

# Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов

А.И.Котяткина, В.Н.Жабинский, В.А.Хрипач

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

Систематизированы и обобщены данные по использованию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов.  
Библиография — 145 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	730
II. Методы генерирования нитрилоксидов	730
III. Методы трансформации изоксазолов и 4,5-дигидроизоксазолов	731
IV. Межмолекулярные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов	732
V. Внутримолекулярные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов	737
VI. Синтезы с использованием энантиоконтролируемых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов	739

## I. Введение

Изоксазолы и 4,5-дигидроизоксазолы применяют в качестве интермедиатов в полном синтезе природных соединений. Они являются скрытыми эквивалентами некоторых функциональных групп, что может быть использовано на соответствующей стадии синтеза. При этом изоксазолы и 4,5-дигидроизоксазолы достаточно устойчивы и сохраняются в ходе многостадийных превращений. Циклоприсоединение ацетиленов и олефинов к нитрилоксидам является наиболее распространенным способом синтеза изоксазолов и 4,5-дигидроизоксазолов.<sup>1–7</sup>

Настоящий обзор посвящен синтезу природных соединений с использованием реакций нитрилоксидов с диполярофилами с последующей трансформацией аддуктов.

## II. Методы генерирования нитрилоксидов

Нитрилоксиды, как правило, неустойчивы и склонны к димеризации с образованием соответствующих фуруксанов.<sup>8</sup> Поэтому их генерируют *in situ* обычно дегидратацией пер-

вичных нитросоединений с помощью фенилизоцианата<sup>9</sup> или дегидрогалогенированием хлор(бром)ангидридов гидроксимовых кислот действием триэтиламина.<sup>10</sup> Хлорангидриды гидроксимовых кислот получают из оксимов хлорированием хлором, *N*-хлорсукцинимидом (NCS),<sup>11</sup> нитрозилхлоридом, гипохлоритом натрия<sup>12</sup> или *трет*-бутилгипохлоритом.<sup>13</sup> Разработан способ получения функционализированных и нефункционализированных хлорангидридов гидроксимовых кислот действием хлорида титана(IV) на нитроалканы или сопряженные нитроалкены.<sup>14</sup>

В 1980-е годы получили развитие несколько новых модифицированных методов генерирования нитрилоксидов, например, дегидратация нитроалканов *n*-толуолсульфокислотой,<sup>15</sup> бензосульфохлоридом или этилхлорформиадом в присутствии триэтиламина.<sup>16</sup> Эти реакции проводят при повышенной температуре. Использование ди-*трет*-бутилпи-рокарбоната и каталитического количества *N,N*-диметил-аминопиридина (DMAP) позволяет дегидратировать нитроалканы в значительно более мягких условиях.<sup>17</sup>

Для генерирования нитрилоксидов из оксимов эффективным реагентом является хлорамин Т.<sup>18</sup> Обычно реакцию проводят при нагревании альдоксима и алкена в этаноле в присутствии хлорамина Т. Его роль заключается в хлорировании альдоксима до хлорангидрида гидроксимовой кислоты. Последующее элиминирование HCl под действием основания приводит к нитрилоксиду. Вместо хлорамина Т можно применять нитрозилхлорид или водный гипохлорит натрия.<sup>12</sup>

Термолиз фуруксанов — циклических димеров нитрилоксидов — происходит в жестких условиях и поэтому используется редко;<sup>19</sup> гораздо чаще применяют термическое генерирование нитрилоксидов из гидроксимоилхлоридов при кипячении их в толуоле.<sup>20</sup> Таким методом, в частности, получены фуллерено-4,5-дигидроизоксазолы.<sup>21</sup>

Недавно был предложен метод генерирования нитрилоксидов действием микроволнового излучения на хлорангидрид гидроксимовой кислоты в присутствии диполярофила.

**А.И.Котяткина.** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии стероидов ИБОХ АНБ.  
Телефон: 37(517)263–7613; e-mail: vz@ns.iboch.ac.by  
**В.Н.Жабинский.** Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: 37(517)263–7613; e-mail: vz@ns.iboch.ac.by  
**В.А.Хрипач.** Член-корреспондент АНБ, профессор, доктор химических наук, заведующий той же лабораторией.  
Телефон: 37(517)264–8647; e-mail: khripach@ns.iboch.ac.by  
Область научных интересов авторов: синтез, биологическая активность и прикладные аспекты химии стероидов и родственных биорегуляторов.

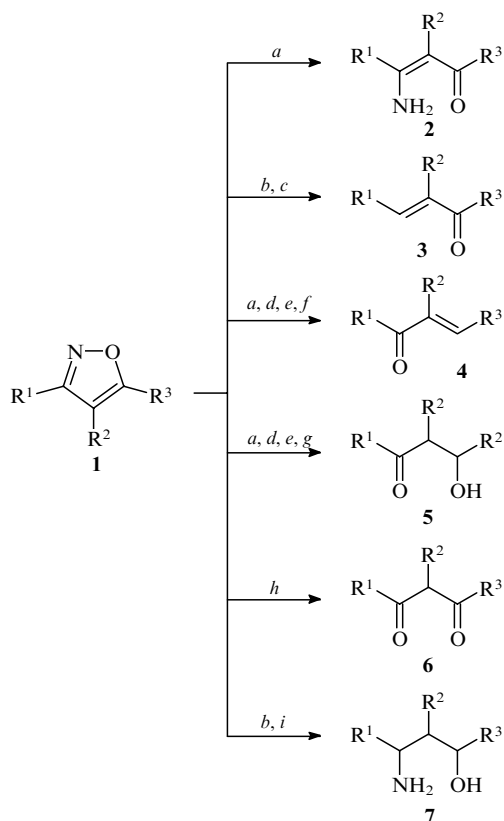
Дата поступления 19 октября 2000 г.

При этом в отсутствие растворителя происходит циклоприсоединение нитрилоксидов к таким слабым дипольрофилам, как нитрилы<sup>22</sup> и полициклические ароматические соединения (фенантрен, антрацен, пирен и др.).<sup>23</sup> Выходы продуктов циклоприсоединения в несколько раз превышают выходы в стандартных условиях, а время реакции сокращается до 3–10 мин (в стандартных условиях — ~24 ч).

Нитрилоксиды синтезируют из *O*-триметилсилилгидроксимоилхлоридов действием фторида калия в ацетонитриле при ~20°C (см.<sup>24</sup>) или из хлорангидридов гидроксимовых кислот с использованием молекулярных сит (3–5 Å) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>25</sup> В последнем случае циклоаддукты получают с высокими выходами, образования фурансанов не наблюдается.

### III. Методы трансформации изоксазолов и 4,5-дигидроизоксазолов

Методы трансформации изоксазолов (**1**) и 4,5-дигидроизоксазолов основаны на лабильности связи N—O и отличаются большим разнообразием. В настоящем разделе обсуждаются основные классы соединений, доступные из аддуктов 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов, а также используемые методы трансформации; причем новые подходы рассмотрены более детально. Наиболее распространенным приемом является восстановительное расщепление изоксазолов путем гидрирования на никеле Ренея или диоксиде платины, что приводит к енаминокетонам **2**.<sup>26–28</sup>

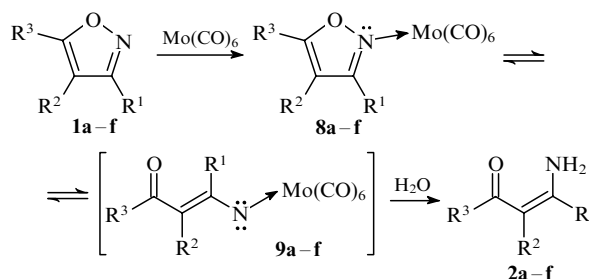


a) H<sub>2</sub>, Ni/Ra (Pt<sub>2</sub>O), EtOH; b) Na/NH<sub>3</sub>, 3 экв. Bu<sup>t</sup>OH, ТГФ; c) *p*-TsOH, PhMe, Δ; d) PhCOCl, Py; e) NaBH<sub>4</sub>; f) H<sup>+</sup>; g) 90%-ная AcOH; h) Ni/Ra, BCl<sub>3</sub>, MeOH–H<sub>2</sub>O; i) Ni–Al, MeOH, KOH.

Енаминокетоны **2** получают также при восстановлении изоксазолов натрием в жидком аммиаке в присутствии 1 экв. Bu<sup>t</sup>OH.<sup>29</sup> При использовании в этой реакции 3 экв. Bu<sup>t</sup>OH образуются промежуточные β-аминокетоны, кислотный гидролиз которых приводит к енонам **3**.<sup>29</sup> Региоизомерные

еноны типа **4** получают путем бензоилирования енаминокетонов **2**, восстановления полученных амидокетонов и последующего гидролиза промежуточных гидроксиенаминидов.<sup>30</sup> При использовании для гидролиза гидроксиенаминидов 90%-ной AcOH образуются β-гидроксикетоны **5**.<sup>27,31</sup> β-Дикетоны **6** получают каталитическим гидрированием изоксазолов в присутствии кислот Льюиса.<sup>32</sup> Восстановление изоксазолов до аминоспиртов **7** происходит при использовании никель-алюминиевого сплава в присутствии щелочи.<sup>33</sup>

Однако восстановительное расщепление изоксазолов нельзя применять, когда субстрат содержит двойные связи или защитные группы, чувствительные к гидрогенолизу. В этих случаях для раскрытия связи N—O применяют другие методы. Так, для получения енаминокетонов **2a–f** предложено использовать карбонилы молибдена или железа.<sup>34</sup>

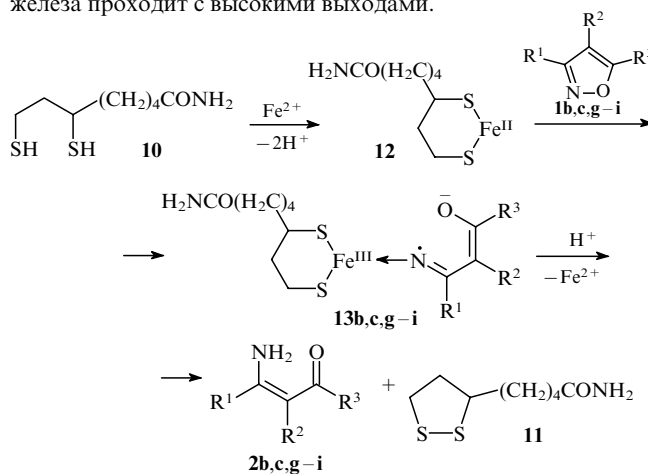


R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (a); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph (b); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (c); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (d); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (e); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (f).

Механизм реакции включает образование комплексов **8a–f** гексакарбонила молибдена с участием атома азота изоксазола, разрыв связи N—O и гидролиз комплексов нитренов **9a–f** до енаминокетонов **2a–f**.

Восстановительное раскрытие изоксазолов с образованием енаминокетонов при использовании иодида самария в тетрагидрофуране с добавлением метанола как источника протонов протекает с выходами 57–80%.<sup>35</sup>

В работе<sup>36</sup> исследовано применение амида дигидролипоевой кислоты (**10**) для восстановительного расщепления 4,5-дигидроизоксазолов (амид липоевой кислоты (**11**) является коферментом редокс-процессов, происходящих в живых организмах). Восстановительное расщепление связи N—O в 3,5-дизамещенных изоксазолах **1b,c,g–i** под действием соединения **10** в присутствии соли двухвалентного железа проходит с высокими выходами.

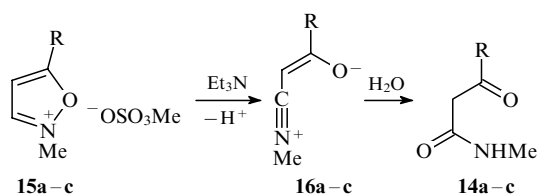


R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H: R<sup>3</sup> = Ph (b), Me (c); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (g); R<sup>1</sup> = Ph: R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>3</sup> = Me (h); R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>H, R<sup>3</sup> = Me (i).

Предполагают, что изоксазолы **1b,c,g–i** при взаимодействии с комплексом (**12**) образуют интермедиаты **13b,c,g–i**,

которые гидролизуются до енаминокетонов **2b,c,g-i**. Соединение **10** превращается при этом в липоамид **11**.

