитрилоксид образует с галогенидом металла комплекс **86**.



При использовании этилмагнийбромидом⁸⁶ 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.

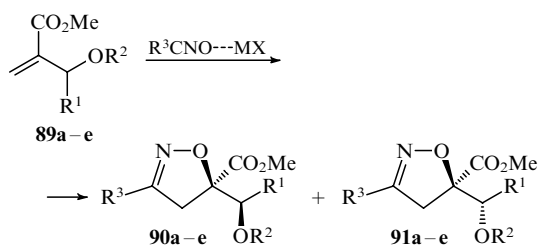


$R^1 = \text{Me, Et}; R^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4.$

Нитрилоксидные комплексы типа **86** могут быть генерированы действием других металлоорганических соединений (Bu^nLi , Et_2Zn , Et_3Al), но стереоселективность при этом существенно ниже. Комплексы, полученные при реакции с Et_2AlCl и EtAlCl_2 , 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 хиральном 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 алкоксида магния.



MX = MgBr₂, ZnEt₂, LiCl, Mg(OAlk)₂.

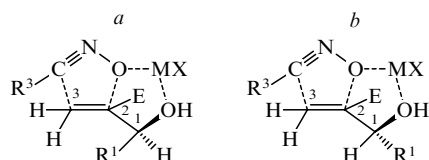
Соединение 89	R ¹	R ²	R ³
a	Me	H	Ph
b	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄
c	Me	H	Bu ^t
d	Et	H	Ph
e	Me	SiMe ₃	Ph

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

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

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

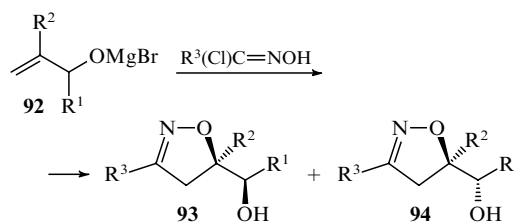
Еще одним способом повышения стереоселективности присоединения нитрилоксидов к алкенам является использование алкоксидов магния, которые получают взаимодействием аллильных спиртов⁸⁶ или α,β-непредельных кетонов⁹⁰ с магнийорганическими соединениями. Реакция проходит *син*-стереоселективно. При этом максимальная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



E = CO₂Me.

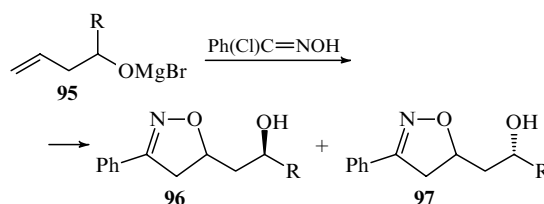
Рис. 2. Переходные состояния реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к хиральным гомоаллильным спиртам 89а–д.⁸⁹
а — *анти*-переходное состояние, б — *син*-переходное состояние.

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



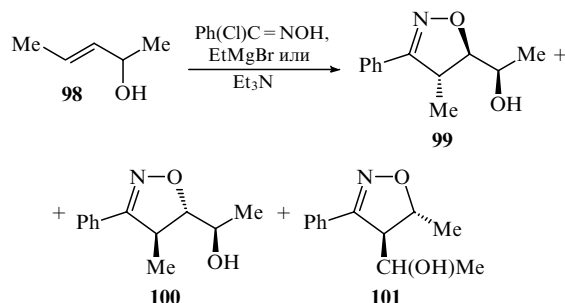
R ¹	R ²	R ³	Соотношение 93 : 94
Me	H	Ph	96 : 4
Et	H	Ph	99 : 1
Et	H	4-MeOC ₆ H ₄	89 : 11
Pr ⁱ	H	Ph	97 : 3
Bu ⁿ	Me	Ph	96 : 4

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



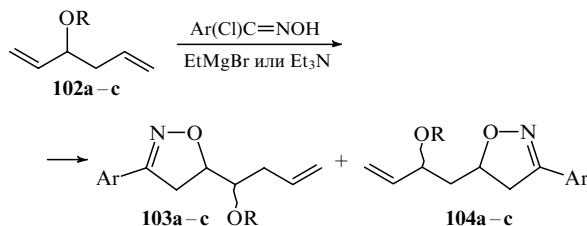
R = Me, Prⁱ.

Следует отметить, что контроль селективности 1,3-дипольного циклоприсоединения с помощью координации с металлами оказался эффективным и при использовании в качестве диполярофилов 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 диенам, гидроксильная группа в которых находится одновременно в аллильном и в гомоаллильном положении.⁹¹ Так, взаимодействие гекса-1,5-диен-3-ола (102а) с бензонитрилоксидом, генерированным действием Et₃N, дает смесь циклоаддуктов 103а и 104а (соотношение диастереомеров

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



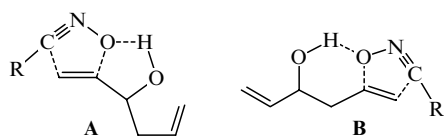
R = H (a), Ac (b), SiMe₂Bu^t (c); Ar = Ph, 2,6-Cl₂C₆H₃.

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, магни-алкоксидная методология оказалась более эффективна для аллильных спиртов, чем для гомоаллильных.

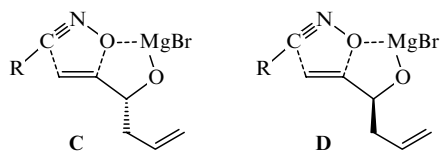
Изучено влияние образования водородной связи при циклоприсоединении 2,6-дихлорбензонитрилоксида к соединениям **102a-c**.

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 дипольрофила из-за стерического отталкивания между ацетоксигруппой и нитрилоксидом. При использовании соединения **102c** выход дигидроизооксазола **104c** увеличивается еще больше, что связано со значительными стерическими препятствиями.



