

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 Беларусь
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.^{1–7}

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 фуроксанов.⁸ Поэтому их генерируют *in situ* обычно дегидратацией пер-

вичных нитросоединений с помощью фенилизоцианата⁹ или дегидрогалогенированием хлор(бром)ангидридов гидроксимовых кислот действием триэтиламина.¹⁰ Хлорангидриды гидроксимовых кислот получают из оксимов хлорированием хлором, *N*-хлорсукцинимидом (NCS),¹¹ нитрозилхлоридом, гипохлоритом натрия¹² или *tert*-бутилгипохлоритом.¹³ Разработан способ получения функционализированных и нефункционализированных хлорангидридов гидроксимовых кислот действием хлорида титана(IV) на нитроалканы или сопряженные нитроалкены.¹⁴

В 1980-е годы получили развитие несколько новых модифицированных методов генерирования нитрилоксидов, например, дегидратация нитроалканов *n*-толуолсульфокислотой,¹⁵ бензосульфохлоридом или этилхлорформиатом в присутствии триэтиламина.¹⁶ Эти реакции проводят при повышенной температуре. Использование ди-*tert*-бутилпирокарбоната и каталитического количества *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) позволяет дегидратировать нитроалканы в значительно более мягких условиях.¹⁷

Для генерирования нитрилоксидов из оксимов эффективным реагентом является хлорамин Т.¹⁸ 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.¹²

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

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

Дата поступления 19 октября 2000 г.

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

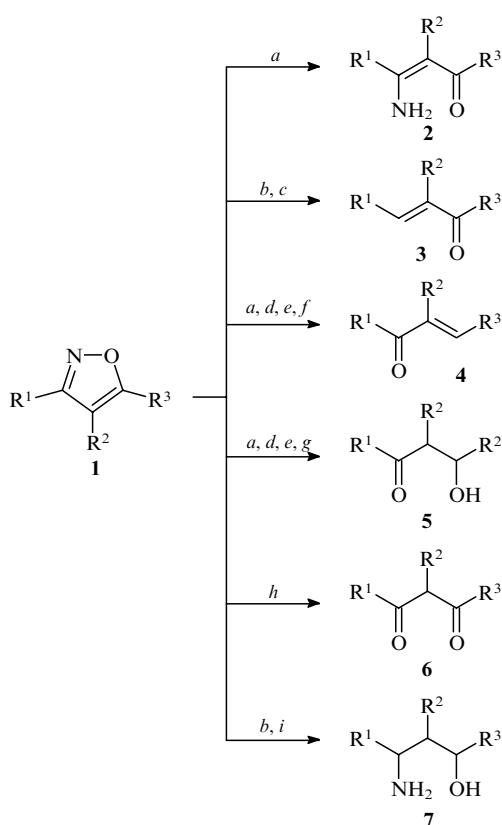
В.А.Хрипач. Член-корреспондент АНБ, профессор, доктор химических наук, заведующий той же лабораторией.
Телефон: 37(517)264–8647; e-mail: khripach@ns.iboch.ac.by
Область научных интересов авторов: синтез, биологическая активность и прикладные аспекты химии стероидов и родственных биорегуляторов.

При этом в отсутствие растворителя происходит циклоприсоединение нитрилоксидов к таким слабым диполярофилам, как нитрилы²² и поликарбонатные ароматические соединения (фенантрен, антрацен, пирен и др.).²³ 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*-триметилсилилгидроксимиоксидов действием фторида калия в ацетонитриле при ~20°C (см.²⁴) или из хлорангидридов гидроксимовых кислот с использованием молекулярных сит (3–5 Å) в CH₂Cl₂.²⁵ В последнем случае циклоаддукты получаются с высокими выходами, образования фуроксанов 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-диполярного 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**.^{26–28}

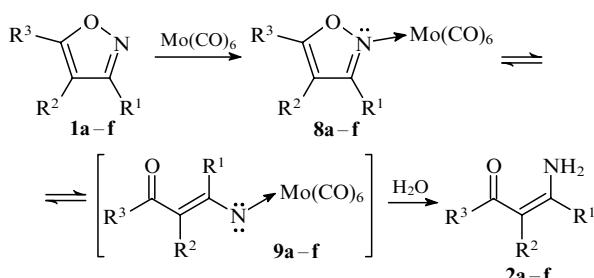


- a) H₂, Ni/Ra (Pt₂O), EtOH; b) Na/NH₃, 3 экв. Bu^tOH, ТГФ;
c) *p*-TsOH, PhMe, Δ; d) PhCOCl, Py; e) NaBH₄; f) H⁺; g) 90%-ная
AcOH; h) Ni/Ra, BCl₃, MeOH–H₂O; i) Ni–Al, MeOH, KOH.

Енаминокетоны **2** получаются также при восстановлении изоксазолов натрием в жидким аммиаке в присутствии 1 экв. Bu^tOH.²⁹ При использовании в этой реакции 3 экв. Bu^tOH образуются промежуточные β-аминокетоны, кислотный гидролиз которых приводит к еонам **3**.²⁹ Региоизомерные

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

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 енамино-кетонов **2a–f** предложено использовать карбонилы молибдена или железа.³⁴

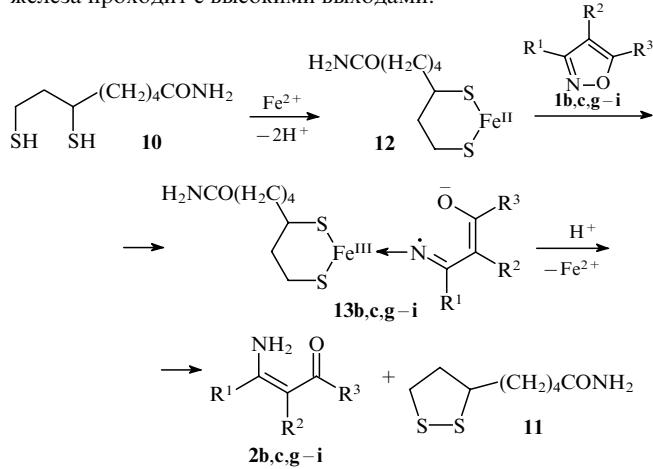


R¹ = R³ = Ph, R² = H (**a**); R¹ = Me, R² = H, R³ = Ph (**b**);
R¹ = R³ = Me, R² = H (**c**); R¹ = Ph, R² = R³ = H (**d**);
R¹ = Ph, R²–R³ = (CH₂)₄ (**e**); R¹ = Ph, R²–R³ = (CH₂)₃ (**f**).

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 енамино-кетонов **2a–f**.

Восстановительное расщепление изоксазолов с образованием енамино-кетонов при использовании иодида самария в тетрагидрофуране с добавлением метанола как источника протонов протекает с выходами 57–80%.³⁵

В работе³⁶ 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.