*N*-Метилированные  $\beta$ -кетоамиды **14a-c** образуются с высокими выходами при фрагментации *N*-метилированных изоксазолов **15a-c** под действием  $\text{Et}_3\text{N}$ .<sup>37</sup>

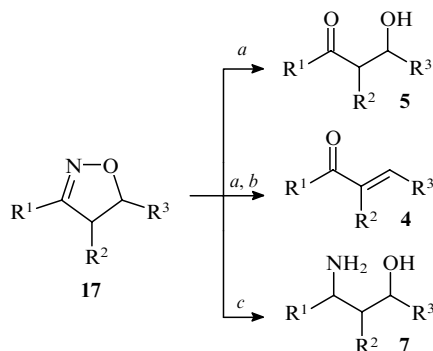


$\text{R} = \text{Me}$  (**a**),  $\text{CH}=\text{CHPh}$  (**b**),  $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  (**c**).

Соли изоксазолов **15a-c** вначале депротонируются, затем следует раскрытие связи  $\text{N}-\text{O}$  и образование ионов нитрилы **16a-c**, которые в присутствии воды превращаются в  $\beta$ -кетоамиды **14a-c**.

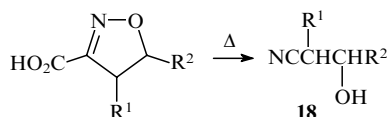
Восстановительное расщепление 4,5-дигидроизоксазолов **17** долгое время оставалось неизученным. В 1979 г.<sup>38</sup> был предложен метод их восстановления на никеле Ренея в присутствии неорганических кислот (трифторуксусной, соляной и др.) с образованием смеси  $\beta$ -гидроксикетонов **5** и продуктов их дегидратации —  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов **4**. Позднее<sup>39</sup> было предложено проводить реакцию в присутствии борной кислоты, в результате чего получались  $\beta$ -гидроксикетоны **5** с высокими выходами. Последние далее могут быть легко дегидратированы в еноны **4**.<sup>40</sup> Этот метод раскрытия 4,5-дигидроизоксазолов широко используют в синтезе природных соединений.<sup>4</sup>

В качестве катализаторов гидрирования дигидроизоксазолов **17** применяют также родий на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и диоксид платины.<sup>41</sup> Аминоспирты **7** получают восстановлением 4,5-дигидроизоксазолов  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>42-44</sup> комплексом  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (см.<sup>45</sup>) и боргидридами цинка или натрия в присутствии хлорида никеля в метаноле.<sup>46</sup>

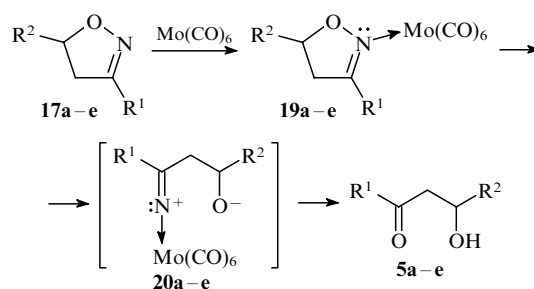


a)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ni/Ra}$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{EtOH}$ ; b)  $p\text{-TsOH}$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Из карбоксидигидроизоксазолов получают гидроксинитрилы **18**.<sup>47</sup>

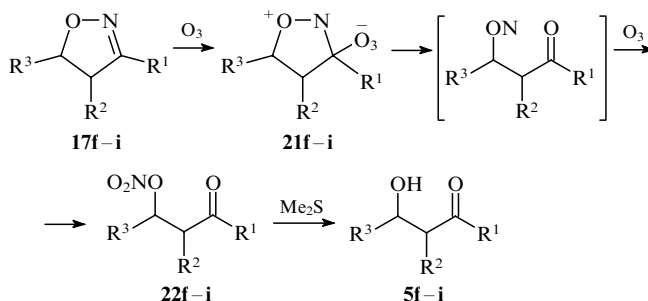


Подобно изоксазолам, 4,5-дигидроизоксазолы **17a-e** расщепляются под действием гексакарбонила молибдена.<sup>48</sup> Реакция проходит через комплексы **19a-e** и **20a-e**, которые превращаются в  $\beta$ -гидроксикетоны **5a-e**. В отсутствие воды комплексы **19a-e** подвергаются ретрораспаду.



$\text{R}^1 = \text{Me}_2\text{C}(\text{OH})$ ;  $\text{R}^2 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$  (**a**),  $\text{Bn}$  (**b**);  $\text{R}^1 = \text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$  (**c**);  $\text{R}^1 = \text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$  (**d**);  $\text{R}^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ,  $\text{R}^2 = (Z)\text{-MeCH}=\text{CH}$  (**e**).

Изучена<sup>49</sup> возможность раскрытия дигидроизоксазолов **17f-i** путем озонлиза, при этом получены  $\beta$ -гидроксикетоны **5f-i**. Предполагают, что аналогично озонлизу оксимов<sup>50</sup> сначала происходит электрофильная атака озона на атом  $\text{C}(3)$  дигидроизоксазолов с образованием интермедиатов **21f-i**, затем следует разрыв связи  $\text{C}-\text{N}$ .



$\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{cyclo-C}_5\text{H}_{11}$ , (**f**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Bu}^n$  (**g**);  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Bu}^n$  (**h**);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$  (**i**).

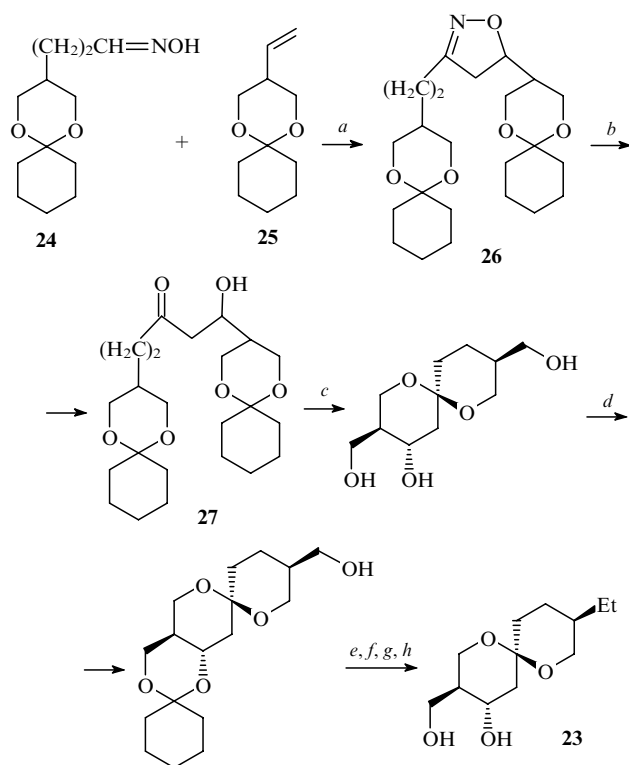
Дальнейшее окисление ведет к нитратам гидроксикетонов **22f-i**, восстановление которых диметилсульфидом дает  $\beta$ -гидроксикетоны **5f-i**. Хотя выходы конечных продуктов несколько ниже, чем при использовании гидрогенолиза (61–74%), озонлиз 4,5-дигидроизоксазолов может быть применен при наличии в субстратах **17** функциональных групп, чувствительных к гидрогенолизу.

#### IV. Межмолекулярные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов

В синтезе природных соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов возможны два варианта проведения этих реакций: межмолекулярный и внутримолекулярный. Первый позволяет осуществлять конвергентный синтез сложных молекул из двух более простых блоков. Второй можно использовать для создания новых связей  $\text{C}-\text{C}$  в уже сформированной молекуле и(или) для введения в нее дополнительных функциональных групп.

##### 1. Синтез таларомицина

В середине 1970-х годов соединения, содержащие спирокетальную группировку, были найдены в насекомых, микроорганизмах, растениях и грибах.<sup>51,52</sup> Один из представителей этой группы соединений — таларомицин **B** (**23**) — был выделен из токсичного гриба *Talaromyces stipitatus*.<sup>53</sup> Для синтеза таларомицина использована межмолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к алкenu.<sup>54</sup>



*a)* NaOCl, Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67%); *b)* H<sub>2</sub>, Ni/Ra (72%); *c)* MeOH, амберлист-15 (93%); *d)* амберлист-15, 1-метоксициклогекс-1-ен, ТГФ (80%); *e)* MeCl, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O; *f)* NaI, Me<sub>2</sub>CO; *g)* Me<sub>2</sub>CuLi, ТГФ; *h)* HCl, MeOH, H<sub>2</sub>O.

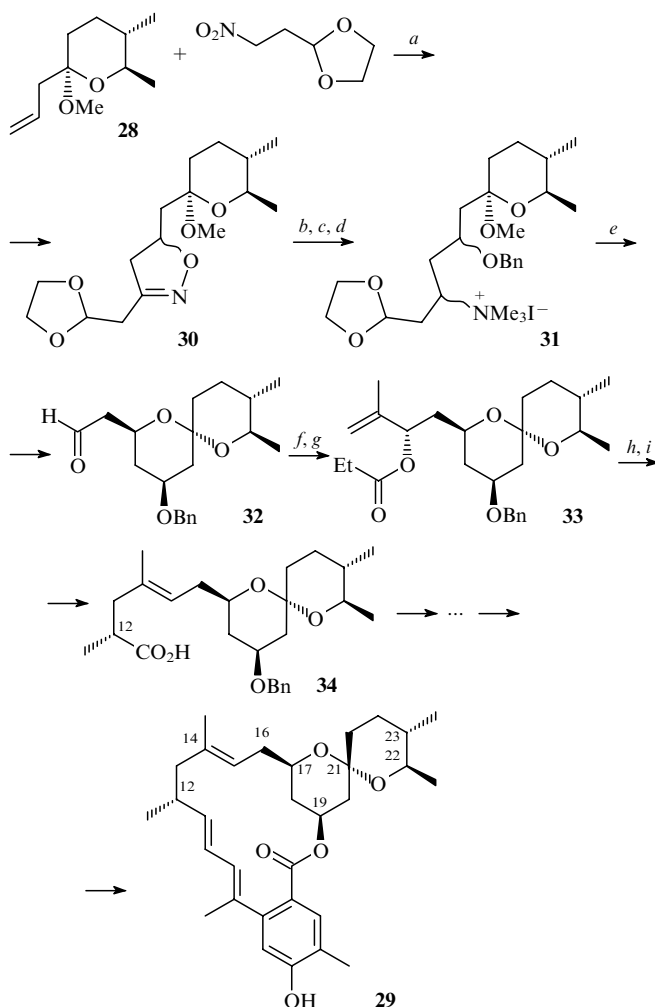
Нитрилоксид, генерированный из оксима **24**, реагировал с алкеном **25** с образованием 4,5-дигидроизоксазола **26**. Расщепление связи N—O проводили гидрированием на никеле Ренея. Реакция спирокетализации гидроксикетона **27** протекала в слабокислой среде в присутствии амберлиста-15 в метаноле. Образовавшееся тригидроксипроизводное содержало основные фрагменты скелета таларомицина (**23**). После защиты *цис*-диольной группировки из него получали рацемический таларомицин (**23**) с общим выходом 12%.

## 2. Синтез милбемицина β<sub>3</sub>

С использованием межмолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к алкenu **28** осуществлен первый полный синтез еще одного соединения, содержащего спирокетальную систему — милбемицина β<sub>3</sub> (**29**).<sup>55</sup> Милбемицин β<sub>3</sub>, выделенный в 1974 г.,<sup>56</sup> является представителем группы милбемицинов, которая насчитывает более 20 соединений. Интерес к этим соединениям связан с их противолейкемической<sup>57</sup> и инсектицидной<sup>58, 59</sup> активностью, которая сочетается с низкой токсичностью для млекопитающих. В ходе синтеза милбемицина (**29**) предстояло решить несколько сложных задач, в частности, осуществить стереоконтролируемое формирование шести асимметрических центров молекулы: C(12), C(17), C(19), C(21), C(22) и C(23).