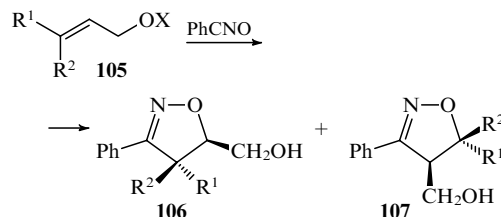
Высокая *син*-селективность при присоединении к двойной связи аллильного фрагмента магниевого алкоголята, полученного из спирта **102a**, может быть объяснена при рассмотрении механизма реакции. Магнийевый алкогольат образует пятичленные циклические интермедиаты **C** или **D**; при этом интермедиат **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

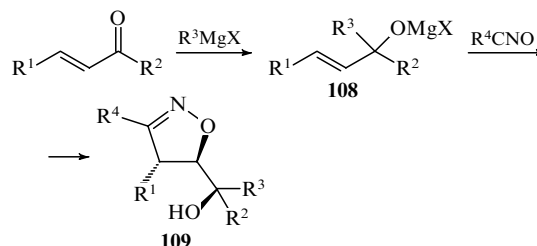
гомоаллильная, за счет образования водородной связи. В ацетильных или силильных производных спирта **102a** изолированная гомоаллильная связь более реакционноспособна. Хелатирование с помощью производных магния приводит к высокой регио- и диастереоселективности. Следует отметить, что в других случаях 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 алкоксидов магния (X = MgBr) реакция заметно ускоряется, а ее региоселективность повышается,^{93,94} причем этот эффект наблюдается только при использовании более чем одного эквивалента алкоксида 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 алкогольатам **108**, полученным действием реактивов Гриньяра на α,β-ненасыщенные альдегиды и кетоны. Реакция протекает регио- и диастереоселективно, приводя к *син*-аддуктам **109**.



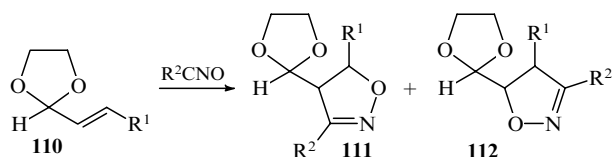
R¹ = H, Me; R² = H, R¹ - R² = CH₂CH₂; R³ = Me, Et; R⁴ = 2,6-Cl₂C₆H₃.

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

VI. Циклоприсоединение нитрилоксидов к производным ненасыщенных альдегидов

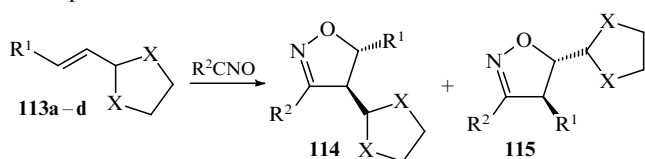
Один из немногих примеров присоединения ацето- и бензонитрилоксидов к α,β-ненасыщенным альдегидам — присоединение к коричному альдегиду. Кроме ожидаемых 4-формил-5-фенил-3-R-4,5-дигидроизооксазолов были выделены бис-аддукты, образовавшиеся вследствие присоединения нитрилоксида по карбонильной группе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



$R^1 = \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Et}; R^2 = \text{Ph}, \text{Me}, \text{Pr}^i$.

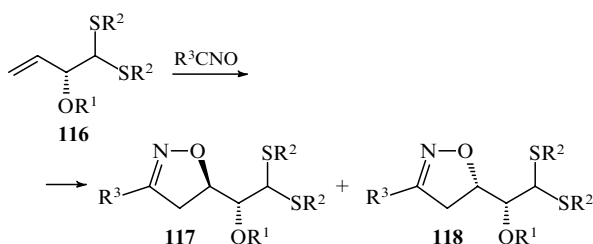
Состав продуктов циклоприсоединения в случае производных β -замещенных α,β -ненасыщенных альдегидов зависит от выбора защитной группы.⁹⁷ Циклоприсоединение к циклическим ацеталам **113a,b** дает преимущественно региоизомеры с ацетальным заместителем в положении 4, в то время как в случае дитиоацеталей **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
c	Ph	S	Ph	17:83
	Ph	S	4-MeOC ₆ H ₄	27:73
d	Me	S	PhCH ₂	3:7

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

Высокая стереоселективность достигается при присоединении нитрилоксидов к производным дитиоацеталей 2-гидроксипут-3-еналей.⁹⁸ Так, диастереоселективность циклоприсоединения нитрилоксидов к дитиоацеталам 2-силилоксибут-3-еналей **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 ($R^2 = \text{Bu}^t$). Однако результат реакции в некоторой степени зависит от природы нитрилоксида, при этом отмечен низкий общий выход (25–26%) циклоаддуктов **117**, **118**, когда $R^1 = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$, $R^2 = \text{Bu}^t$, а $R^3 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CH}_2\text{OBn}$.



$R^1 = \text{Bn}, \text{SiMe}_2\text{Bu}^t; R^2 = \text{Ph}, (\text{CH}_2)_3, \text{Bu}^t; R^3 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CH}_2\text{OBn}$.

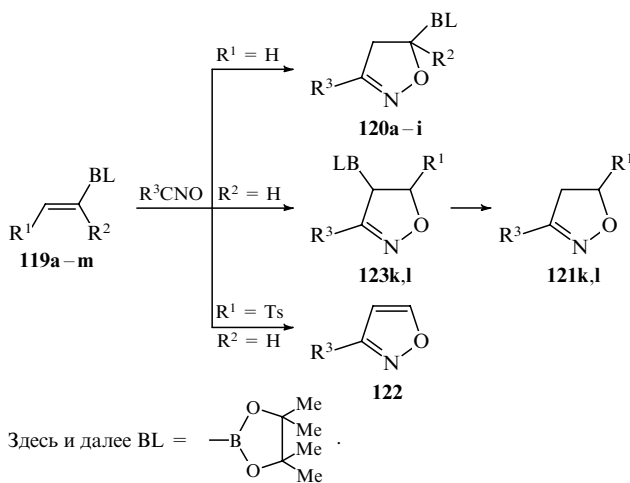


Снятие защиты с альдегидной группы происходит с высоким выходом и без эпимеризации хиральных центров, что, по мнению авторов работы⁹⁸, делает этот метод привлекательным с синтетической точки зрения.

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 дипольофилов реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами. Следует отметить, что попытка увеличить активность двойной связи в алкенилборонатах введением еще более электроноакцепторных групп, таких как борабициклононильная, катехолборановая или BHal_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 алкенилборонаты **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.