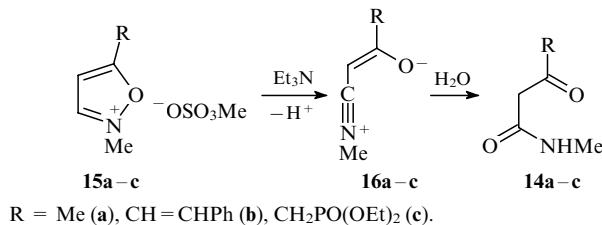


R¹ = Me, R² = H; R³ = Ph (**b**), Me (**c**); R¹ = R² = H, R³ = Me (**g**);
R¹ = Ph; R² = CO₂Me, R³ = Me (**h**); R² = CO₂H, R³ = Me (**i**).

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**.

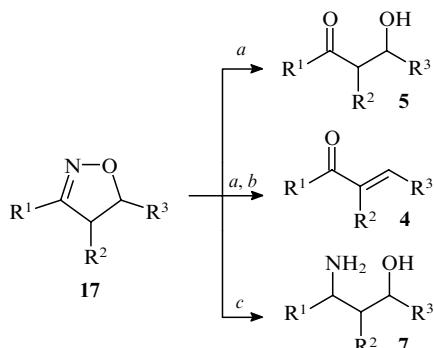
N-Метилированные β -кетоамиды **14a–c** образуются с высокими выходами при фрагментации *N*-метилированных изоксазолов **15a–c** под действием Et_3N .³⁷



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

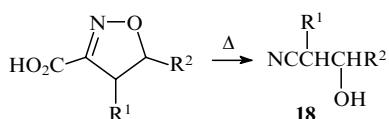
Восстановительное расщепление 4,5-дигидроизоксазолов **17** долгое время оставалось неизученным. В 1979 г.³⁸ был предложен метод их восстановления на никеле Ренея в присутствии неорганических кислот (трифтормускусной, соляной и др.) с образованием смеси β -гидроксикетонов **5** и продуктов их дегидратации — α,β -ненасыщенных кетонов **4**. Позднее³⁹ было предложено проводить реакцию в присутствии борной кислоты, в результате чего получались β -гидроксикетоны **5** с высокими выходами. Последние далее могут быть легко дегидратированы в еноны **4**.⁴⁰ Этот метод раскрытия 4,5-дигидроизоксазолов широко используют в синтезе природных соединений.⁴

В качестве катализаторов гидрирования дигидроизоксазолов **17** применяют также родий на Al_2O_3 и диоксид платины.⁴¹ Аминоспирты **7** получают восстановлением 4,5-дигидроизоксазолов LiAlH_4 ,^{42–44} комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (см.⁴⁵) и боргидридами цинка или натрия в присутствии хлорида никеля в метаноле.⁴⁶

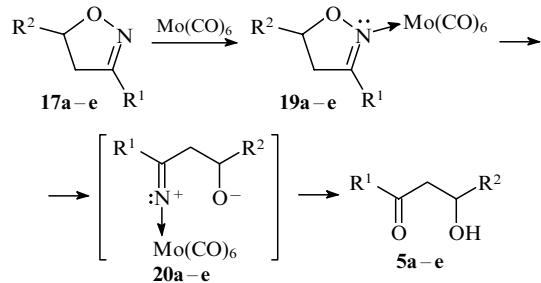


a) H_2 , Ni/Ra , H_3BO_3 , EtOH ; *b*) $p\text{-TsOH}$; *c*) LiAlH_4 , Et_2O .

Из карбоксидигидроизоксазолов получаются гидроксинитрилы **18**.⁴⁷

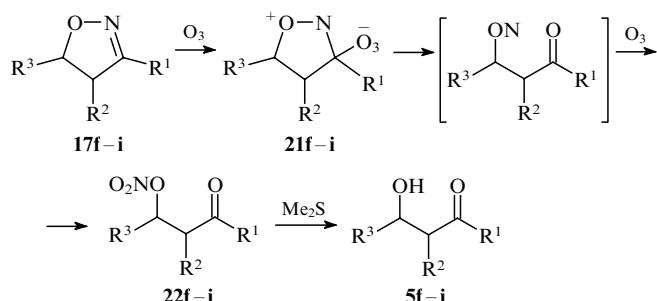


Подобно изоксазолам, 4,5-дигидроизоксазолы **17a–e** расщепляются под действием гексакарбонила молибдена.⁴⁸ Реакция проходит через комплексы **19a–e** и **20a–e**, которые превращаются в β -гидроксикетоны **5a–e**. В отсутствие воды комплексы **19a–e** подвергаются ретрораспаду.



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

Изучена⁴⁹ возможность раскрытия дигидроизоксазолов **17f–i** путем озонолиза, при этом получены β -гидроксикетоны **5f–i**. Предполагают, что аналогично озонолизу оксимов⁵⁰ сначала происходит электрофильная атака озона на атом С(3) дигидроизоксазолов с образованием интермедиата **21f–i**, затем следует разрыв связи С–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**).

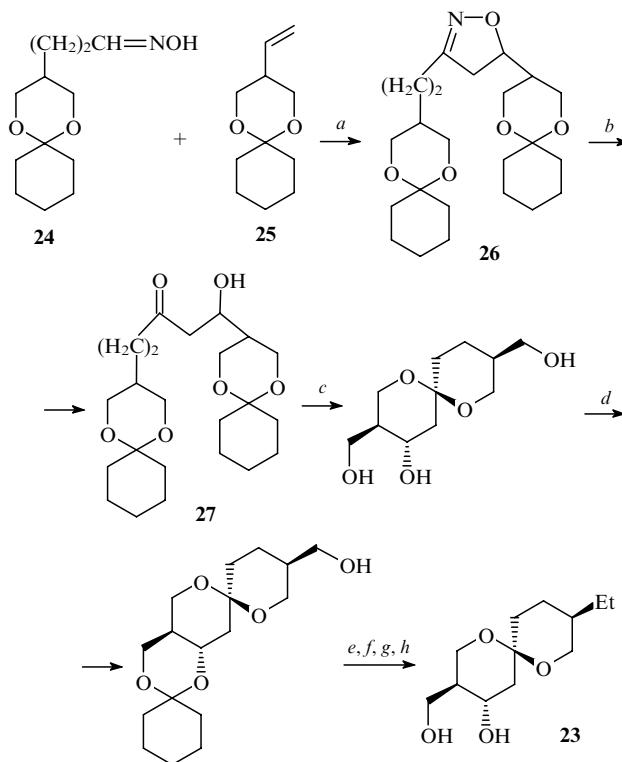
Дальнейшее окисление ведет к нитратам гидроксикетонов **22f–i**, восстановление которых диметилсульфидом дает β -гидроксикетоны **5f–i**. Хотя выходы конечных продуктов несколько ниже, чем при использовании гидрогенолиза (61–74%), озонолиз 4,5-дигидроизоксазолов может быть применен при наличии в субстратах **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 С–С 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.^{51,52} Один из представителей этой группы соединений — таларомицин В (**23**) — был выделен из токсичного гриба *Talaromyces stipitatus*.⁵³ Для синтеза таларомицина использована межмолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к алкену.⁵⁴



a) NaOCl, Et₃N, H₂O, CH₂Cl₂ (67%); b) H₂, Ni/Ra (72%); c) MeOH, амберлист-15 (93%); d) амберлист-15, 1-метоксициклогекс-1-ен, ТГФ (80%); e) MsCl, Et₃N, Et₂O; f) NaI, Me₂CO; g) Me₂CuLi, ТГФ; h) HCl, MeOH, H₂O.