На первой стадии синтеза использовали реакцию циклоприсоединения оптически активного 1,3-диполярофила **28** и нитрилоксида, полученного действием метилизоцианата на защищенный нитропропаналь. Образовавшуюся смесь изомерных дигидроизоксазолов **30** восстанавливали литий-алюминийгидридом с последующей защитой гидроксильной и аминогрупп. Диастереомерную смесь аммониевых солей **31** обрабатывали водным раствором *n*-толуолсульфокислоты,

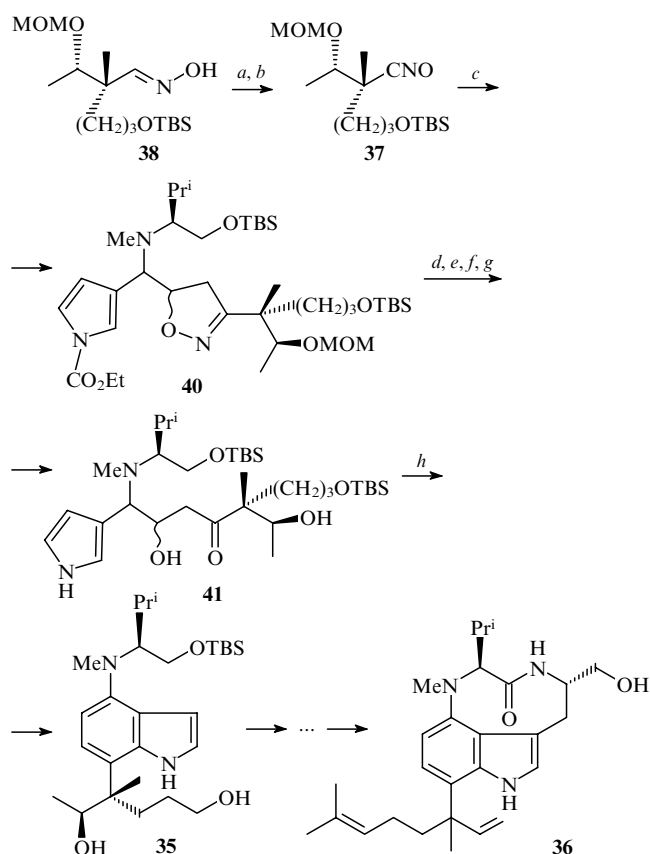
при этом происходила спирокетализация с одновременным снятием защиты с альдегидной группы. Контролируемое образованием хелатного комплекса присоединение изопропениллитийкупрата к альдегиду **32** давало смесь аллильных спиртов (соотношение 7:1 в пользу нужного изомера). Соединение **33**, полученное после реакции с пропионилхлоридом, предполагали использовать в последующей перегруппировке Айрлэнд–Кляйзена. Попытка применить диизопрпиламид лития (LDA) для образования енолята оказалась безуспешной, и эфир **33** был депротонирован действием бис(триметилсилил)амида калия. Последующая обработка полученного (*Z*)-енолята триметилхлорсиланом привела к кислоте **34** с необходимой конфигурацией центра C(12). Для завершения синтеза целевого макролактона **29** потребовалось еще четыре стадии.



*a)* MeNCO, Et<sub>3</sub>N, PhH (68%); *b)* LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; *c)* KH, BnI; *d)* MeI; *e)* TsOH, H<sub>2</sub>O (24–30%); *f)* CH<sub>2</sub>=CH(Me)CuLi; *g)* EtCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Py (63%); *h)* (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NK, ТГФ, –78°C; *i)* Me<sub>3</sub>SiCl (TMSCl), 55°C (57%).

## 3. Синтез лингбиатоксина А

Описано<sup>60</sup> получение индола **35** — интермедиата в синтезе алкалоида лингбиатоксина А (**36**). Полагают, что соединение **36** является потенциальным канцерогенным веществом и играет ключевую роль в ответной реакции клетки при воздействии некоторых лекарств и гормонов. По своему строению лингбиатоксин А (**36**) представляет собой трициклическое соединение, в котором фрагмент индола сочленен с девятичленным циклом.



MOM — MeOCH<sub>2</sub>, TBS — SiMe<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup>;

a) Bu<sup>t</sup>OCN, —78°C; b) Et<sub>3</sub>N, 20°C; c) EtO<sub>2</sub>CN, PhH, 80°C, 20 ч (78%); d) HCl, MeOH (80°C); e) TBSCl, HN, DMAP, TГФ; f) 5%-ный KOH, MeOH; g) H<sub>2</sub>, Ra/Ni, MeOH, H<sub>2</sub>O, AcOH; h) TBSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68%).

Стратегия синтеза базировалась на реакции нитрилоксида **37**, полученного из хирального оксима **38**, с дипольнофилом **39** — производным пиррола. Попытки получения гидроксимоилхлорида(бромида) из оксима **38** с применением обычных галогенирующих агентов (*N*-хлор- или *N*-бромсукцинимидов) были безуспешными. Положительный результат достигнут при использовании *трет*-бутилгипохлорита в хлористом метиле при —78°C. Дегидрохлорирование гидроксимоилхлорида триэтиламином при 20°C привело к нитрилоксиду **37**, который оказался устойчивым соединением, был выделен в чистом виде и охарактеризован. Циклоприсоединение нитрилоксида **37** к алкену **39** в бензоле при нагревании приводило к 4,5-дигидроизоксазолу **40** в виде смеси диастереомеров в соотношении 2.5:1. В результате ряда манипуляций с защитными группировками, удаления *N*-этоксикарбонильной группы и гидрогенолиза 4,5-дигидроизоксазола в стандартных условиях получен гидроксикетон **41**. Для образования анелированного фенильного цикла наилучшим катализатором оказался *трет*-бутилдиметилсилiltrифлат, применение которого позволило получить индол **35** — удобный интермедиат в синтезе лингбиатоксина А (**36**).<sup>61</sup>

#### 4. Синтез (+)-филлантацина

Филлантацин (**42**) (схема 1) является агликоном гликозида филлантазида, выделенного в 1977 г. из корней южноамериканского дерева *Phyllanthus acuminatus*.<sup>62</sup> Гликозид проявил высокую активность против лейкемии мышей P388 и мела-

номы мышей B16, поэтому предполагается проведение клинических испытаний этого вещества для лечения людей.<sup>63</sup> Было выделено несколько соединений близкой структуры, которым дано общее название филлантастатины.<sup>64</sup> Полному синтезу (+)-филлантацина (**42**) посвящено несколько публикаций.<sup>65–68</sup> Один из синтезов включает реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксида к производному циклогексена **43**. В этой работе детально исследованы регио- и стереохимия циклоаддуктов (схема 1).<sup>69</sup>

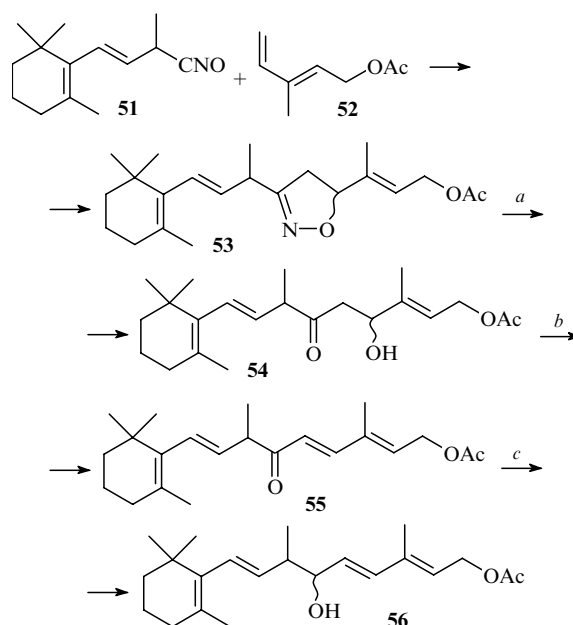
С целью повышения стерео- и региоселективности последующей реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения в качестве исходного соединения был использован лактон **43**. Циклоаддукт **44** нужной стерео- и региохимии был получен с выходом 45% при медленном термическом генерировании очень реакционноспособного нитрилоксида из гидроксимоилхлорида **45** в кипящем толуоле в присутствии лактона **43**. 4,5-Дигидроизоксазол **46** получен из соединения **44** в три стадии. Альдольная конденсация оптически активного альдегида **47** с кетоном **46** дала смесь аддуктов **48a,b** в соотношении 1:1.2.

Необходимо отметить, что несколько попыток раскрытия гетероцикла в соединениях **48a,b** оказались безуспешными. Повышенную устойчивость 4,5-дигидроизоксазольного цикла, по-видимому, можно объяснить сопряжением с кетогруппой. Смесь изомеров **48a,b** превращали в смесь метилгликозидов **49a,b**, затем проводили гидрогенолиз связи N—O в 4,5-дигидроизоксазольных фрагментах и циклизацию интермедиатов; в результате получалась смесь спирокеталей **50a,b** в соотношении 1:18. Из основного изомера **50b** был получен целевой продукт — (+)-филлантацин (**42**).

#### 5. Синтез витамина А

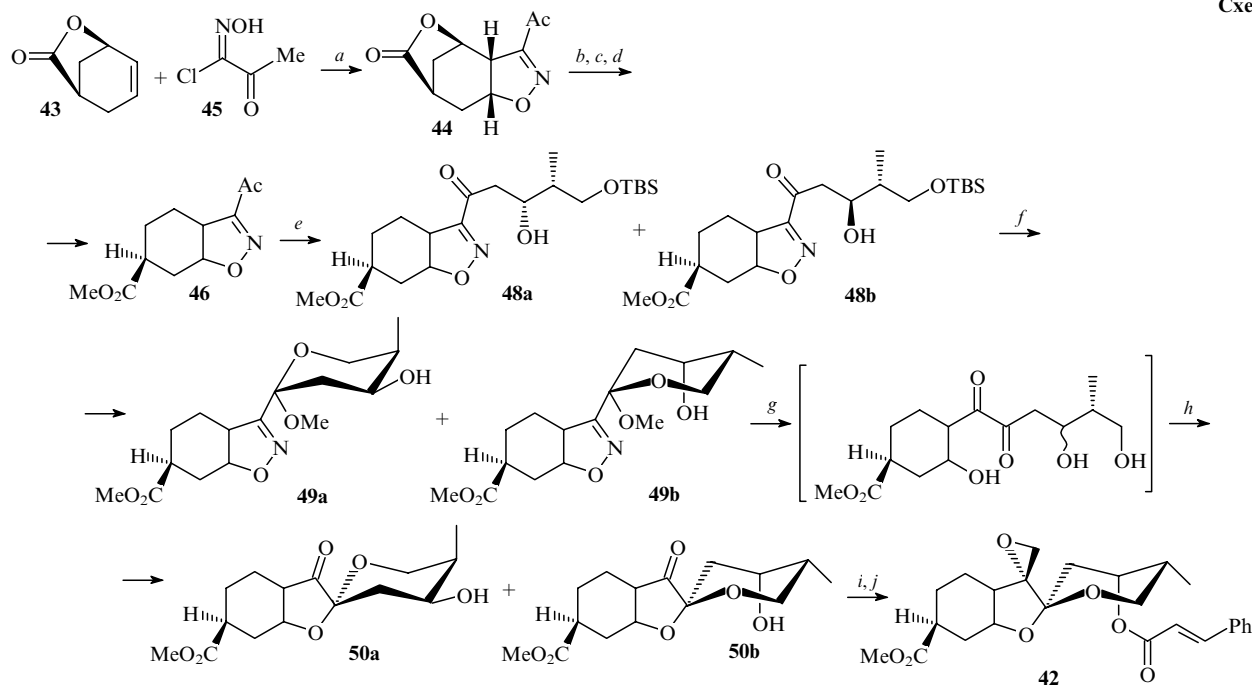
Витамин А и его аналоги продолжают оставаться в центре внимания синтетиков в связи с их огромной биологической ролью и фармакологической значимостью.<sup>70,71</sup> Одним из наиболее общих подходов к синтезу скелета витамина А является реакция Гриньяра между соединениями, включающими C<sub>6</sub>- и C<sub>14</sub>-фрагменты витамина А.<sup>72,73</sup>

В работе<sup>74</sup> была предложена иная стратегия построения базового скелета. Она заключается в одновременном построении связи C—C и введении функциональных групп при взаимодействии нитрилоксида **51** (C<sub>14</sub>-фрагмент) с алке-



a) Mo(CO)<sub>6</sub>, MeCN (60%); b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, 0°C; c) NaBH<sub>4</sub> (70%).

Схема 1



a) PhMe,  $\Delta$  (45%); b)  $K_2CO_3$ , MeOH; c) Cl(S)COPh, DMAP,  $CH_2Cl_2$  (83%); d)  $Bu_3SnH$ , азобизобутиронитрил (AIBN); e)  $OHC-CH(OTBS)-CH_3$  (47), LDA, ТГФ (75%); f) 5%-ная HF, MeOH, 20°C (70%); g)  $H_2$ , Ni/Ra,  $H_3BO_3$ , MeOH–H<sub>2</sub>O (89%); h)  $CF_3SO_3H$ ,  $CH_2Cl_2$ ; i)  $MeS(O)=CH_2$ , DMSO, ТГФ, 1 ч (89%); j) *trans*-PhCH=CHCOCl, DMAP,  $CH_2Cl_2$  (40%).