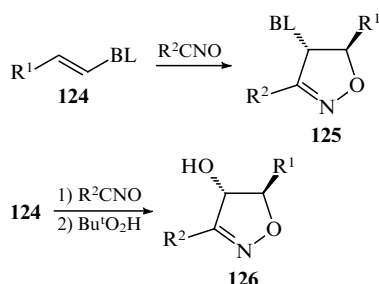
Здесь и далее BL =

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-

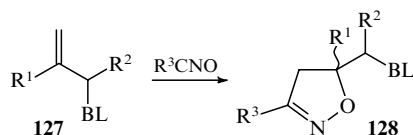
жили механизм циклоприсоединения, согласно которому нитрилоксид региоселективно присоединяется к *цис*-алкенилборонатам **119k–l**, давая 4,5-дигидроизоксазолы **123**, содержащие боронатный остаток в положении 4. Аналогичные соединения были выделены и охарактеризованы ранее.¹⁰⁵ Спонтанная 1,3-миграция боронатного остатка к атому азота и последующий гидролиз *N*-замещенного пиразолина дают 4,5-дигидроизоксазолы **121**. При $R^1 = Ts$ происходит элиминирование $TsOH$ и образуется изоксазол **122** ($R^3 = 4-ClC_6H_4$).¹⁰⁶

Предложен¹⁰⁵ эффективный метод синтеза 4,5-дигидро-4-гидроксиизоксазолов 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 Bu^tO_2H образуются *транс*-4,5-дигидро-4-гидроксиизоксазолы **126** с высокими выходами (75–88%).



$R^1 = Pr^n, CH_2OAc, Ph, Bu^n, CO_2Me, (CH_2)_3Cl$; $R^2 = Ph, 4-MeOC_6H_4$.

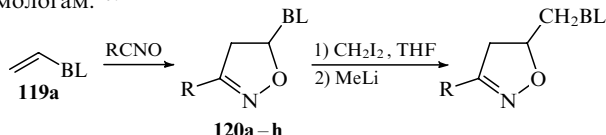
Исследовано циклоприсоединение нитрилоксидов к аллилборанам **127**.¹⁰¹ Как и в случае алкенилборанов образуется один региоизомер **128**. Аллилбораны, имеющие в α -положении хиральный центр, дают с нитрилоксидами смесь почти равных количеств диастереомеров, стереохимию которых авторы не устанавливали.



$R^1 = H, Me$; $R^2 = H, Cl, C_6H_{13}, C_5H_9$; $R^3 = Bu^t, 4-ClC_6H_4$.

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.

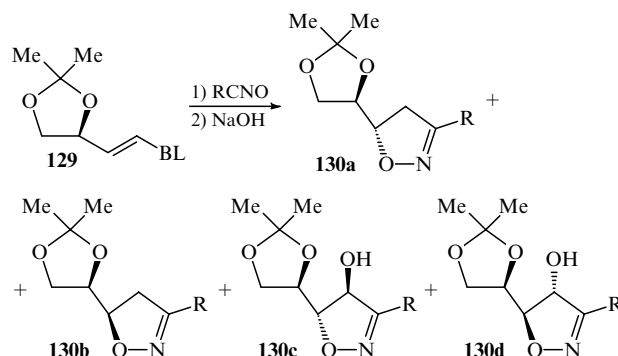
Реакция (3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-2-ил)боранов **120a–h** с иодистым метилом в присутствии $MeLi$ приводит к их гомологам.¹⁰⁷



$R = 4-ClC_6H_4$ (a), Me (b), Bu^t (c), CO_2Et (d), $COMe$ (e), Ph (f), $(CH_2)_2CO_2Me$ (g), $CMMe_2OSiMe_3$ (h).

Циклоприсоединение нитрилоксидов к оптически активному алкенилборонату **129** приводит к четырем продуктам: суммарный выход 4,5-дигидроизоксазолов **130a,b** ~50%, а (4*S*,5*S*)- и (4*R*,5*R*)-4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазолов **130c,d** — ~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**).

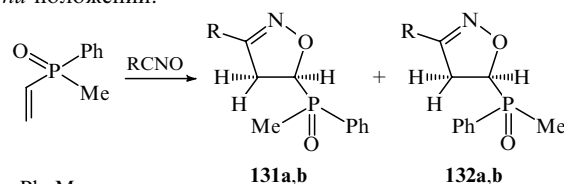


$R = Ph, 4-ClC_6H_4$.

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

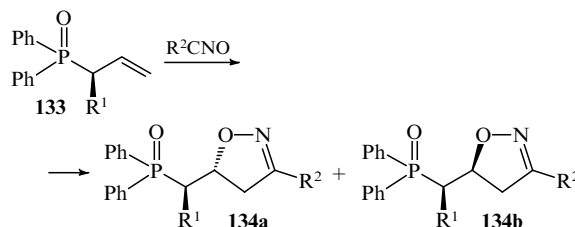
VIII. Винил- и аллилфосфиноксиды в реакции циклоприсоединения с нитрилоксидами

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 PCA, соединение **131a** имеет *эритро*-конфигурацию и существует в конформации, при которой связи $C-O$ и $P=O$ находятся в *анти*-положении.



$R = Ph, Me$.

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



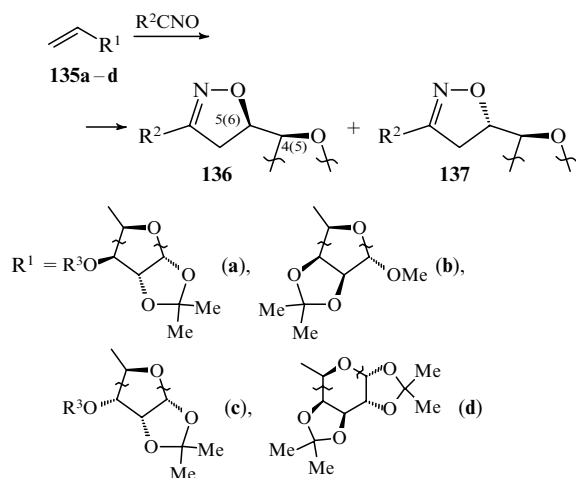
$R^1 = Me, Et, Pr, C_6H_{11}, C_{11}H_{23}, CO_2Et, (CH_2)_nCO_2Me$; $R^2 = H, Me, Et, Pr, Bu^t$.