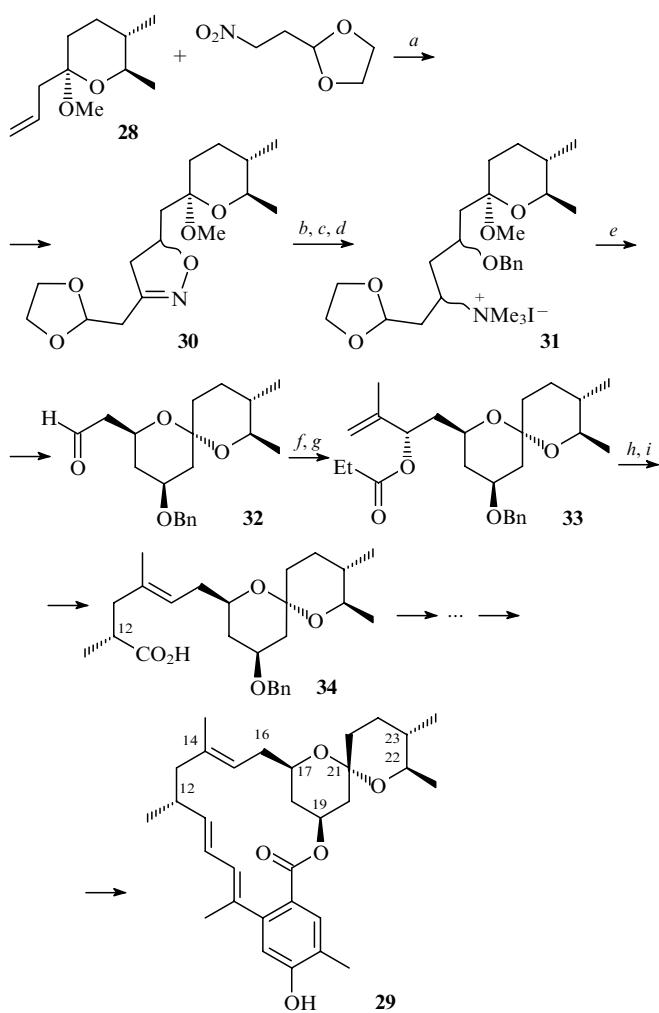
Нитрилоксид, генерированный из оксима **24**, реагировал с алкеном **25** с образованием 4,5-дигидроизоксазола **26**. Расщепление связи N—O проводили гидрированием на никеле Ренея. Реакция спирокетализации гидроксикетона **27** протекала в слабокислой среде в присутствии амберлиста-15 в метаноле. Образовавшееся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

2. Синтез милбемицина β_3

С использованием межмолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к алкену **28** осуществлен первый полный синтез еще одного соединения, содержащего спирокетальную систему — милбемицина β_3 (**29**).⁵⁵ Милбемицин β_3 , выделенный в 1974 г.,⁵⁶ является представителем группы милбемицинов, которая насчитывает более 20 соединений. Интерес к этим соединениям связан с их противолейкемической⁵⁷ и инсектицидной^{58,59} 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-диполярофилла **28** и нитрилоксида, полученного действием метилизоцианата на защищенный нитропропанол. Образовавшуюся смесь изомерных дигидроизоксазолов **30** восстанавливали литий-алюминийгидридом с последующей защитой гидроксильной и аминогруппы. Диастереомерную смесь аммониевых солей **31** обрабатывали водным раствором *n*-толуолсульфокислоты,

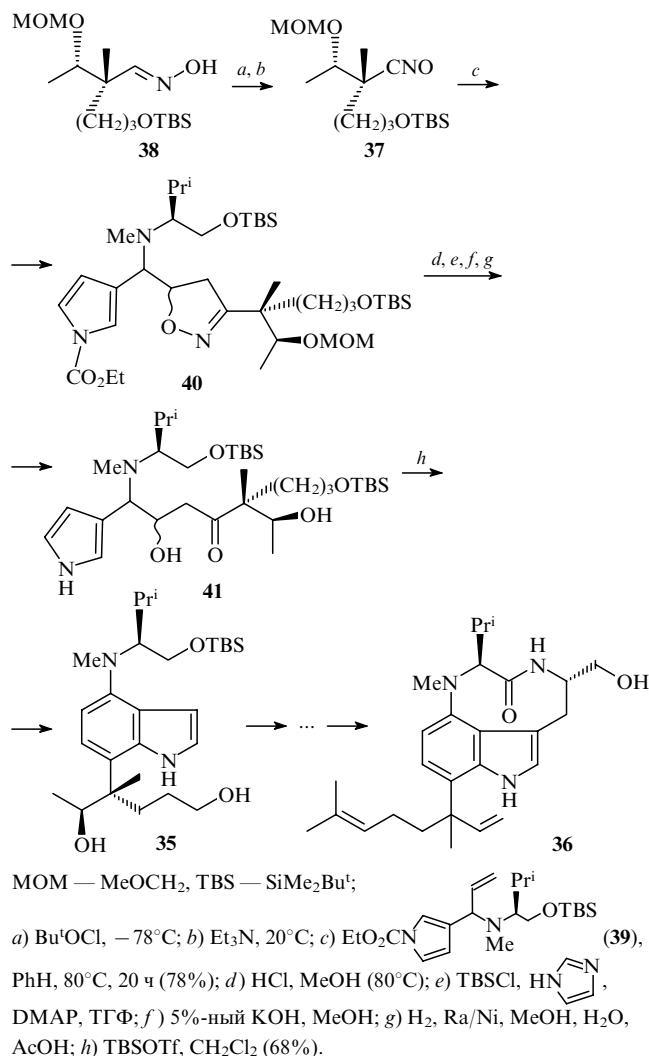
при этом происходила спирокетализация с одновременным снятием защиты с альдегидной группы. Контролируемое образование хелатного комплекса присоединение изопропениллитийкупратра к альдегиду **32** давало смесь аллильных спиртов (соотношение 7:1 в пользу нужного изомера). Соединение **33**, полученное после реакции с пропионилхлоридом, предполагали использовать в последующей перегруппировке Айрлэнд–Кляйзена. Попытка применить дизопропиламид лития (LDA) для образования енолята оказалась безуспешной, и эфир **33** был депротонирован действием бис(триметилсilyл)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, Et₃N, PhH (68%); b) LiAlH₄, Et₂O; c) KH, BnI; d) MeI; e) TsOH, H₂O (24–30%); f) CH₂=CH(Me)CuLi; g) EtCOCl, CH₂Cl₂, Py (63%); h) (Me₃Si)₂NK, ТГФ, –78°C; i) Me₃SiCl (TMSCl), 55°C (57%).