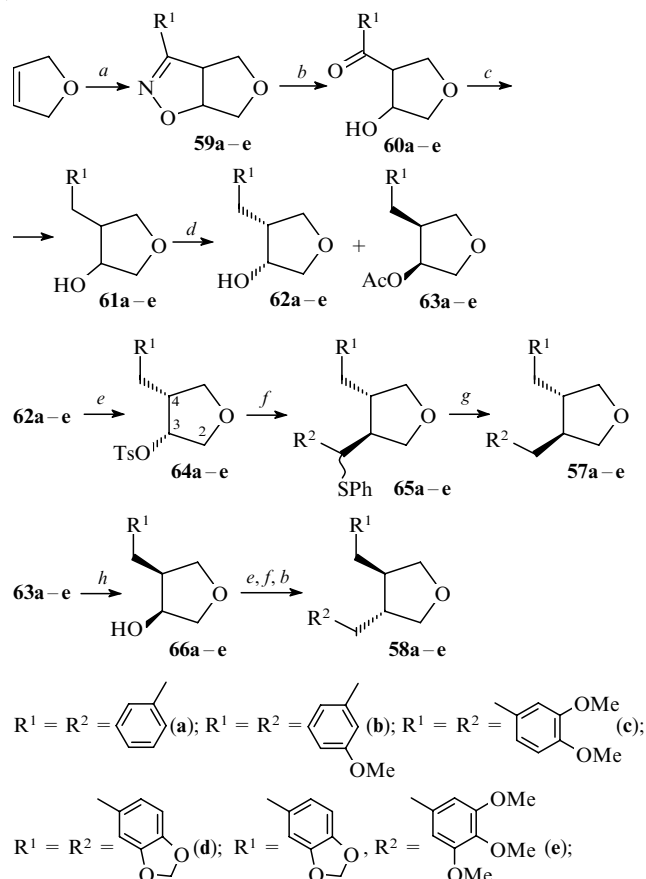
ном **52** ( $C_6$ -фрагмент) с образованием 3,5-дизамещенного 4,5-дигидроизоксазола **53**. Для раскрытия связи N–O использован  $Mo(CO)_6$  и методика, разработанная ранее.<sup>48</sup> Полученный  $\beta$ -гидроксикетон **54** дегидратировали, енон **55** восстанавливали  $NaBH_4$  до обычного в синтезе витамина А интермедиата **56**. Описанная схема позволяет нарабатывать большие количества витамина А, а также легко вводить новые функциональные группы при синтезе его аналогов.

## 6. Синтез бурсерана и брасилигнана

В народной медицине с давних времен находят применение препараты на основе алоэ.<sup>75, 76</sup> Некоторые из соединений, найденных в алоэ, принадлежат к лигнанам. Отдельные представители этого семейства обладают противоопухолевым действием, в частности, предотвращают образование метастазов.<sup>77, 78</sup> Разработано несколько путей синтеза как природных лигнанов, так и их аналогов, проявляющих биологическую активность.<sup>79–82</sup> В большинстве синтезов исходные соединения являлись хиральными. В работе<sup>83</sup> для синтеза оптически активных природных лигнанов — бурсерана **57e**, **58e** и брасилигнана **57c**, **58c**, — а также нескольких их аналогов предложили использовать ахиральные исходные реагенты.

В результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ароматических нитрилоксидов к 2,5-дигидрофурану были получены фуризоксазолы **59a–e**. Гидрогенолиз циклоаддуктов **59a–e** на никеле Ренея в присутствии большого избытка борной кислоты дал  $\beta$ -гидроксикетоны **60a–e**, кетогруппу в которых восстанавливали водородом на палладии.

Для разделения оптических антиподов полученных спиртов **61a–e** использована липаза PS. Абсолютная стереохимия спиртов **62a–e** и ацетатов **63a–e** была установлена позднее, когда синтез известных природных соединений **57e** и **58e**, **57c** и **58c** был завершен. В результате тозилрования соединений



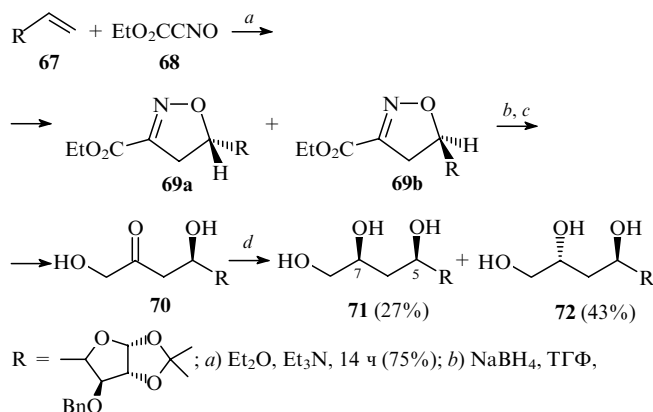
a)  $R^1CCl=NOH$ ,  $Et_3N$ ,  $Et_2O$ , ~20°C (58–84%); b)  $H_2$ , Ni/Ra, EtOH,  $H_3BO_3$ ; c)  $H_2$ , Pd/C, MeOH–H<sub>2</sub>O; d)  $CH_2=CHOAc$ , липаза PS; e) MeLi, ТГФ, –78°C, TsCl; f)  $R^2CH_2SPh$ , BuLi, ТГФ, 0°C; g) Ni/Ra, EtOH,  $\Delta$ , 20 ч; h)  $K_2CO_3$ , MeOH.

**62a–e** и **63a–e** (после предварительного гидролиза) и последующего нуклеофильного замещения вторичной *n*-толуолсульфонилогруппы были достигнуты две цели: введен второй ароматический заместитель и осуществлена инверсия центра C(3), приводящая к конфигурации заместителей, соответствующей природным соединениям. Из *n*-толуолсульфонатов **64a–e** получена смесь диастереомерных сульфидов **65a–e**, десульфуризация которых никелем Ренея в EtOH привела к целевым продуктам **57a–e** с общим выходом 6–16%. Эта же последовательность реакций была осуществлена с изомерами **66a–e**, в результате чего получены оптически активные продукты **58a–e** (6–14%). В результате были синтезированы природные соединения — бурсеран **57e** и **58e**, брасилигнан **57c** и **58c**, — а также неприродные продукты — дегидроксикубебин **57d** и **58d**, 3,4-бис(3-метоксибензил)тетрагидрофуран **57b** и **58b**, 3,4-дibenзилтетрагидрофуран **57a** и **58a**. Авторы работы<sup>83</sup> подчеркивают, что благодаря доступности 2,5-дигидрофурана, ароматических нитрилоксидов и разнообразных фенолсульфидов предложенный ими метод позволяет синтезировать большое количество природных и неприродных лигнанов, включая их азааналоги.

## 7. Синтез высших моносахаридов

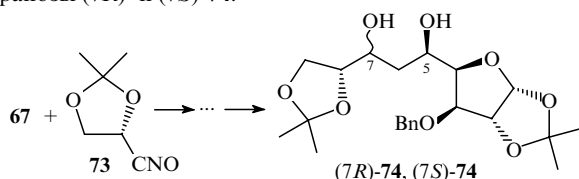
Роль, которую моносахариды играют в жизнедеятельности животных, растений и человека, общеизвестна. Открытие антибиотиков,<sup>84,85</sup> содержащих высшие моносахариды, стимулировало изучение возможности синтеза этих соединений.<sup>86,87</sup> Подход, предложенный в работе<sup>88</sup>, основан на реакции циклоприсоединения доступных ненасыщенных моносахаридов к нитрилоксидам с последующим восстановлением полученных дигидроизоксазолов.

Так, в результате реакции алкена **67** — производного D-глюкозы — с нитрилоксидом **68** получена смесь диастереомерных 4,5-дигидроизоксазолов **69a,b** в соотношении 14 : 86. Из соединения **69b** в две стадии получен дигидроксикетон **70**, восстановление которого боргидридом натрия дало смесь 6-дезоксид- и 6-дезоксид-L-глицеро-D-глюко-октофураноз **71** и **72**.

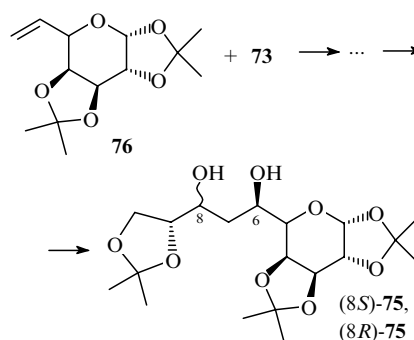


EtOH; c) H<sub>2</sub>, Pd/C, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, MeOH–H<sub>2</sub>O, 18 ч (78% **69b**); d) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O.

Используя аналогичную последовательность реакций, из алкена **67** и D-глицеронитрилоксида **73** синтезированы монофуранозы (7*R*)- и (7*S*)-**74**.



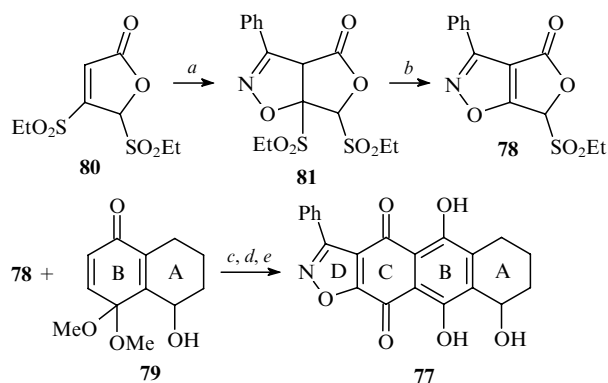
7-Дезоксидапиранозы (8*S*)- и (8*R*)-**75** получены из алкена **76** — производного D-галактозы — и нитрилоксида **73**.



Конфигурация центров C(5) и C(7) в соединениях **71**, **72**, **74** и центров C(6) и C(8) в соединениях **75** установлена на основании данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H и стереохимии их предшественников — 4,5-дигидроизоксазолов — и подтверждена данными PCA. Этот подход позволяет получить разнообразные высшие моносахариды.

## 8. Синтез гетероциклического аналога дауномицина

Дауномицин является представителем антрациклиновых антибиотиков, применяемых в качестве химиотерапевтических средств при лечении злокачественных опухолей.<sup>89,90</sup> Однако его использование сдерживается из-за наличия побочных эффектов, наиболее существенным из которых является высокая кардиотоксичность. В связи с этим был предпринят синтез модифицированных антрациклиновых производных, в которых бензольное кольцо (цикл D) заменено гетероароматическим. Так, синтезированы аналоги дауномицина, содержащие в качестве цикла D тиофеновый<sup>91</sup> или индольный<sup>92</sup> фрагменты. Эти соединения показали столь же высокую активность, как и дауномицин, при более низкой токсичности. Разработан также синтез соединения **77** — интермедиата для получения аналога дауномицина, содержащего в качестве цикла D изоксазольный фрагмент.<sup>93</sup>



a) PhCCl=NOH, молекулярные сита, 20°C, 10 ч; b) SiO<sub>2</sub> (85%); c) LDA, ТГФ, –78°C; d) –2°C, 120 ч (40%); e) BCl<sub>3</sub>, –78°C, 45 мин (50%).

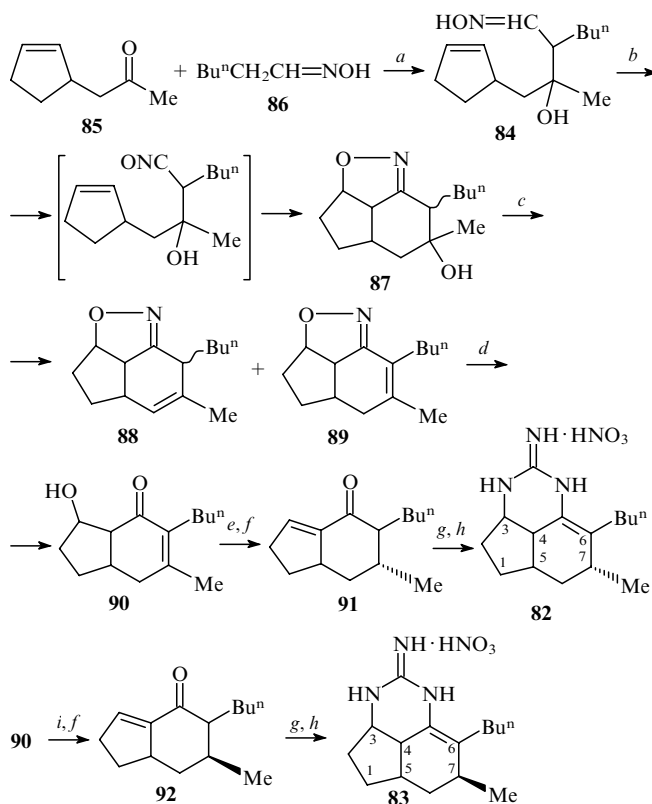
Ключевой стадией в этой схеме является аннелирование фууроизоксазола **78** и бициклического производного **79** (стратегия DC + BA) под действием диизопропиламида лития. Соединение **78** получено в результате реакции циклоприсоединения бензонитрилоксида к 4,5-ди(этилсульфонил)-2,5-дигидрофуран-2-ону (**80**). Как было показано многочисленными экспериментами,<sup>94</sup> этот диполярнофил значительно превосходит другие по своей реакционной способности. Кроме того, наличие этилсульфонильной группы при атоме C(5)

существенно влияет на регио- и стереохимию реакции циклоприсоединения, а этилсульфонильная группа в положении 4 обеспечивает возможность последующей ароматизации соединения **81** в изоксазол **78**.