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-

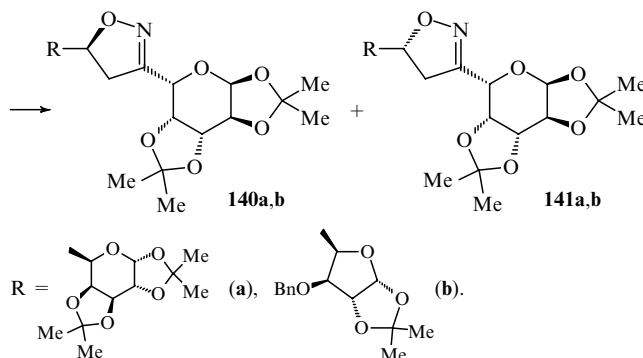
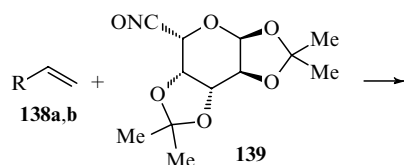
ходном состоянии Хоука занимает положение, противоположное по отношению к образуемому циклу, а группа R^1 и аллильный водород занимают внутреннюю и внешнюю позиции. Разветвленные заместители R^2 , такие как Pr^i , слишком объемны, чтобы они могли расположиться в этих позициях, поэтому с такими нитрилоксидами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

IX. Нитрилоксидный метод в химии углеводов

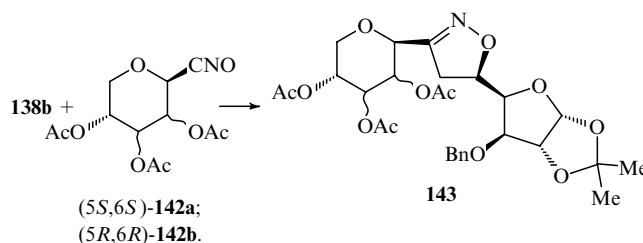
Циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам использовано в синтезе различных производных сахаров. Нитрилоксидный метод оказался удобным инструментом наращивания углеродных цепей для получения высших сахаров. Так, исследовано 1,3-диполярное циклоприсоединение простейших нитрилоксидов к двойным связям производных 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 эписмером 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.



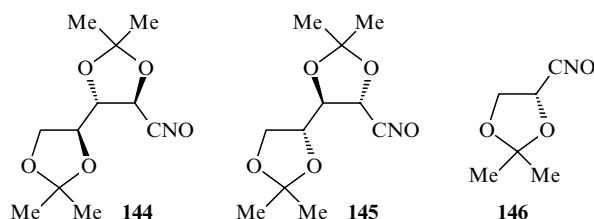
1,3-Диполярное присоединение ω -ненасыщенных гептоз и гексоз **138a,b** к нитрилоксиду **139**, было использовано в схеме синтеза 7-дезокситридека- и 6-дезоксидодекадиальдоз.¹¹⁷ Следует отметить, что это — один из немногих примеров, когда при использовании хирального нитрилоксида наблюдается асимметрическая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



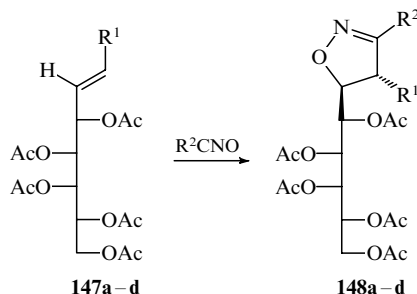
Осуществлено стереоконтролируемое циклоприсоединение алкена **138b** к нитрилоксидам — производным D-ксилозы (**142a**) или D-арабинозы (**142b**). В обоих случаях реакция региоспецифична и диастереоселективна с преобладанием (до 80%) диастереомеров **143** с (*R*)-конфигурацией вновь образовавшегося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



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



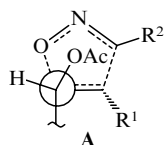
Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к нитроалкенам и α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям **147a–d**, содержащим сахарный остаток. С алкенами **147b–d** реакция происходит регио- и стереоселективно, давая только диастереомеры **148** с *транс*-расположением заместителей при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



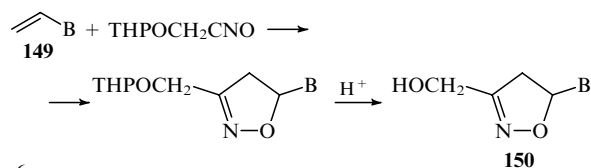
$R^1 = \text{NO}_2$ (a), Ac (b), CO_2Me (c), CO_2Et (d); $R^2 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Mes}, \text{Br}.$

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

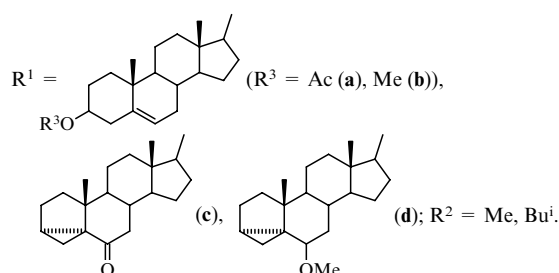
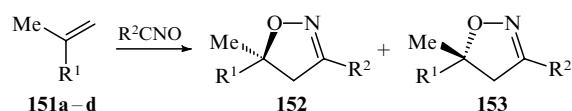


B = 6-хлорпурин, тимин, урацил, аденозин.

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

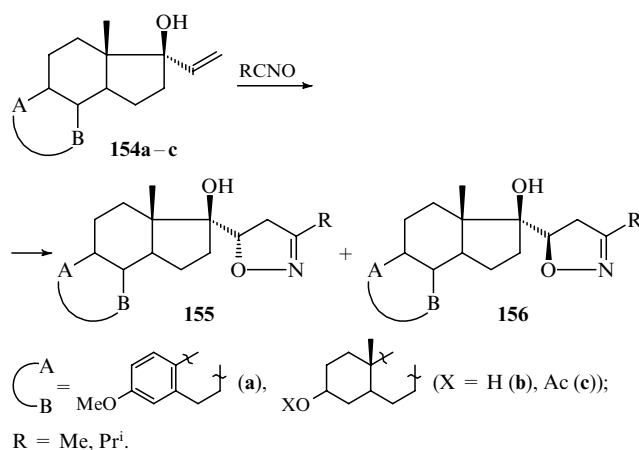
Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным олефинам изучена как для соединений с двойной связью в циклической части молекулы (на примере $\Delta^{5(6),16(17)}$ -стероидов), так и с двойной связью, находящейся в боковой цепи.