3. Синтез лингбиатоксина A

Описано⁶⁰ получение индола **35** — интермедиата в синтезе алкалоида лингбиатоксина A (**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 A (**36**) представляет собой трициклическое соединение, в котором фрагмент индола соченен с девятивалентным циклом.



Стратегия синтеза базировалась на реакции нитрилоксида 37, полученного из хиального оксима 38, с диполярофилом 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 *tert*-бутилгипохлорита в хлористом метилене 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 бензole 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 аннелированного фенильного цикла наилучшим катализатором оказался *tert*-бутилдиметилсилилтрифлат, применение которого позволило получить индол 35 — удобный интермедиат в синтезе лингбиатоксина А (36).⁶¹

4. Синтез (+)-филлантоцина

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

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

С целью повышения стерео- и региоселективности последующей реакции 1,3-диполярного 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 гидроксимиоилхлорида 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 — (+)-филлантоцин (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.^{70,71} Одним из наиболее общих подходов к синтезу скелета витамина А является реакция Гриньяра между соединениями, включающими C₆- и C₁₄-фрагменты витамина А.^{72,73}

В работе⁷⁴ была предложена иная стратегия построения базового скелета. Она заключается в одновременном построении связи C—C и введении функциональных групп при взаимодействии нитрилоксида 51 (C₁₄-фрагмент) с алке-

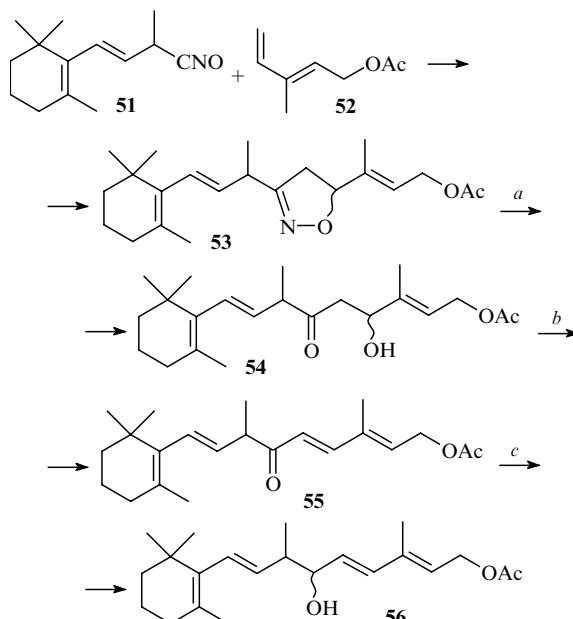
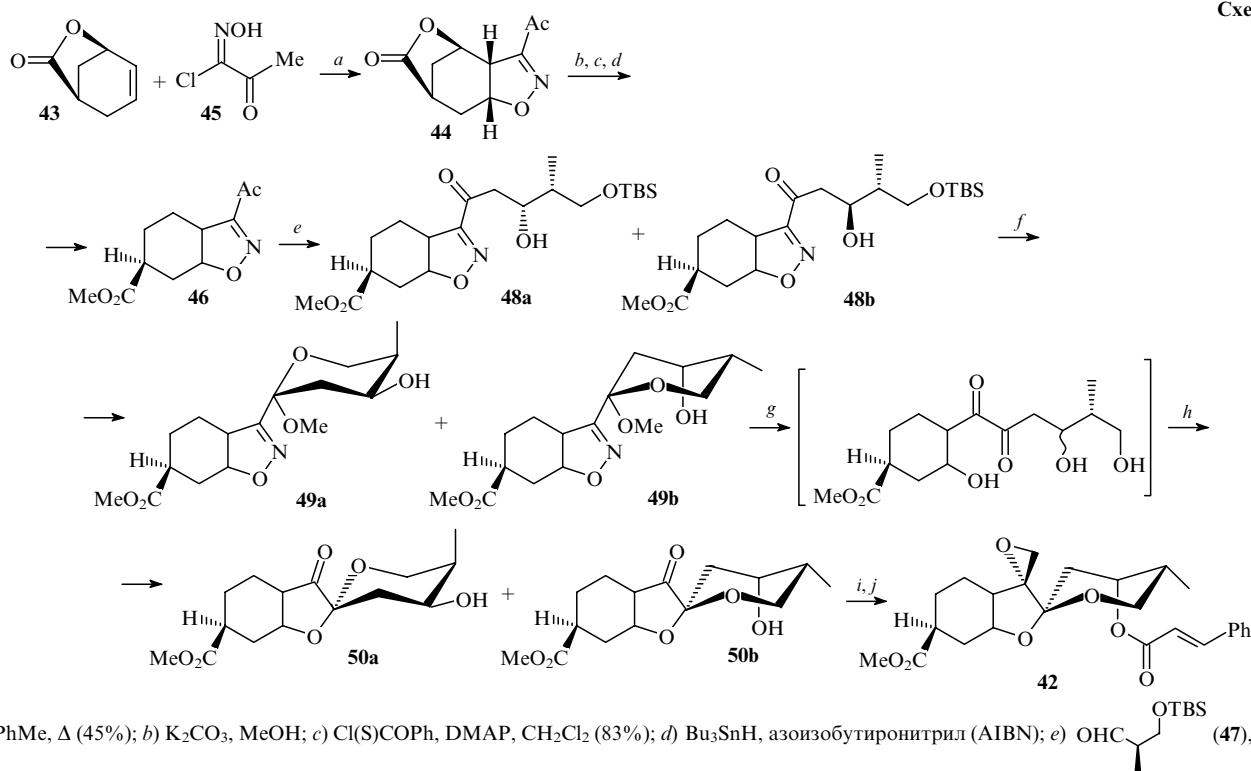