## V. Внутримолекулярные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов

### 1. Стереоселективный синтез птилокаулина и его эписмера

Птилокаулин (**82**) и его эписмер по атому C(7) изоптилокаулин (**83**), выделенные в 1982 г. из морской губки *Ptilocaulis spiculifer*,<sup>95</sup> проявляют антилейкемическую и антибактериальную активность. Они имеют довольно простую, но необычную структуру, в которой гуанидин аннелирован с гидриндановой системой. В работе<sup>96</sup> предложен семистадийный стереоселективный синтез соединений **82** и **83**, который включает создание шестичленного карбоцикла путем внутримолекулярной реакции циклоприсоединения нитрилоксида к двойной связи в производном цикlopентена **84**.



a) 2 экв. BuLi, ТГФ, 0–20°C, 6 ч (90%); b) NaOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –10 ÷ –20°C, 5 ч (80%); c) SOCl<sub>2</sub>–Py, –10°C, 40 мин; d) H<sub>2</sub>, Ni/Ra, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, MeOH–H<sub>2</sub>O (60%); e) H<sub>2</sub>, Pd/C (95%); f) TsOH, PhH, 40°C, 30 мин; g) (H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C=NH, PhH, Δ, 36 ч (35%); h) HNO<sub>3</sub>; i) Li–EtNH<sub>2</sub>, –70°C, 30 мин (85%).

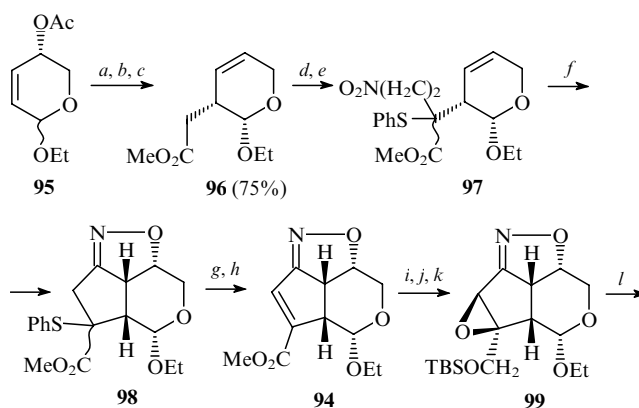
Альдольная конденсация кетона **85** с дианионом оксима гексеналя (**86**) приводит к β-гидроксиоксиму **84**. Обработка его раствором гипохлорита натрия дает трициклический 4,5-дигидроизоксазол **87** в виде смеси четырех диастереомеров. Соединение **87** дегидратируют, при этом получается смесь (1:1) ненасыщенных 4,5-дигидроизоксазолов **88** и **89**, которые подвергают восстановительному расщеплению на никеле Ренея. Ненасыщенный кетол **90** является ключевым

интермедиатом в синтезе птилокаулина (**83**) и его эписмера по атому C(7) **82**.<sup>97,98</sup> Полученный из кетона **90** путем гидрирования двойной связи на палладии и последующей дегидратации енон **91** при взаимодействии с гуанидином давал изоптилокаулин **82**. Эписмер енона **91** с β-конфигурацией метильной группы при атоме C(7) (соединение **92**) получен в результате восстановления двойной связи в кетоне **90** литием в диэтиламине (в этом случае происходит аксиальное протонирование карбаниона) и последующей дегидратации. При использовании лития в жидком аммиаке одновременно с двойной связью восстанавливалась и кетогруппа. Птилокаулин (**83**) был получен при нагревании енона **92** с гуанидином. Соединения **82** и **83** выделены в виде нитратов.

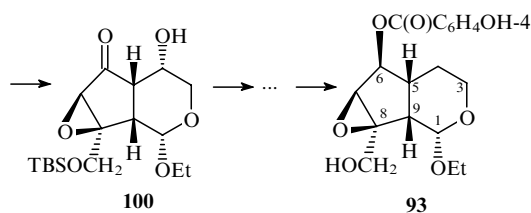
### 2. Синтез (–)-спесионина

(–)-Спесионин (**93**) выделен из экстракта листьев дерева *Catalpa speciosa*.<sup>99</sup> Это соединение проявляет инсектицидную активность против вредителей хвойных деревьев, наносящих большой ущерб деревообрабатывающей промышленности. Первый синтез рацемического спесионина был осуществлен в 1985 г.<sup>100</sup> В работе<sup>41</sup> предложен синтез оптически активного соединения с использованием нитрилоксидного подхода. 4,5-Дигидроизоксазольный интермедиат **94** синтезирован в восемь стадий из ацетата **95**.

Перегруппировка Айрленд–Кляйзена приводила к соединению **96**; в результате его сульфенирования и присоединения полученного α-тиоэфира к нитроэтилену было синтезировано производное **97**, в котором осуществляли внутримолекулярную реакцию циклоприсоединения нитрилоксидного фрагмента к двойной связи. Сульфидную группировку в трициклическом 4,5-дигидроизоксазоле **98** окисляли, а полученный сульфоксид кипятили в бензоле, в результате чего происходило элиминирование PhSO<sub>2</sub>H с образованием двойной связи. Селективное восстановление сложнотифровой группы в производном **94** проводили комплексом, полученным из бутиллития и диизобутилалюминийгидрида, а синтезированный спирт превращали в силиловый эфир. Благодаря устойчивости дигидроизоксазольного цикла к окисляющим агентам можно было провести эпоксирирование двойной связи действием 3,5-динитропербензойной кислоты; реакция проходила стереоселективно и приводила к единственному изомеру **99**. Дигидроизоксазольный цикл в соединении **99** был мягко раскрыт путем гидрогенолиза в присутствии 5%-ного родия на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в водном метаноле, в результате чего получен β-гидроксикетон **100**. Использование на этой стадии других катализаторов (Ni/Ra, Pd/C, PtO<sub>2</sub>) приводило к разрушению молекулы. (–)-Спесионин (**93**) был получен из предшественника **100** в восемь стадий; суммарный выход составил 0.5% в расчете на соединение **95**.







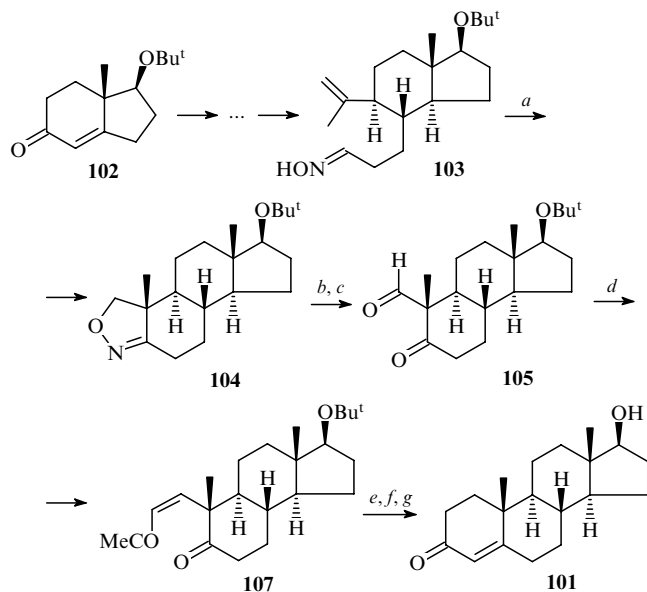
a) LDA, TBSCl, b) 110°C; c) MeI, KF – K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; d) LDA, PhSSPh; e) LDA, CH<sub>2</sub>=CHNO<sub>2</sub> (85%); f) *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NCO, Et<sub>3</sub>N, 110°C (89%); g) *m*-хлорпербензойная кислота (*m*-CPBA); h) PhH, 80°C; i) (Bu<sup>n</sup>)<sub>2</sub>Bu<sup>n</sup>AlHLi (42%); j) TBSCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N (72%); k) 3,5-динитропербензойная кислота, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77%); l) H<sub>2</sub>, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (57%).

### 3. Синтез тестостерона

Полный синтез стероидов, играющих исключительно важную роль в организме человека, в животном и растительном мире, является темой многочисленных исследований.<sup>101, 102</sup>

Применение 4,5-дигидроизоксазолов в построении стероидного скелета было описано еще в 60–70-е годы. В работах<sup>103, 104</sup> 4,5-дигидроизоксазолы использовали в составе алкилирующих агентов — эквивалентов β-дикетон. Таким путем был синтезирован D-гомотестостерон, прогестерон, тестостерон и 13-этилтестостерон.

В работе<sup>105</sup> в синтезе тестостерона (**101**) был использован новый подход, основанный на внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Этот прием позволил создать цикл В с β-конфигурацией метильной группы С(19) и одновременно ввести функциональные группы для последующих стадий синтеза цикла А. Исходным веществом послужил оптически активный инданон **102**, из которого в семь стадий получили оксим **103** с общим выходом 37%. Внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида, полученного из оксима **103**, протекала стереоспецифично и привела к циклоаддукту **104**. Хотя на основании спектральных данных нельзя было сделать вывод о стереохимии ангулярных метильных групп



a) NaClO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87%); b) H<sub>2</sub>, Ni/Ra, B(OMe)<sub>3</sub>, MeOH (97%); c) SO<sub>3</sub>–Py, DMSO (97%); d) MeCOCH=PPh<sub>3</sub> (**106**), Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (89%); e) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C; f) KOH, MeOH; g) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (76%).

4,5-дигидроизоксазола, авторы<sup>105</sup> приписали ему структуру **104** на основании предположения,<sup>106, 107</sup> что в переходном состоянии «креслоподобная» конформация является более предпочтительной, чем конформация, близкая к типу «ванна» и приводящая к изомеру по С(10)-центру.

Восстановительное расщепление 4,5-дигидроизоксазола **104** на никеле Ренея в присутствии триметилбората в водном метаноле дало гидроксикетон, окисление которого привело к альдегиду **105**. В него был введен трехуглеродный фрагмент реакцией Виттига с 1-трифенилфосфоранилденпропан-2-оном (**106**). Полученный енон **107** был превращен в *трет*-бутиловый эфир тестостерона в результате каталитического гидрирования и обработки гидроксидом калия в метаноле, что привело к замыканию цикла А. Снятие защитной группировки С(17)-гидроксигруппы завершило синтез тестостерона **101**. Таким образом, использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида позволило осуществить эффективное построение циклов А и В тестостерона с общим выходом 17%.