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 $R^2 = Pr^i$ продуктов циклоприсоединения обнаружить не удалось.

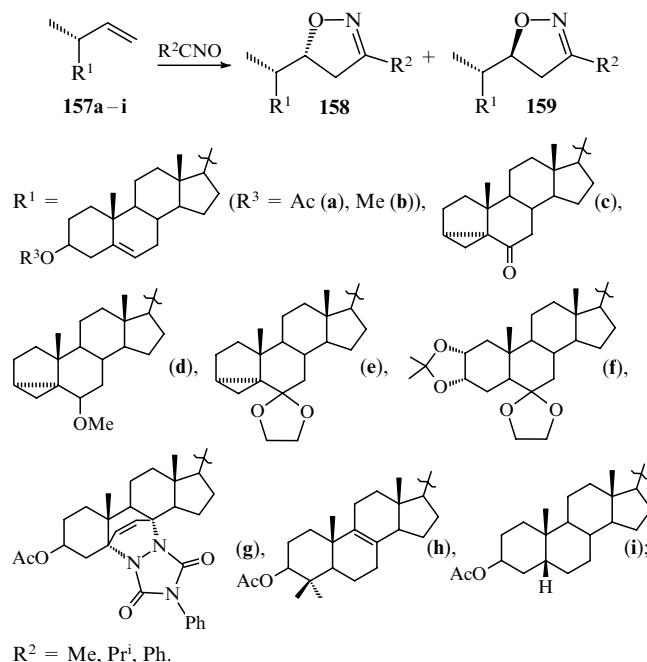


Присоединение идет региоспецифично (с образованием только 4,5-дигидроизоксазол-5-илпроизводных) и стереоселективно (соотношение **152**:**153** = 3:1). Основной эпимер образуется в результате атаки нитрилоксида на двойную связь со стерически менее затрудненной стороны (α -область стероида).

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к 17β -гидрокси- 17α -винилпроизводному эстрогена **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}

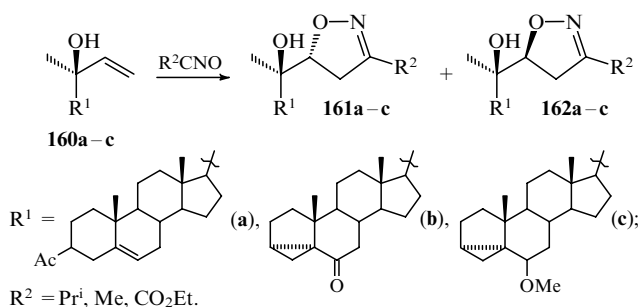


В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами были исследованы производные стероидов **157a–i**, содержащие бут-2-енильный заместитель в кольце D.^{126–132} Во всех изученных случаях образуется смесь эпимерных по положению $5'$ 4,5-дигидроизоксазол-5-илстероидов **158** и **159**. Соотношение 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** ($R^2 = Me, Pr^i$).

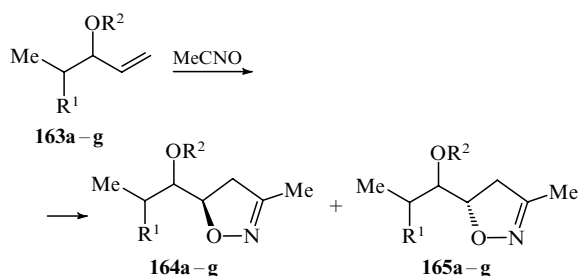


$R^2 = Me, Pr^i, Ph$.

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к стероидным аллильным спиртам **160a–c**^{126, 132, 133} приводит к аддуктам **161**, **162**, причем с высокой стереоселективностью образуются *трео*-изомеры **161**. При циклоприсоединении EtO_2CCNO к соединению **160b** удалось выделить только один из диастереомеров — 4,5-дигидроизоксазол **161b** ($R^2 = CO_2Et$), однако с низким выходом.



При циклоприсоединении нитрилоксидов к Δ^{23} -стероидам **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 стероиду **163a**, содержащему (22*S*)-гидроксильную группу, протекает регио- и стереоселективно с преимущественным образованием *трео*-изомеров **164a**. При взаимодействии (22*S*)-ацетоксипроизводного **163b** эпимеры получались в соотношении 1 : 1 (при одновременном уменьшении конверсии). Использование (20*S*,22*R*)-гидроксипроизводного **163c** привело к преимущественному образованию *трео*-изомера **165c**, а в случае (22*R*)-ацетоксипроизводного **165d** эпимеры снова получались

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

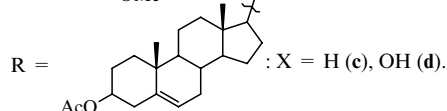
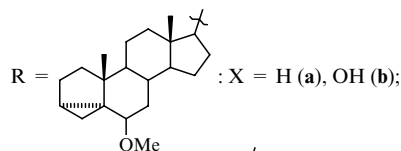
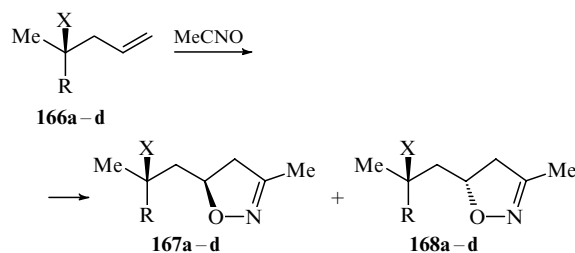
R^1	R^2	Соединение 163	Конфигурация центров C(20) и C(22)	Общий выход	Соотношение аддуктов 164 и 165
	H	a	(20 <i>S</i> ,22 <i>S</i>)	88	4 : 1
	Ac	b	(20 <i>S</i> ,22 <i>S</i>)	81 ^a	1 : 1
	H	c	(20 <i>S</i> ,22 <i>R</i>)	88	1 : 4
	Ac	d	(20 <i>S</i> ,22 <i>R</i>)	90 ^b	1 : 1
	SiMe ₂ Bu ^t	e	(20 <i>S</i> ,22 <i>S</i>)	16 ^c 25 ^c	см. ^d
	H	f	(20 <i>R</i> ,22 <i>R</i>)	70	1 : 2
	Ac	g	(20 <i>R</i> ,22 <i>S</i>)	78 ^f	1 : 4

^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 стереоспецифичной при защите гидроксильной группы объемным *трет*-бутилдиметилсилильным заместителем (соединение **163e**), однако (22*R*,5'*S*)-диастереомер **165e** образуется с низким выходом. В реакции циклоприсоединения (20*R*,22*R*)-22-гидроксипроизводного **163f** преобладающим оказался (22*S*,5'*S*)-диастереомер **165f**, но стереоселективность невысока. В случае использования в качестве диполярофила (20*R*,22*R*)-22-ацетоксипроизводного **163g** в отличие от ацетоксипроизводных **163b** и **163d** с большим преимуществом образуется продукт *син*-присоединения **165g**.