Схема 1



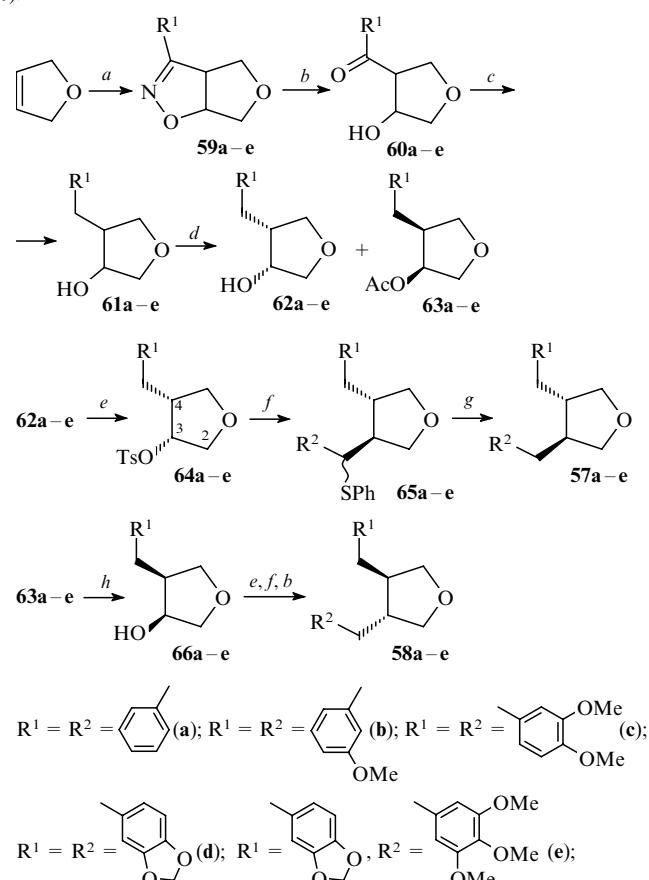
ном 52 (С₆-фрагмент) с образованием 3,5-дизамещенного 4,5-дигидроизоксазола 53. Для раскрытия связи N–O использован $Mo(CO)_6$ и методика, разработанная ранее.⁴⁸ Полученный β -гидроксикетон 54 дегидратировали, енон 55 восстанавливали $NaBH_4$ до обычного в синтезе витамина А интермедиата 56. Описанная схема позволяет нарабатывать большие количества витамина А, а также легко вводить новые функциональные группы при синтезе его аналогов.

6. Синтез бурсерана и брацисилгнана

В народной медицине с давних времен находят применение препараты на основе алоэ.^{75,76} Некоторые из соединений, найденных в алоэ, принадлежат к лигнанам. Отдельные представители этого семейства обладают противоопухолевым действием, в частности, предотвращают образование метастазов.^{77,78} Разработано несколько путей синтеза как природных лигнанов, так и их аналогов, проявляющих биологическую активность.^{79–82} В большинстве синтезов исходные соединения являлись хиральными. В работе⁸³ для синтеза оптически активных природных лигнанов — бурсерана 57e, 58e и брацисилгнана 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 β -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 тозилирования соединений

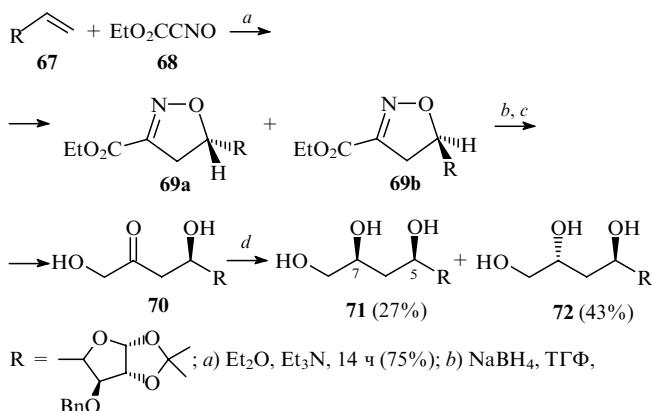


62а–е и **63а–е** (после предварительного гидролиза) и последующего нуклеофильного замещения вторичной *n*-толуолсульфонилоксигруппы были достигнуты две цели: введен второй ароматический заместитель и осуществлена инверсия центра С(3), приводящая к конфигурации заместителей, соответствующей природным соединениям. Из *n*-толуолсульфонатов **64а–е** получена смесь диастереомерных сульфидов **65а–е**, десульфуризация которых никелем Ренея в EtOH привела к целевым продуктам **57а–е** с общим выходом 6–16%. Эта же последовательность реакций была осуществлена с изомерами **66а–е**, в результате чего получены оптически активные продукты **58а–е** (6–14%). В результате были синтезированы природные соединения — бурсеран **57е** и **58е**, браассилигнан **57с** и **58с**, — а также неприродные продукты — дегидроксикубебин **57д** и **58д**, 3,4-бис(3-метоксибензил)тетрагидрофуран **57б** и **58б**, 3,4-дibenзилтетрагидро-фуран **57а** и **58а**. Авторы работы⁸³ подчеркивают, что благодаря доступности 2,5-дигидрофурана, ароматических нитрилоксидов и разнообразных фенилсульфидов предложенный ими метод позволяет синтезировать большое количество природных и неприродных лигнанов, включая их азааналоги.

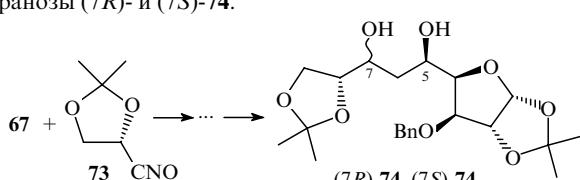
7. Синтез высших моносахаридов

Роль, которую моносахариды играют в жизнедеятельности животных, растений и человека, общеизвестна. Открытие антибиотиков,^{84,85} содержащих высшие моносахариды, стимулировало изучение возможности синтеза этих соединений.^{86,87} Подход, предложенный в работе⁸⁸, основан на реакции циклоприсоединения доступных ненасыщенных моносахаридов к нитрилоксидам с последующим восстановлением полученных дигидроизоксазолов.

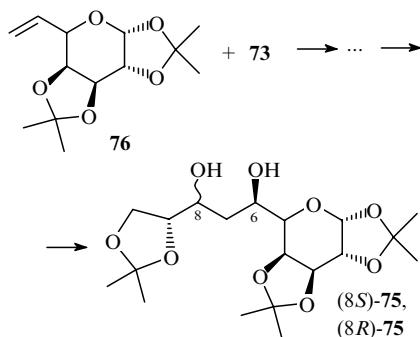
Так, в результате реакции алкена **67** — производного D-глюкозы — с нитрилоксидом **68** получена смесь диастереомерных 4,5-дигидроизоксазолов **69а,б** в соотношении 14:86. Из соединения **69б** в две стадии получен дигидроксикетон **70**, восстановление которого боргидридом натрия дало смесь 6-дезокси-D-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



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



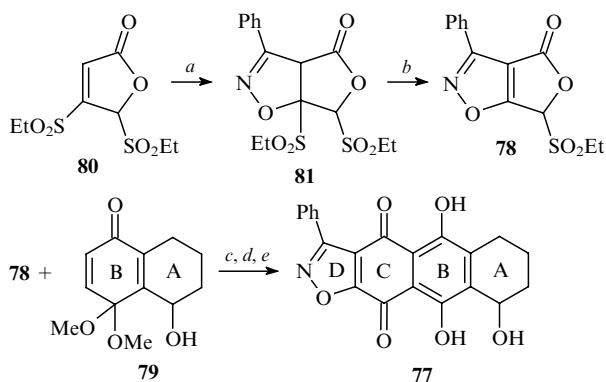
7-Дезоксидекапиранозы (*8S*)- и (*8R*)-**75** получены из алкена **76** — производного D-галактозы — и нитрилоксида **73**.