### 4. Синтез калихеамицина γ<sub>1</sub>

Соединения эндиновой группы противоопухолевых антибиотиков — калихеамицин γ<sub>1</sub>, эсперамицин А<sub>1</sub>, динемин А — выделены из культуры бактерий *Micromonospora echinospora*.<sup>108, 109</sup> Они обладают сильным терапевтическим действием, вызывая разрыв цепей двойной спирали ДНК опухолевых клеток.<sup>110, 111</sup> Вскоре после их открытия в литературе появился ряд публикаций,<sup>112–116</sup> посвященных синтезу базового скелета этих соединений, например агликона калихеамицина — калихеамицинона (**108**) в виде рацемата. Описан также синтез олигосахаридных фрагментов, присоединенных к гидроксильной группе при атоме С(8) калихеамицинона (**108**).<sup>117, 118</sup>

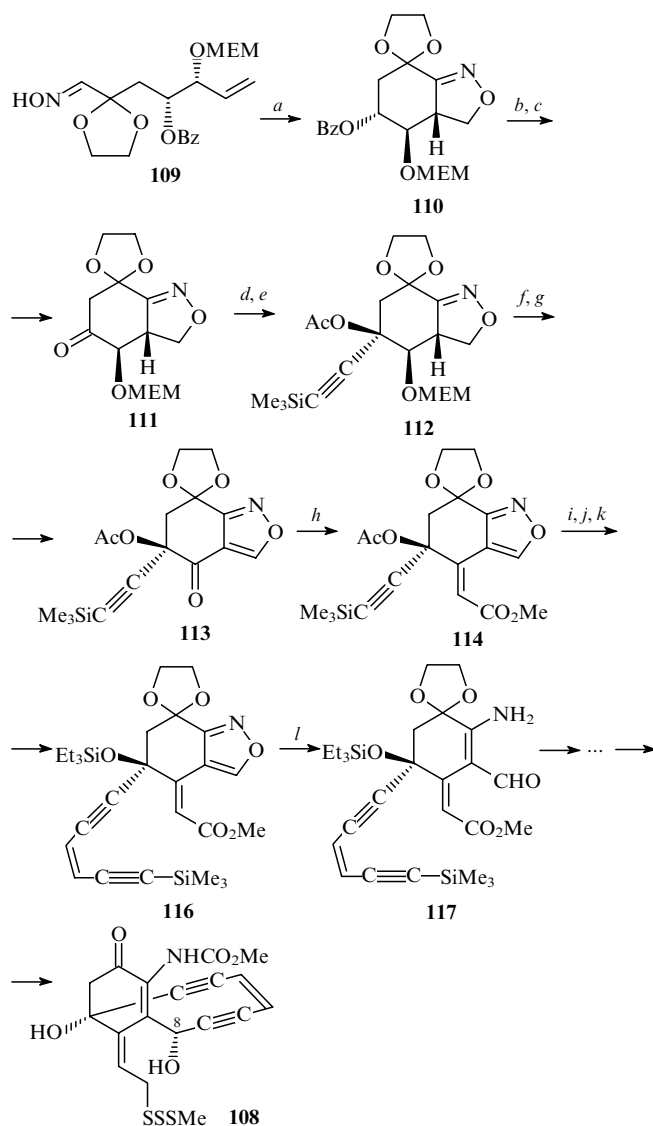
Авторы работ<sup>119, 120</sup> осуществили первый энантиоселективный синтез (–)-калихеамицинона (**108**) и полный синтез калихеамицина γ<sub>1</sub>. Синтез основан на использовании внутримолекулярной реакции 1,3-циклоприсоединения алкенилнитрилоксида, полученного из альдоксима **109**.

Альдоксим **109** обрабатывали водным гипохлоритом натрия в стандартных условиях, в результате чего происходила внутримолекулярная циклизация с образованием смеси (4:1) диастереомеров 4,5-дигидроизоксазола, из которых преобладающий изомер **110** был выделен с выходом 51%. После снятия бензоильной защиты полученный вторичный спирт окисляли реактивом Джонса до кетона **111**. Нуклеофильное присоединение (триметилсилил)ацетиленида лития к кетону **111** проходило полностью стереоселективно; гидроксильную группу в полученном ацетиленовом спирте защищали ацелированием.

Удаление метоксизетоксиметильной группы в соединении **112** и последующее окисление полученного спирта по Сверну неожиданно дали изоксазол **113** вместо ожидаемого 4,5-дигидроизоксазола. Применение других реагентов для окисления приводило к этому же результату. Поэтому авторы несколько изменили стратегию синтеза и осуществили реакцию Виттига кетона **113** с метил(трифенилфосфоранилден)ацетатом, в результате которой было селективно получено соединение **114**.

После удаления защитной триметилсилильной группы вводили ениновую группировку путем палладийкатализируемого присоединения (Z)-хлоренина (**115**), которое протекало с высоким выходом с образованием эндина **116**. Раскрытие изоксазольного цикла в молекуле этого соединения под действием гексакарбонила молибдена в водном ацетонитриле привело к енаминоальдегиду **117**.

Конечный продукт синтеза, (–)-калихеамицин (**108**), был получен из альдегида **117** в 16 стадий. Общий выход соединения **108** составил 2,6% в расчете на исходный альдоксим **109**.



MEM —  $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2$ ; a)  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 ч (65%); b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$  (100%); c)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  (95%); d) 1.5 экв.  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{Cl}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$  (67%); e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 3 ч; f) 10 экв.  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 ч; g)  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{DMCO}$  (54%); h)  $10 \text{ экв. } \text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{PhMe}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 16 ч (84 %); i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 6 ч (90%); j)  $\text{Et}_3\text{SiOTf}$ , 2,6-лутидин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин (96%); k)  $(Z)\text{-Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}=\text{CHCl}$  (**115**),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{BuNH}_2$ ,  $\text{PhH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 ч (91%); l)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 1.5 ч (82%).

## 5. Синтез зоапатанола

С использованием реакции внутримолекулярного циклоприсоединения получен оптически активный интермедиат **118** в синтезе зоапатанола (**119**) — одного из новых дитерпеноидов, содержащих оксепановый цикл.<sup>121</sup> Это вещество, обладающее контрацептивным действием,<sup>122, 123</sup> выделено из листьев мексиканского растения *Montanoa tomentosa*.<sup>124</sup> Описаны синтезы рацемического зоапатанола,<sup>125, 126</sup> а также оптически активного продукта (схема 2).<sup>127</sup>

В качестве исходного соединения был выбран диацетонид D-глюкозы (**120**), из которого в 13 стадий синтезировали оксим **121**. Внутримолекулярная реакция нитрилоксидного циклоприсоединения проходила в обычных условиях. Полученную смесь диастереомерных дигидроизоксазолов **122** восстанавливали на никеле Ренея в гидроксикетон **123**. Его дегидратация привела к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному кетоэфиру **118**, который авторы работы<sup>121</sup> рассматривают как удобный интермедиат в синтезе зоапатанола **119**.

## VI. Синтезы с использованием энантиоконтролируемых реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов

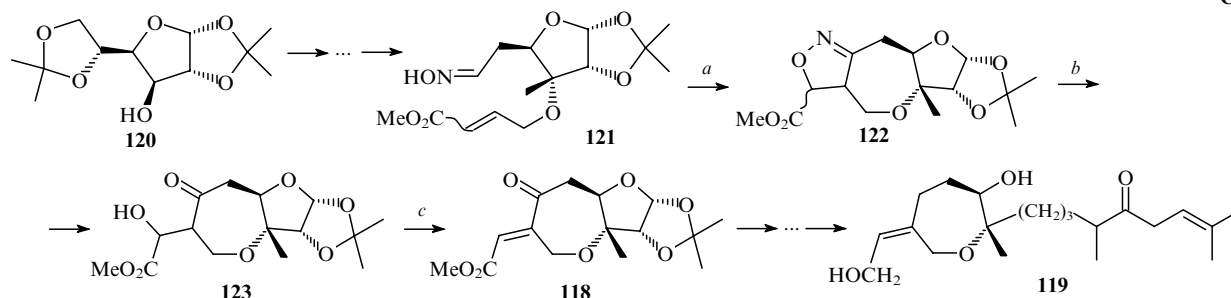
Оптическая чистота природных соединений имеет первостепенное значение при их применении в качестве лекарственных препаратов и средств защиты растений. В отличие от асимметрических реакций Дильса–Альдера, изучение энантиоконтролируемого циклоприсоединения нитрилоксидов началось сравнительно недавно.

Исследована возможность стереоконтролируемого циклоприсоединения с использованием оптически активных нитрилоксидов или алкенов.<sup>128, 129</sup> Широкое распространение получили дипольрофилы, содержащие объемные хиральные заместители, в результате чего атака нитрилоксидов проходит строго стереоизбирательно; хиральный заместитель потом удаляют. Такими дипольрофилами являются, например, хиральные акрилаты (–)-ментола,<sup>130</sup> борнилкротонаты,<sup>131</sup> алкены, содержащие в качестве заместителей трикарбоновую кислоту Кемпа<sup>132</sup> или сультам Опольцера,<sup>133, 134</sup> а также алкены, координированные с комплексами железа<sup>135</sup> или кобальта.<sup>136</sup>

## 1. Синтезы с использованием хирального агента Опольцера

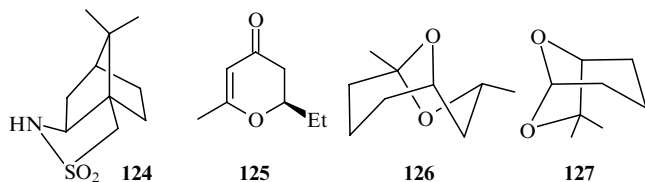
Хиральный агент Опольцера — L-камфорсультам (**124**) — использован<sup>137</sup> в синтезе нескольких природных соединений. С его помощью синтезированы половой феромон бабочки *Hepialis californicus* ((+)-гепиалон **125**)<sup>138</sup>, (–)-(1R,3R,5S)-1,3-диметил-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан (**126**),<sup>139</sup> который является составным компонентом коры норвежской ели, и

Схема 2

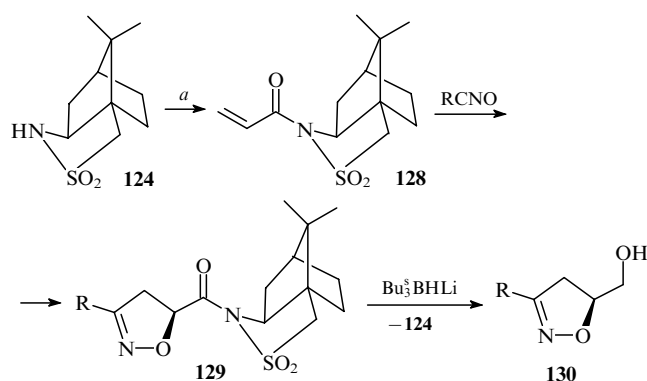


a)  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (61%); b)  $\text{Ra/Ni}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; c)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ .

(–)-(1*S*)-7,7-диметил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (**127**),<sup>140</sup> выделенный из масла хмеля и являющийся одним из веществ, обеспечивающих запах пива.

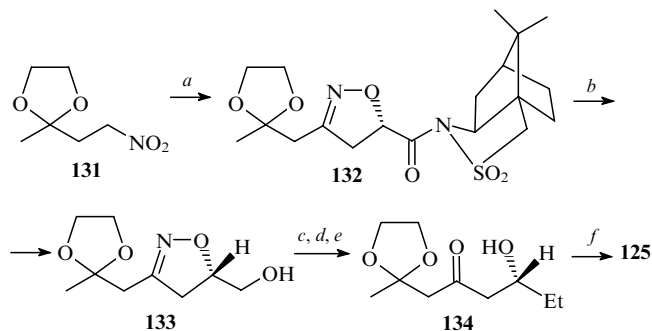


Синтезы соединений **125**–**127** представляют собой простые и высокорезультативные схемы, ключевой стадией в которых является присоединение легкодоступных нитрил-оксидов к амиду **128**, полученному из акрилоилхлорида и хирального сультама **124** под действием гидрида натрия и CuCl. Последующее восстановление аддуктов **129** приводит к 4,5-дигидроизоксазолам **130** и регенерации L-камфорсультама **124**.



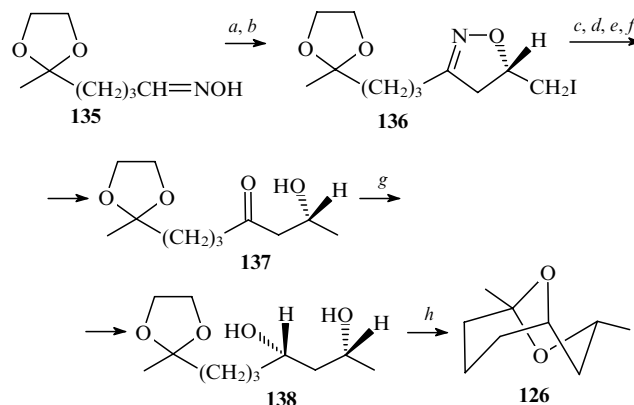
a)  $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$ , NaH, CuCl.