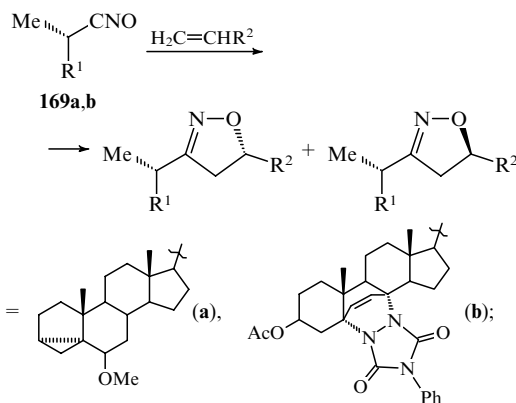
Эти данные принципиально отличаются от данных, опубликованных ранее для нестероидных соединений, и указывают на возможность образования в этом случае переходного состояния (промежуточного комплекса) с участием нитрилоксида и аллильной гидроксильной группы молекулы стероида.² На структуру переходного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

Взаимодействие с ацетонитрилоксидом 20-гидрокси-20-пропенилстероидов **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

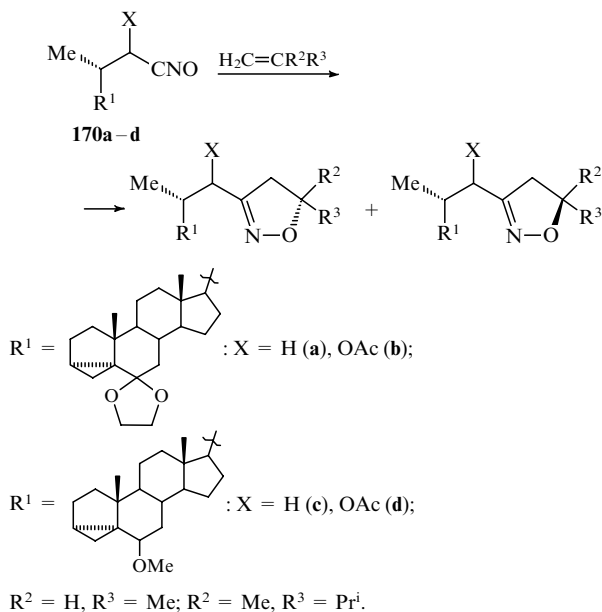


В случае стероидных алкенов **166a,c**, не содержащих гидроксильных групп, реакция также нестереоселективна.¹⁴⁰

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

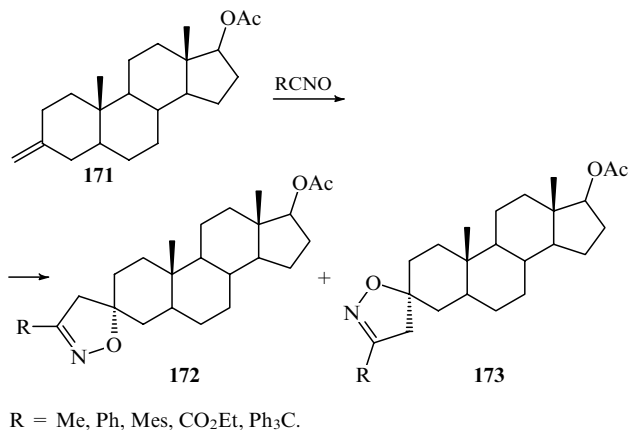


$R^2 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OAc}, \text{CMe}_2\text{OH}, \text{Ac}, \text{CH}_2\text{Br}, \text{Pr}^i.$



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

Реакцией 3-метилен-17-ацетоксиандростана (**171**) с ацето- и бензонитрилоксидами получена смесь 3 α - и 3 β -изомеров спиропроизводных **172** и **173** с преобладанием первых (соотношение (2.5–3) : 1).^{145, 146} Взаимодействие стероида **171** с нитрилоксидами, когда R = EtCO₂, 2,4,6-Me₃C₆H₂, дает в каждом случае единственный продукт циклоприсоединения — 3 α -изомер **172** (выходы 60 и 25% соответственно). В случае присоединения трифенилметилнитрилоксида к алкену **171** образуется смесь двух эписмерных 4,5-дигидроизоксазолов в соотношении 1 : 1 с общим выходом 87%.¹⁴⁷



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

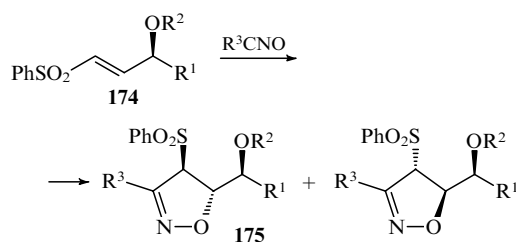
Стереохимия 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным соединениям с эндоциклической двойной связью обусловлена, как правило, подходом нитрилоксида со стороны менее заслоненной α -области стероида. Так, циклоприсоединение аренкарбонитрилоксидов к производным спирост-5-ена¹⁴⁸ протекает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

избирательно и приводит к 3'-замещенным [5 α ,6 α -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 α ,16 α -d]-4,5-дигидроизоксазолов или только [16 α ,17 α -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

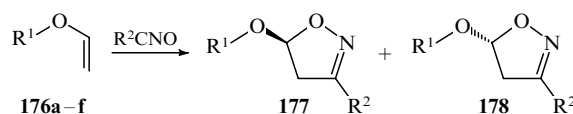
Отмечено,^{105, 156, 157} что изученные ранее реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения некоторых ахиральных винилсульфонов с нитрилоксидами протекают без заметной региоселективности.