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 ¹H и стереохимии их предшественников — 4,5-дигидроизоксазолов — и подтверждена данными РСА. 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.^{89,90} 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 тиофеновый⁹¹ или индолиновый⁹² 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.⁹³



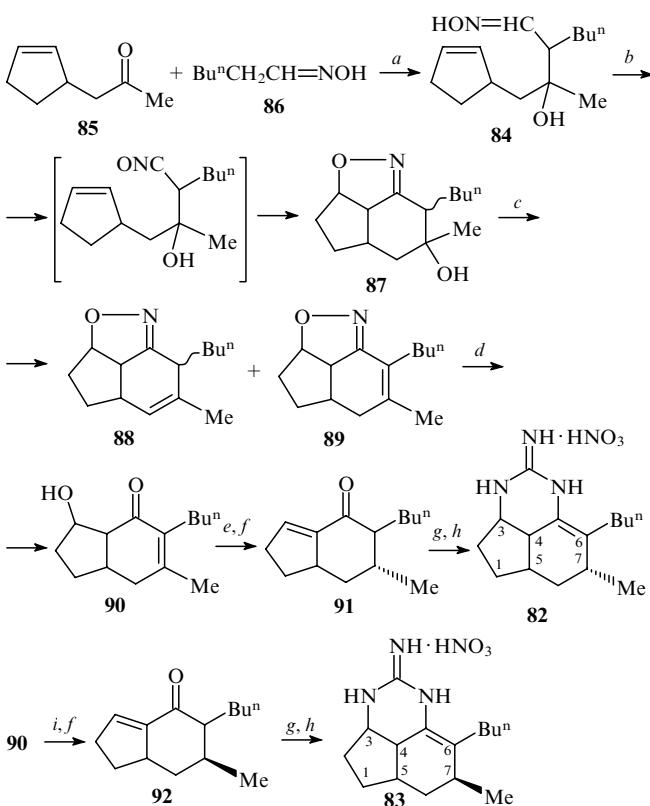
Ключевой стадией в этой схеме является аннелирование фуроизоксазола **78** и бициклического производного **79** (стратегия DC + BA) под действием динизопропиламида лития. Соединение **78** получено в результате реакции циклоприсоединения бензонитрилоксида к 4,5-ди(этилсульфонил)-2,5-дигидрофuran-2-ону (**80**). Как было показано многочисленными экспериментами,⁹⁴ этот диполярофил значительно пре-восходит 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 эпимера

Птилокаулин (**82**) и его эпимер по атому C(7) изоптилокаулин (**83**), выделенные в 1982 г. из морской губки *Ptilocaulis spiculifer*,⁹⁵ проявляют антилейкемическую и антибактериальную активность. Они имеют довольно простую, но необычную структуру, в которой гуанидин аннелирован с гидриндановой системой. В работе⁹⁶ предложен семистадийный стереоселективный синтез соединений **82** и **83**, который включает создание шестичленного карбоцикла путем внутримолекулярной реакции циклоприсоединения нитрилоксида к двойной связи в производном циклопентена **84**.



a) 2 экв. BuLi, ТГФ, 0–20°C, 6 ч (90%); b) NaOCl, CH₂Cl₂, –10÷–20°C, 5 ч (80%); c) SOCl₂–Py, –10°C, 40 мин; d) H₂, Ni/Ra, H₃BO₃, MeOH–H₂O (60%); e) H₂, Pd/C (95%); f) TsOH, PhH, 40°C, 30 мин; g) (H₂N)₂C=NH, PhH, Δ, 36 ч (35%); h) HNO₃; i) Li–EtNH₂, –70°C, 30 мин (85%).

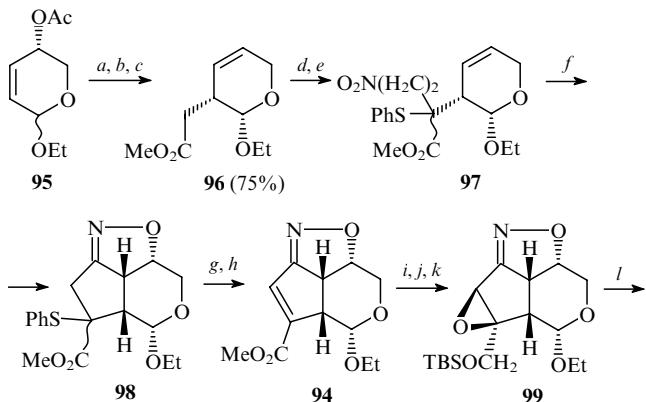
Альдольная конденсация кетона **85** с дианионом оксима гексеналя (**86**) приводит к β-гидроксиоксиму **84**. Обработка его раствором гипохлорита натрия дает трициклический 4,5-дигидроизоксазол **87** в виде смеси четырех диастереомеров. Соединение **87** дегидратируют, при этом получается смесь (1:1)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

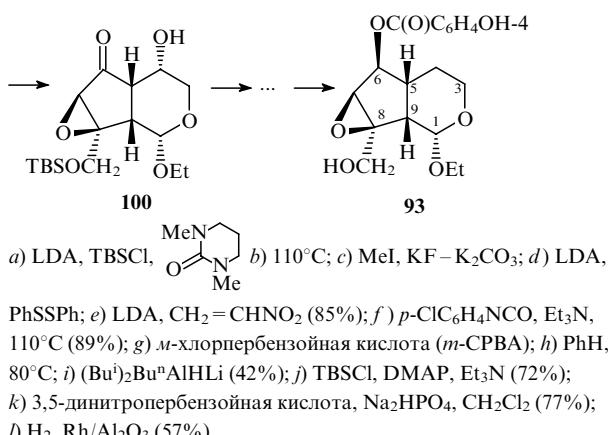
интермедиатом в синтезе птилокаулина (**83**) и его эпимера по атому C(7) **82**.^{97,98} Полученный из кетола **90** путем гидрирования двойной связи на палладии и последующей дегидратации енона **91** при взаимодействии с гуанидином давал изоптилокаулин **82**. Эпимер енона **91** с β-конфигурацией метильной группы при атоме C(7) (соединение **92**) получен в результате восстановления двойной связи в кетоле **90** литием в диэтиламине (в этом случае происходит аксиальное протонирование карбаниона) и последующей дегидратации. При использовании лития в жидким 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*.⁹⁹ Это соединение проявляет инсектицидную активность против вредителей хвойных деревьев, наносящих большой ущерб деревообрабатывающей промышленности. Первый синтез рацемического спесионина был осуществлен в 1985 г.¹⁰⁰ В работе⁴¹ предложен синтез оптически активного соединения с использованием нитрилоксидного подхода.

4,5-Дигидроизоксазольный интермедиат **94** синтезирован в восемь стадий из ацетала **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 киятили в бензоле, в результате чего происходило элиминирование PhSO₂H с образованием двойной связи. Селективное восстановление сложноэфирной группы в производном **94** проводили комплексом, полученным из бутиллития и дизобутилалюминийгидрида, а синтезированный спирт превращали в силиловый эфир. Благодаря устойчивости дигидроизоксазольного цикла к окисляющим агентам можно было провести эпоксидирование 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 Al₂O₃ в водном метаноле, в результате чего получен β-гидроксикетон **100**. Использование на этой стадии других катализаторов (Ni/Ra, Pd/C, PtO₂) приводило к разрушению молекулы. (–)-Спесионин (**93**) был получен из предшественника **100** в восемь стадий; суммарный выход составил 0.5% в расчете на соединение **95**.