(+)-Гепаилон (**125**) синтезирован из нитрокетала **131**.<sup>137</sup> Циклоприсоединение в стандартных условиях<sup>9</sup> дало смесь (88:12) эпимерных 4,5-дигидроизоксазолов, из которой основной диастереомер **132** был выделен хроматографически. После восстановления его L-селектридом ( $\text{Bu}_3\text{BHLi}$ ) получен спирт **133**, а также возвращен хиральный агент **124**. В результате тозилрования спирта **133** и последующей обработки *n*-толуолсульфоната диметиллитийкупратом происходила замена гидроксиметильной группы на этильную. Восстановление полученного 4,5-дигидроизоксазола водородом на никеле Ренея проходило с сохранением конфигурации хирального центра и дало β-кетол **134**. Последующее замыкание цикла в условиях кислотного катализа привело к феромону **125**.



a) **128**, PhNCO, Et<sub>3</sub>N; b)  $\text{Bu}_3\text{BHLi}$ , ТГФ, 25°C, 30 мин (85%); c) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, 25°C, 26 ч (100%); d)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , Et<sub>2</sub>O, –5°C, 18 ч (57%); e) Ni/Ra, H<sub>2</sub>O, MeOH, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (75%); f) 3 М HCl, Et<sub>2</sub>O, 25°C, 20 ч (88%).

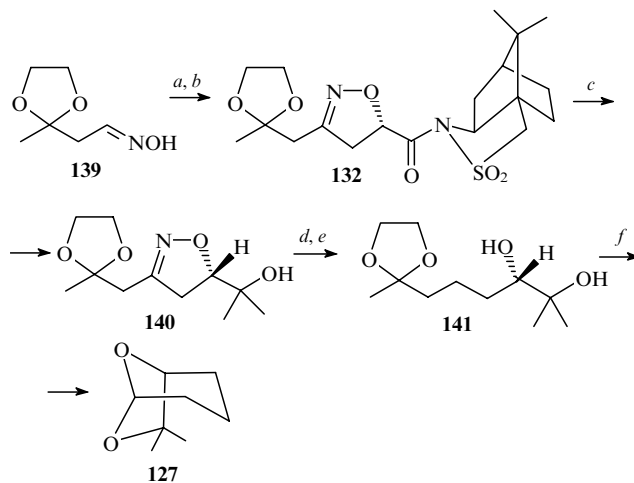
(–)-(1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-Диметил-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан (**126**) синтезирован из оксима **135** и амида **128**.<sup>137</sup> В результате циклоприсоединения были получены эпимерные 4,5-дигидроизоксазолы в соотношении 92:8, основной изомер выделен путем колоночной хроматографии с выходом 89%. После удаления хирального агента под действием L-селектрида необходимо было осуществить дезоксигенирование гидроксильной группы.



a) **128**, NCS, ДМФА; b) Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O; c)  $\text{Bu}_3\text{BHLi}$ , ТГФ, 25°C, 45 мин (86%); d) TsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMAP, 9 ч (83%); e) NaI, NaHCO<sub>3</sub>, MeCOEt, Δ (98%); f) Ni/Ra, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, MeOH–H<sub>2</sub>O (15:1), 16 ч (74%); g) Et<sub>2</sub>BOMe, –70°C, NaBH<sub>4</sub>, THF–MeOH (86%); h) Et<sub>2</sub>O, 3 М HCl, 20°C, 16 ч (57%).

Первоначально авторы пытались осуществить эту реакцию путем радикального восстановления иодида **136**, полученного из соответствующего *n*-толуолсульфоната. Однако при этом происходила рацемизация. В результате многочисленных экспериментов были найдены оптимальные условия восстановления ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , диазабициклоундецен (DBU), AIBN, 50°C). Но наиболее коротким путем к синтезу оптически чистого кетала **137** оказалось гидрирование 4,5-дигидроизоксазола **136** на никеле Ренея, которое сопровождалось восстановительным деиодированием. Целевой продукт **126** получен обработкой HCl оптически активного 1,3-диола **138**.

(–)-(1*S*)-7,7-Диметил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (**127**) синтезирован из оксима **139**.<sup>137</sup> Оптически чистый циклоаддукт **132** выделен с выходом 70% из смеси эпимеров (85:15). Реакция Гриньяра 4,5-дигидроизоксазола **132** с MeMgBr привела к соединению **140**; одновременно был воз-

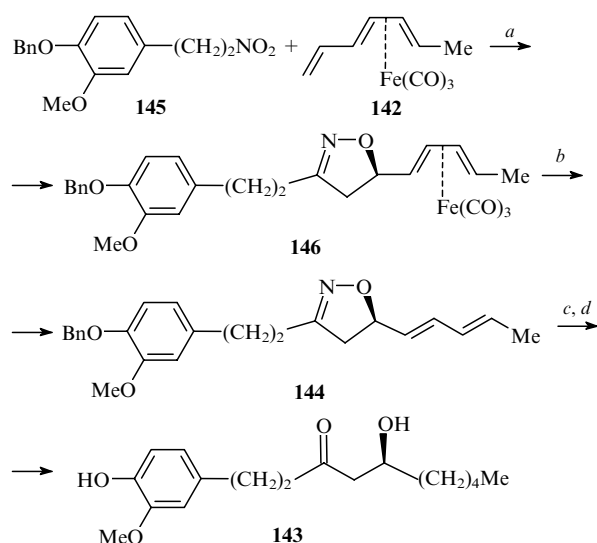


a) **128**, NCS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70%); c) MeMgBr, ТГФ, –78°C (72%); d) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, –78°C (97%); e) NH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H, NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 ч, 60°C (54%); f) PhH, TsOH, 48 ч, 60°C (61%).

вращен хиральный агент **124**. Восстановление дигидроизоксазола **140** алюмогидридом лития проходило стереоселективно; оптически активный аминспирт был выделен с выходом 97%. Последний дезаминировали сульфаминовой кислотой и полученный диол **141** обрабатывали *n*-толуолсульфокислотой, что приводило к бициклическому целевому продукту **127**.

## 2. Синтез (+)-(*S*)-джинжерола

Французские химики<sup>141</sup> изучили энантиоконтролируемый синтез дигидроизоксазолов с использованием в качестве дипольрофила хирального ациклического комплекса трикарбонила железа **142**. Комплекс **142** получали реакцией олефинирования оптически активных альдегидов, координированных пентакарбонилем железа.<sup>135</sup> Метод оказался пригоден для получения (+)-(*S*)-джинжерола (**143**) — биологически активного соединения, выделенного из растительного сырья.<sup>142–145</sup>



*a*) PhNCO, Et<sub>3</sub>N, ~20°C, 48 ч (75%); *b*) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, MeOH, –20°C, 25 мин (62%); *c*) H<sub>2</sub>, Ni/Ra, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, MeOH–H<sub>2</sub>O, 3.5 ч (80%); *d*) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, 20°C, 40 мин (66%).

Синтезу соединения **143** посвящено много работ; в двух из них обсуждается реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов с последующим восстановительным расщеплением циклоаддуктов.<sup>31,46</sup> С целью формирования β-гидроксикарбонильного фрагмента в джинжероле **143** применяли энантиоселективное восстановление хиральных енамидокетонов,<sup>31</sup> а также трансформацию хиральных 3-сульфенилдигидроизоксазолов.<sup>46</sup>

В работе<sup>141</sup> 4,5-дигидроизоксазол **144** синтезирован с использованием реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксида к хиральному ациклическому комплексу трикарбонила железа **142**. Предшественником нитрилоксида послужило нитросоединение **145**, полученное в пять стадий с общим выходом 33% из доступного 4-бензилокси-3-метоксибензальдегида. Реакция циклоприсоединения триена **142** к нитрилоксиду, генерированному из нитросоединения **145**, дала смесь диастереомерных 4,5-дигидроизоксазолов в соотношении 89:11; основной изомер **146** был выделен с выходом 75%. Комплекс трикарбонила железа разлагали путем окисления церийаммонийнитратом в метаноле. Конечный продукт — (+)-(*S*)-джинжерол (**143**) — получен из 4,5-дигидроизоксазола **144** в две стадии. Сначала в стандартных условиях на никеле Ренея 4,5-дигидроизоксазол был восстановлен в соответствующий β-гидроксикетон. На этой

стадии диеновая группировка частично также была восстановлена. Восстановление было завершено при каталитическом гидрировании на палладии.

\* \* \*

Рассмотренные работы свидетельствуют о возможности использования нитрилоксидного подхода не только как альтернативы классическим реакциям органической химии (например, альдольной конденсации), но и как самостоятельного метода, позволяющего решать самые сложные задачи синтеза феромонов, алкалоидов, витаминов, моносахаридов, антибиотиков, стероидов и других природных соединений.

## Литература

1. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач. *Химия гетероцикл. соединений*, 1155 (1981)
2. В.Н.Lipshutz. *Chem. Rev.*, **86**, 795 (1986)
3. S.Kanemasa, O.Tsuge. *Heterocycles (Spec. Issue)*, **30**, 719 (1990)
4. А.Р.Kozikowski. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984)
5. Ф.А.Лахвич, Е.В.Королева, А.А.Ахрем. *Химия гетероцикл. соединений*, 435 (1989)
6. A.Annunziata, M.Cinquini, F.Cozi, L.Rainmondi. *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 253 (1989)
7. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, G.P.Pollini, D.Simoni. *Synthesis*, 857 (1987)
8. C.Grundman, P.Grunanger. *The Nitrile Oxides*. Springer-Verlag, Berlin, 1971.
9. T.Mukaiyama, T.Hoshino. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960)
10. C.Grundmann, R.Richter. *J. Org. Chem.*, **33**, 476 (1968)
11. V.Jäger, I.Müller. *Tetrahedron*, **41**, 3519 (1985)
12. P.Caramella, P.Grunanger. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed. A.Padwa). Wiley, New York, 1984. P. 291
13. R.V.Stevens, N.Beaulieu, W.H.Chan, A.R.Daniewski, T.Takeda, A.Waldner, P.G.Willard, U.Zutter. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1039 (1986)
14. G.Kumaran, G.H.Kulkarni. *J. Org. Chem.*, **62**, 1516 (1997)
15. T.Shimizu, Y.Hayashi, K.Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2531 (1984)
16. T.Shimizu, Y.Hayashi, H.Shibafuchi, K.Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2827 (1986)
17. Y.Basel, A.Hassner. *Synthesis*, 309 (1997)
18. A.Hassner, K.M.L.Rai. *Synthesis*, 57 (1989)
19. D.P.Curran, C.J.Fenk. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6023 (1985)
20. K.B.G.Torsell. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*. Purdue University, 1987
21. H.Irgartinger, A.Werber, T.Escher. *Liebigs Ann.*, 1845 (1996)
22. A.Diaz-Ortiz, E.Diez-Darra, A.De la Hoz, A.Moreno, M.J.Gomez-Escalonilla, A.Loupy. *Heterocycles*, **43**, 1021 (1996)
23. A.Corsaro, U.Chicchino, V.Librandi, S.Fisichella, V.Pistara. *Heterocycles*, **45**, 1567 (1997)
24. R.F.Cunico, L.Bedell. *J. Org. Chem.*, **48**, 2780 (1983)
25. J.N.Kim, E.K.Ryu. *Heterocycles*, **31**, 1693 (1990)
26. K.H.Schulte-Elte, B.L.Müller, G.Ohloff. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 310 (1973)
27. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, F.Moroder, G.P.Pollini, D.Simoni. *J. Org. Chem.*, **48**, 1297 (1983)
28. A.I.Kotyatkina, V.N.Zhabinskii, V.A.Khrpach, A.de Groot. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 1173 (2000)
29. G.Buchi, J.C.Veders. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9128 (1972)
30. C.Kashima, Y.Yamamoto, Y.Tsuda. *J. Org. Chem.*, **40**, 526 (1975)
31. P.G.Baraldi, F.Moroder, G.P.Pollini, D.Simoni, A.Barco, S.Benetti. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2983 (1982)
32. A.P.Kozikowski, S.Goldstein. *J. Org. Chem.*, **48**, 1139 (1983)
33. R.Plate, P.H.H.Hermkens, J.M.M.Smits, R.J.F.Nivard, H.C.J.Ottenheijm. *J. Org. Chem.*, **52**, 1047 (1987)
34. M.Nitta, T.Kobayashi. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1401 (1985)
35. N.R.Natale. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5009 (1982)
36. M.Kijima, Y.Nambu, T.Endo. *J. Org. Chem.*, **50**, 1140 (1985)