$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{Pr}^i; \text{R}^2 = \text{Ac}, \text{MOM}, \text{Bu}^i\text{Me}_2\text{Si}; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Ph}.$

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 фенолсульфонильной группой при атоме C(4). Стереоселективность реакции зависит от природы заместителей как в алкене, так и в нитрилоксида, однако *анти*-аддукты **175** всегда доминируют, а в случае объемных заместителей R¹ и R² 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

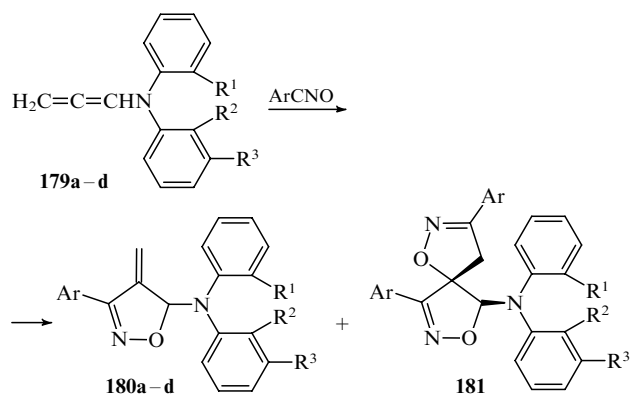


$\text{R}^1 =$ (–)-ментил (a), 8-фенилментил (b), (1S)-эндо-борнил (c), (R)-PhCH(CO₂Me) (d), (S)-1-(2-нафтил)этил (e), (S)-1-фенилбутил (f);

$\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{Bu}^i, \text{Ph}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4.$

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.

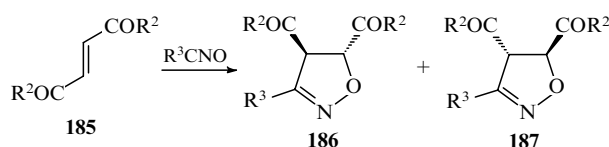
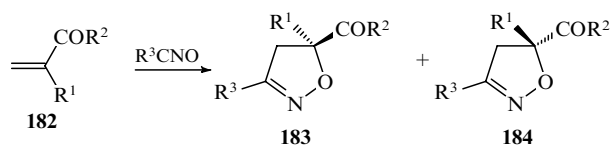
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам может дать несколько продуктов.¹⁶² В реакции N,N-диариламиноалленов **179** с 3,5-дихлор-2,4,6-триметилбензонитрилоксидом при использовании 1 экв. нитрилоксида образуется аддукт **180** с участием α,β -двойной связи и небольшое количество спиробисаддукта **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-Cl₂-2,4,6-Me₃C₆.

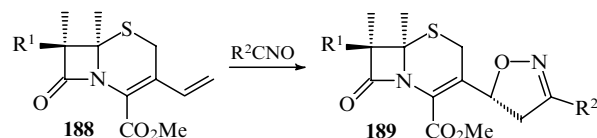
Реакция алленов **179** с 2 экв. нитрилоксида дает только спиро соединения **181**. α,β -Двойная связь алленов **179** более реакционноспособна благодаря активирующему и поляризуемому эффекту азотсодержащего заместителя. Он же контролирует регио- и стереоселективность реакции.

Показано,¹⁶⁴ что фрагмент бензильного эфира пролина является эффективной хиральной вспомогательной группой в асимметрическом присоединении нитрилоксидов к алкенам **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-диметилпропанонитрилоксидами аддукты **186** и **187** образуются в соотношении 10 : 1 и 9 : 1 соответственно.¹⁶⁴



$R^1 = H, Me$; $R^2 =$ (пролин-бензил-эфир); $R^3 = Bu^t, Ph$.

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

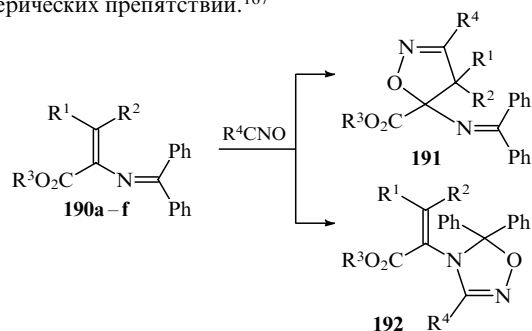


$R^1 = BnCONH, PhOCH_2CONH$; $R^2 = Me, Et$.

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

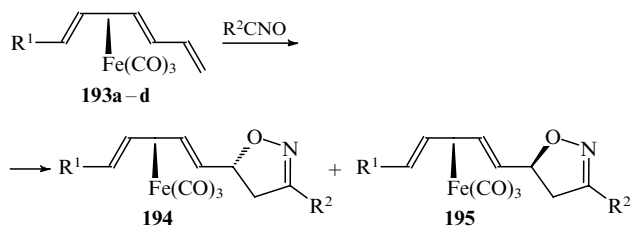
тическими эквивалентами нитрилоксидов. Эти реакции приводят к N -силилоксиизоксазолидинам, спонтанно претерпевающим элиминирование триметилсилильной группы с образованием 4,5-дигидроизоксазолов **188** с полной регио- и стереоселективностью.

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 бензонитрилоксида к β -замещенным субстратам **190c-e** происходит исключительно по связи $C=N$, давая 4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолы **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); $R^4 = Ph, Bu^t$.

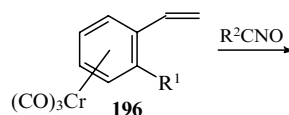
Для получения 4,5-дигидроизоксазолов с высокой степенью стереоселективности могут быть использованы железотрикарбонильные комплексы **193a-d**.¹⁶⁸ Преимущественно получаются эпимеры **194** (соотношение **194**:**195** = (7-9):1), при этом образование изомеров **195** авторы работы¹⁶⁸ объясняют наличием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

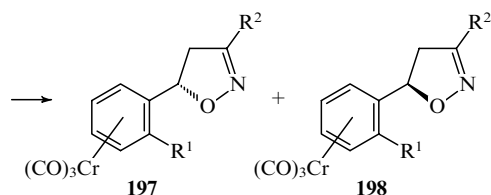


$R^1 = Me$ (a), Et (b), Bu^t (c), Ph (d); $R^2 = Me, CO_2Me, CH_2OSiPh_2Bu^t$.