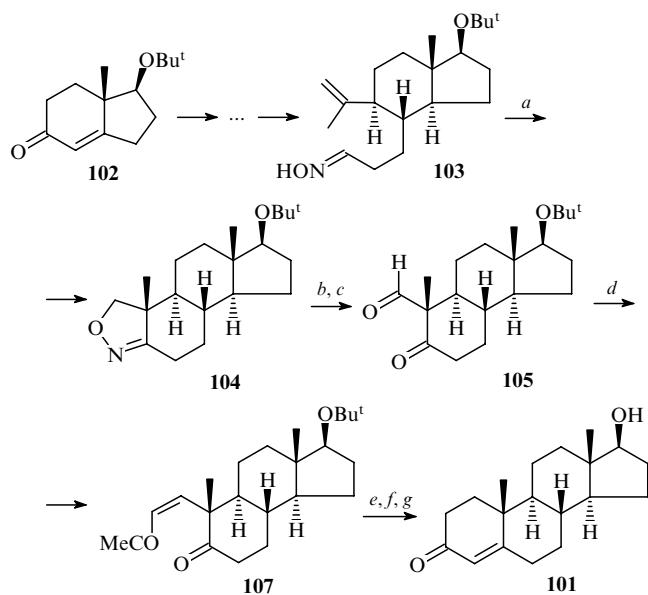


3. Синтез тестостерона

Полный синтез стероидов, играющих исключительно важную роль в организме человека, в животном и растительном мире, является темой многочисленных исследований.^{101, 102}

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

В работе¹⁰⁵ 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 ангуллярных метильных групп



a) NaClO, CH₂Cl₂ (87%); *b*) H₂, Ni/Ra, B(OMe)₃, MeOH (97%);
c) SO₃—Py, DMCO (97%); *d*) MeCOCH = PPh₃ (**106**), Me₂C₆H₃ (89%);
e) H₂, 10% Pd/C; *f*) KOH, MeOH; *g*) CF₃CO₂H (76%).

4,5-дигидроизоксазола, авторы¹⁰⁵ приписали ему структуру **104** на основании предположения,^{106, 107} что в переходном состоянии «креслоподобная» конформация является более предпочтительной, чем конформация, близкая к типу «ванна» и приводящая к изомеру по C(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 реакций Виттига с 1-трифенилfosфорилиденпропан-2-оном (**106**). Полученный еон **107** был превращен в *трем-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_1^I

Соединения ендивиновой группы противоопухолевых антибиотиков — калихеамицин γ_1 , эсперамицин A₁, динемицин A — выделены из культуры бактерий *Micromonospora echinospora*.^{108, 109} Они обладают сильным терапевтическим действием, вызывая разрыв цепей двойной спирали ДНК опухолевой клетки.^{110, 111} Вскоре после их открытия в литературе появился ряд публикаций,^{112–116} 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 C(8) калихеамицинона (**108**).^{117, 118}

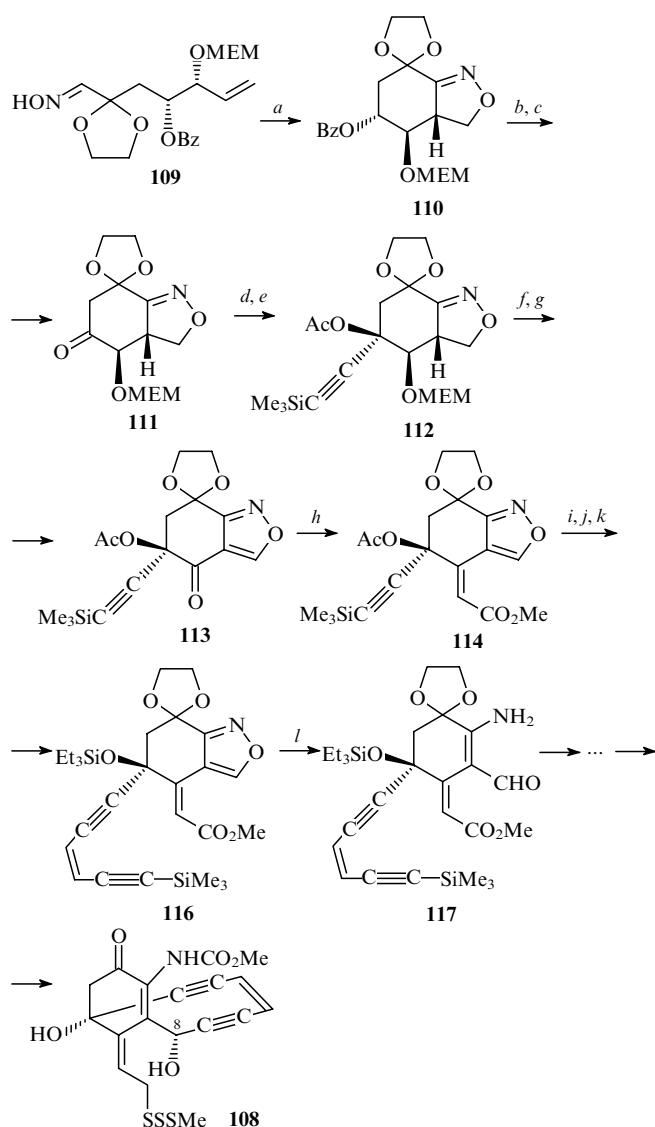
Авторы работ^{119, 120} осуществили первый энантиоселективный синтез (–)-калихеамициона (**108**) и полный синтез калихеамицина γ_1^1 . Синтез основан на использовании внутримолекулярной реакции 1,3-циклоприсоединения алкенилнитрилоксида, полученного из альдоксима **109**.

Альдоксим **109** обрабатывали водным гипохлоритом натрия в стандартных условиях, в результате чего произошла 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 реагентом Джонса до кетона **111**. Нуклеофильное присоединение (триметилсилил)ацетиленида лития к кетону **111** проходило полностью стереоселективно; гидроксильную группу в полученном ацетиленовом спирте защищали ацетилированием.

Удаление метоксизотексиметильной 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(трифенилfosфорилиден)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 енддина **116**. Раскрытие изоксазольного цикла в молекуле этого соединения под действием гексакарбонила молибдена в водном ацетонитриле привело к енаминоальдегиду **117**.

Конечный продукт синтеза, $(-)$ -калихеамицинон (108), был получен из альдегида 117 в 16 стадий. Общий выход соединения 108 составил 2.6% в расчете на исходный альдоксим 109.



5. Синтез зоапатанола

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

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 дигидроизоказолов **122** восстанавливали на никеле Ренея в гидроксикетон **123**. Его дегидратация привела к α, β -ненасыщенному кетоэфиру **118**, который авторы работы¹²¹ рассматривают как удобный интермедиат в синтезе зоапатанола **119**.