37. P.DeShong, J.A.Cipollina, N.K.Lowmaster. *J. Org. Chem.*, **53**, 1356 (1988)
38. А.А.Ахрем, Ф.А.Лавич, В.А.Хрипач, И.Б.Клебанович. *Докл. АН СССР*, **244**, 615 (1979)
39. D.P.Curran. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983)
40. A.P.Kozikowski, C.-S. Li. *J. Org. Chem.*, **52**, 3541 (1987)
41. D.P.Curran, P.B.Jacobs, R.L.Elliott, B.H.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5280 (1987)
42. D.C.Lathbury, P.J.Parsons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 291 (1982)
43. I.Müller, V.Jäger. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4777 (1982)
44. R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Restelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2293 (1985)
45. E.P.Schreiner, H.Gstach. *Synlett*, 1131 (1996)
46. R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Gilardi, A. Restelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2289 (1985)
47. A.P.Kozikowski, M.Adamczyk. *J. Org. Chem.*, **48**, 366 (1983)
48. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, S.Manfredini, D.Simoni. *Synthesis*, 276 (1987)
49. A.P.Kozikowski, M.Adamczyk. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982)
50. R.E.Erickson, P.J.Andrulis Jr., J.C.Collins, M.L.Lungle, G.D.Mercer. *J. Org. Chem.*, **34**, 2961 (1969)
51. J.W.Westley. *Adv. Appl. Microbiol.*, **22**, 177 (1977)
52. R.Baker, R.H.Herbert, A.H.Parton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 601 (1982)
53. D.G.Lynn, N.J.Phyllips, W.C.Hutton, J.Shabanowitz, D.I.Fennell, R.J.Cole. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7319 (1982)
54. A.P.Kozikowski, J.G.Scripko. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 353 (1984)
55. S.R.Schow, J.D.Bloom, A.S.Thompson, K.N.Winzenberg, A.B.Smith III. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2662 (1986)
56. H.Maishima, M.Kurabayashi, C.Tamura. *Tetrahedron Lett.*, 711 (1975)
57. J.R.Egerton, D.A.Ostlind, L.S.Blair, C.H.Eary, D.Suhayda, S.Cifelli, R.F.Riek, W.F.Campbell. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 372 (1979)
58. M.Ono, H.Mishima, Y.Tagiguchi, M.Terao. *J. Antibiot.*, **36**, 509 (1983)
59. H.Mishima, J.Ide, S.Muramatsu, H.Ono. *J. Antibiot.*, **36**, 980 (1983)
60. A.P.Kozikowski, X.-M.Cheng. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3189 (1987)
61. S.Nakatsuka, T.Masuda, O.Asano. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4327 (1986)
62. S.M.Kupchan, E.J.LaVoie, A.R.Branfman, B.Y.Fei, W.M.Bright, R.F.Bryan. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3199 (1977)
63. G.R.Pettit, G.M.Cragg, D.Gust, P.Brown, J.M.Schmidt. *Can. J. Chem.*, **60**, 939 (1982)
64. G.R.Pettit, G.M.Cragg, M.I.Suffness, D.Gust, F.E.Boettner, M.Williams, J.A.Saenz-Renaud, P.Brown, J.M.Schmidt, P.D.Ellis. *J. Org. Chem.*, **49**, 4258 (1984)
65. P.R.McGuirk, D.B.Collum. *J. Org. Chem.*, **49**, 843 (1984)
66. A.B.Smith III, M.Fukui. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1269 (1987)
67. S.D.Burke, J.E.Cobb, K.Takeuchi. *J. Org. Chem.*, **50**, 3420 (1985)
68. A.B.Smith III, R.A.Rivero. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1272 (1987)
69. S.F.Martin, M.S.Dappen, B.Dupré, C.J.Murthy, J.A.Colapret. *J. Org. Chem.*, **54**, 2209 (1989)
70. B.Blumberg. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **8**, 417 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 290808 (1997)
71. D.M.Kochhar. *Handb. Exp. Pharmacol.*, **124**, 3 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 98741 (1997)
72. R.S.H.Liu, A.E.Asato. *Tetrahedron*, **40**, 1931 (1984)
73. J.Otera, H.Misawa, T.Onishi, S.Suzuki, Y.Fujita. *J. Org. Chem.*, **51**, 3834 (1986)
74. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, M.Guarneri, S.Manfredini, G.P.Pollini, D.Simoni. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1307 (1988)
75. R.S.Ward. *Chem. Soc. Rev.*, **11**, 75 (1982)
76. R.S.Ward. *Tetrahedron*, **46**, 5029 (1990)
77. E.Bianchi, M.E.Caldwell, J.R.Cole. *J. Pharm. Sci.*, **57**, 195 (1968)
78. Z.Getahum, L.Jurd, P.S.Chu, C.M.Lin, E.Hamel. *J. Med. Chem.*, **35**, 1058 (1992)
79. T.Morimoto, M.Chiba, K.Achiwa. *Heterocycles*, **33**, 435 (1992)
80. N.Rehnberg, G.Magnusson. *J. Org. Chem.*, **55**, 4340 (1990)
81. N.Rehnberg, G.Magnusson. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3599 (1988)
82. M.P.Sibi, J.A.Gabouri. *Synlett*, 83 (1992)
83. J.A.Gaboury, M.P.Sibi. *J. Org. Chem.*, **58**, 2173 (1993)
84. N.B.Perry, J.W.Blunt, M.H.G.Munro, L.K.Pannell. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4850 (1988)
85. X.Ye, Y.Quiang. *Weishengwu Xuebao*, **27**, 156 (1987); *Chem. Abstr.*, **107**, 112294 (1987)
86. S.J.Danishefsky, M.P.DeNino. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 15 (1987)
87. S.Jeganathan, P.Vogel. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 993 (1989)
88. R.M.Paton, A.A.Young. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 132 (1991)
89. K.Krohn. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986)
90. K.Krohn. *Tetrahedron*, **46**, 291 (1990)
91. Y.Kita, M.Kirihara, J.Sekihachi, R.Okunaka, M.Sasho, S.Mohri, T.Honda, S.Akai, Y.Tamura, K.Shimooka. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1836 (1990)
92. Y.Kita, M.Kirihara, Y.Fujii, R.Okunaka, S.Akai, H.Maeda, Y.Tamura, K.Shimooka, H.Ohushi, T.Ishida. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 857 (1991)
93. R.Alguacil, F.Farina, M.V.Martin. *Tetrahedron*, **52**, 3457 (1996)
94. R.Alguacil, F.Farina, M.V.Martin, M.C.Paredes. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6773 (1995)
95. G.C.Harbour, A.A.Tymiac, K.L.Rinehart Jr., P.D.Shaw, R.G.Hughes Jr., S.A.Mizak, J.H.Coats, G.E.Zurenko, L.H.Li, S.L.Kuentzel. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5604 (1981)
96. A.Hassner, K.S.K.Murthy. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1407 (1986)
97. B.B.Snider, W.C.Faith. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1443 (1984)
98. A.E.Walts, W.R.Roush. *Tetrahedron*, **41**, 3623 (1985)
99. C.C.Chang, K.Nakanishi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 605 (1983)
100. E.van der Eycken, J.van der Eycken, M.Vandewalle. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1719 (1985)
101. F.J.Zeelen, M.B.Groen. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 465 (1986)
102. F.J.Zeelen. *Nat. Prod. Rep.*, 607, (1994)
103. G.Stork, J.E.McMurry. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5464 (1967)
104. J.W.Scott, G.Sausy. *J. Org. Chem.*, **37**, 1652 (1972)
105. M.Ihara, Y.Tokunaga, K.Fukumoto. *J. Org. Chem.*, **55**, 4497 (1990)
106. K.S.K.Murthy, A.Hassner. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 97 (1987)
107. K.Shishido, Y.Tokunaga, N.Omachi, K.Hiroya, K.Fukumoto, T.Kametani. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1093 (1989)
108. N.Zein, A.M.Sinha, W.J.McGahren, G.A.Ellestad. *Science*, **240**, 1198 (1988)
109. N.Zein, M.Poncin, R.Nilakantan, G.A.Ellestad. *Science*, **244**, 697 (1988)
110. K.C.Nicolaou, W.-M.Dai. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1387 (1991)
111. W.-d.Ding, G.A.Ellestad. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6617 (1991)
112. P.Magnus, P.A.Carter. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1626 (1988)
113. J.N.Haseltine, S.J.Danishefsky, G.Schulte. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7638 (1989)
114. S.L.Schreiber, L.L.Kiessling. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 631 (1988)
115. P.Magnus, H.Annoura, J.Harling. *J. Org. Chem.*, **55**, 1709 (1990)
116. J.N.Haseltine, M.P.Cabal, N.B.Mantlo, N.Iwasawa, D.S.Yamashita, R.S.Coleman, S.J.Danishefsky, G.K.Schulte. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3850 (1991)
117. K.C.Nicolaou, D.Clark. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 855 (1992)
118. R.L.Halcomb, M.D.Wittman, S.H.Olson, S.J.Danishefsky, J.Golik, H.Wong, D.Vyas. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5080 (1991)
119. A.L.Smith, E.N.Pitsinos, C.-K.Hwang, Y.Mizuno, H.Saimoto, G.R.Scarlato, T.Suzuki, K.C.Nicolaou. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7612 (1993)
120. K.C.Nicolaou, C.W.Hummel, M.Nakada, K.Shibayama, E.N.Pitsinos, H.Saimoto, Y.Mizuno, K.-U.Baldenius, A.L.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7625 (1993)
121. T.K.M.Shing, C.-H.Wong, T.Yip. *Tetrahedron Asymmetry*, **7**, 1323 (1996)
122. R.M.Konajia, E.Chin, C.Smith, R.Chen, D.Rowand, S.D.Levine, M.P.Wachter, R.E.Adams, D.W.Hahn. *J. Med. Chem.*, **28**, 796 (1985)

123. D.W.Hahn, A.J.Tobia, H.E.Rosenthale, J.L.McGuire. *Contraception*, **26**, 133 (1984)
124. S.D.Levine, R.E.Adams, R.Chen, M.L.Cotter, A.F.Hirsch, V.V.Kane, R.M.Kanojia, C.Shaw, M.P.Wachter, E.Chin, R.Huettemann, P.Ostrowski, J.L.Mateos, L.Noriega, A.Guzmán, A.Mijarez, L.Tovar. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3404 (1979)
125. R.C.Cookson, N.J.Liverton. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1589 (1985)
126. K.C.Nicolaou, D.A.Claremon, W.E.Barnette. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6611 (1980)
127. B.M.Trost, P.D.Greenspan, H.Geissler, J.H.Kim, N.Greeves. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2182 (1994)
128. B.de Lange, B.L.Feringa. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5317 (1988)
129. S.Kanemasa, T.Hayashi, H.Yamamoto, E.Wada, T.Sakurai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3274 (1991)
130. D.P.Curran, B.H.Kim, H.P.Piyasena, R.J.Loncharich, K.N.Houk. *J. Org. Chem.*, **52**, 2137 (1987)
131. T.Olsson, K.Stern. *J. Org. Chem.*, **53**, 2468 (1988)
132. D.P.Curran, K.-S.Jeong, T.A.Heffner, J.Rebek Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9238 (1989)
133. W.Oppolzer, G.Poli, C.Starkemann, G.Bernardinelli. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3559 (1988)
134. W.Oppolzer. *Tetrahedron*, **43**, 1969 (1987)
135. T.Le Gall, J.-P.Lellouche, L.Toupet, J.-P.Beaucourt. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6517 (1989)
136. S.Dare, B.Ducroix, S.Bernard, K.M.Nicholas. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4341 (1996)
137. D.P.Curran, T.A.Heffner. *J. Org. Chem.*, **55**, 4585 (1990)
138. I.Kubo, T.Matsumoto, D.L.Wagner, J.N.Shoolery. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 563 (1985)
139. J.P.Vita, W.Franke. *Naturwissenschaften*, **63**, 550 (1976)
140. Y.Naya, M.Kotake. *Tetrahedron Lett.*, 2459 (1967)
141. T.Le Cull, J.-P.Lellouche, J.-P.Beaucourt. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6521 (1989)
142. D.W.Connell, M.D.Sutherland. *Austr. J. Chem.*, **22**, 1033 (1969)
143. T.Murata, M.Shinohara, M.Miyamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2291 (1972)
144. M.Kobayashi, N.Shoji, Y.Ohizumi. *Biochim. Biophys. Acta*, **903**, 96 (1987)
145. S.Gerner, G.Flanz. *Deutsch. Apoth. Ztg.*, **137**, 4260 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 7427 (1997)

### 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTIONS OF NITRILE OXIDES IN THE SYNTHESIS OF NATURAL COMPOUNDS AND THEIR ANALOGUES

A.I.Kotyatkina, V.N.Zhabinsky, 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 published data on the use of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides in the synthesis of natural compounds and their analogues are systematised and reviewed.

Bibliography — 145 references.

*Received 19th October 2000*