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

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



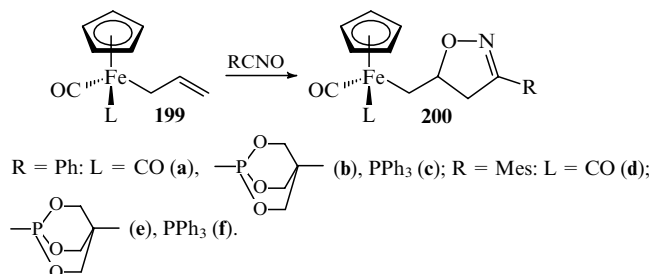


$R^1 = \text{OMe, Me, Cl}; R^2 = 3,5\text{-Cl}_2\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6.$

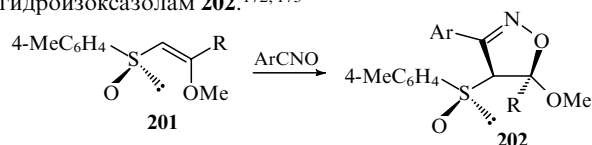
R^1 Соотношение **197** : **198**

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).



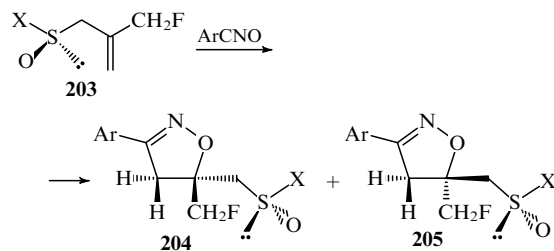
1,3-Диполярное присоединение аренкарботрилоксидов к хиральным винилсульфоксидам **201** проходит с высокой регио- и стереоселективностью и приводит к (4*S*,5*R*,*R*_s)-4,5-дигидроизоксазолам **202**.^{172, 173}



$R = \text{CH}_2\text{F, CHF}_2, \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5;$

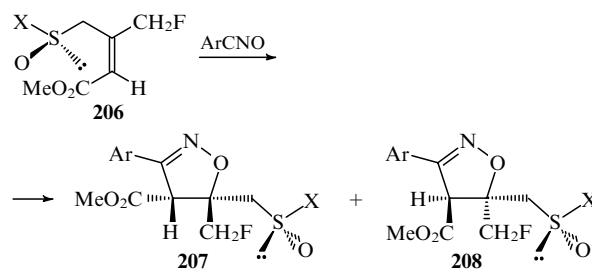
$\text{Ar} = \text{Ph, 2,6-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,5\text{-Cl}_2\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6.$

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-дихлорбензонитрилоксида к аллильному сульфоксиду **203** приводит к диастереомерам **204** и **205** в соотношении 1.4 : 1.¹⁷⁴



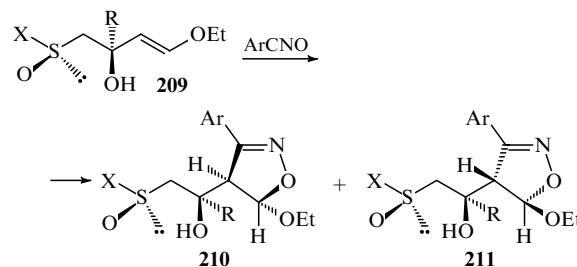
$X = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{Ar} = 3,5\text{-Cl}_2\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6.$

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



$X = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{Ar} = 3,5\text{-Cl}_2\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6.$

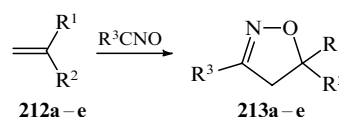
Исследованы диполярофилы **209**, в которых имеются два хиральных центра: сульфинильная группа и кислородсодержащий заместитель в аллильном положении. Обе функциональные группы могут влиять на стереохимию реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.¹⁷⁵ При взаимодействии соединений (3*S*,*R*_s)-**209**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



$X = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; R = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{Cl};$

$\text{Ar} = 3,5\text{-Cl}_2\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3.$

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 алкенам **212a–c** в присутствии пекарских дрожжей и циклодекстрина приводит к 4,5-дигидроизоксазолам **213a–c** с высокой стереоселективностью.



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

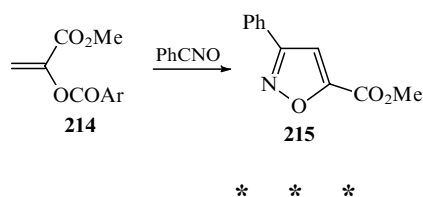
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{CN (d), CO}_2\text{Me (e)};$

$R^3 = \text{Mes, 2,6-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2;$

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 каптотативным алкенам **214** протекает региоселективно, приводя к изоксазолам **215**.¹⁸⁰ В условиях реакции алкены **214** ведут себя как ацетиленовые эквиваленты.



Таким образом, реакция 1,3-дипольного 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 гетероцикл. 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.Драченко, И.А.Зорина. *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.Torrsell. *Tetrahedron*, **40**, 2985 (1984)
9. E.Malamidou-Xenikaki, X.N.Stampelos, E.Coutouli-Argyropoulou. *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.Thibaut, 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.Torrsell, R.G.Hazell. *Acta Chem. Scand.*, **45**, 736 (1991)
19. G.Burton, G.J.Clark, J.D.Douglas, A.J.Eglinton, 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.Nicolaidis, 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.Rajviroonit, 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.Fronczek. *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.Charmier-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.Paetzel, P.LeRoy. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 491 (1994)
43. N.G.Rondan, M.N.Paddon-Row, P.Caramella, J.Mareda, P.H.Müller, 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.Cozi, 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.Noze. *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. 1*, 2841 (1994)
53. D.P.Curran, S.-M.Choi, 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.Choi. *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.Kobayashi. *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. 1*, 1148 (1973)
93. S.Kanemasa, M.Nishiuchi, 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.Annunziata, M.Cinquini, F.Cozi, 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. Heterocycl. 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.Cannavo, 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. 1*, 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. 1*, 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. А.В.Барановский, 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 гетероцикл. 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.Лавхвич. *Журн. орг. химии*, **25**, 1901 (1989)
134. R.P.Litvinovskaya, S.V.Drach, V.A.Khripach. *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. C.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 гетероцикл. соединений*, 291 (2000)

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

R.P.Litvinovskaya, V.A.Khripach

*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