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

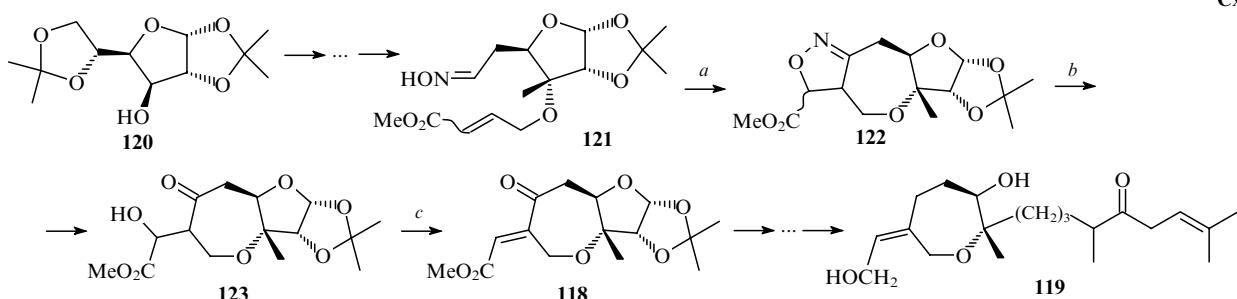
Оптическая чистота природных соединений имеет первостепенное значение при их применении в качестве лекарственных препаратов и средств защиты растений. В отличие от асимметрических реакций Дильса – Альдера, изучение энантиоконтролируемого циклоприсоединения нитрилоксидов началось сравнительно недавно.

Исследована возможность стереоконтролируемого циклоприсоединения с использованием оптически активных нитрилоксидов или алkenов.^{128, 129} Широкое распространение получили диполярофилы, содержащие объемные хиральные заместители, в результате чего атака нитрилоксидов проходит строго стереоизбирательно; хиральный заместитель потом удаляют. Такими диполярофилами являются, например, хиральные акрилаты (–)-ментола,¹³⁰ борнилкраннаты,¹³¹ алкены, содержащие в качестве заместителей трикарбоновую кислоту Кемпа¹³² или сультам Оппельца,^{133, 134} а также алкены, координированные с комплексами железа¹³⁵ или кобальта.¹³⁶

1. Синтезы с использованием хирального агента Оппельца

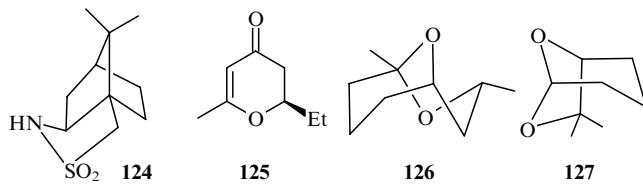
Хиральный агент Оппельца — L-камфорсультам (**124**) — использован¹³⁷ в синтезе нескольких природных соединений. С его помощью синтезированы половой феромон бабочки *Hepialis californicus* ((+)-гепиалон **125**)¹³⁸, (–)-(1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-диметил-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан (**126**),¹³⁹ который является составным компонентом коры норвежской ели, и

Схема 2

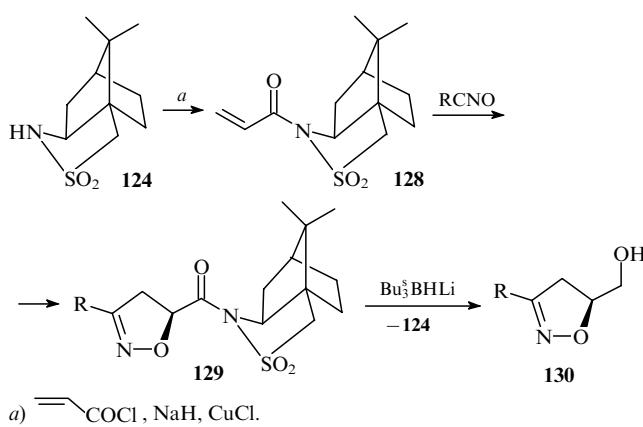


a) NaOCl , CH_2Cl_2 , Et_3N (61%); b) Ra/Ni , H_2 , $\text{MeOH} – \text{H}_2\text{O}$; c) MeSO_2Cl , CH_2Cl_2 , Et_3N .

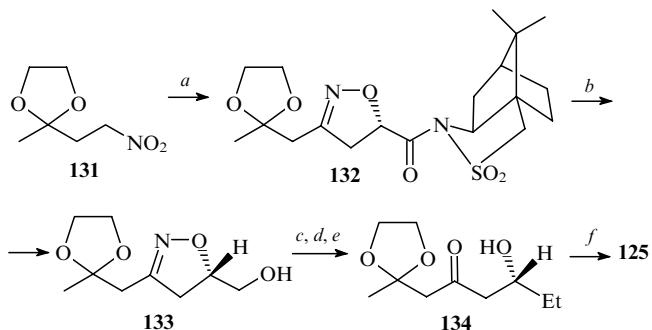
(*-*)-(1*S*)-7,7-диметил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (**127**)¹⁴⁰ выделенный из масла хмеля и являющийся одним из веществ, обеспечивающих запах пива.



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-камфорсульфата **124**.

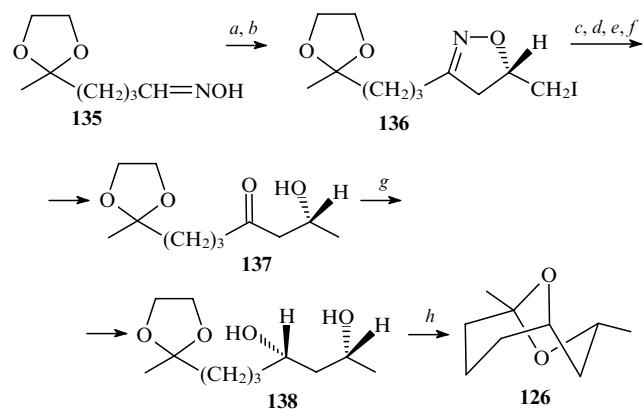


(+)-Гепиалон (**125**) синтезирован из нитрокетала **131**.¹³⁷ Циклоприсоединение в стандартных условиях⁹ дало смесь (88 : 12) эпимерных 4,5-дигидроизоксазолов, из которой основной диастереомер **132** был выделен хроматографически. После восстановления его L-селектридом ($Bu_3^{\ddagger}BHLi$) получен спирт **133**, а также возвращен хиральный агент **124**. В результате тозилирования 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, Et₃N; b) $Bu_3^{\ddagger}BHLi$, ТГФ, 25°C, 30 мин (85%);
c) TsCl, Et₃N, DMAP, 25°C, 26 ч (100%); d) Me₂CuLi, Et₂O, –5°C, 18 ч (57%); e) Ni/Ra, H₂O, MeOH, H₃BO₃ (75%); f) 3 M HCl, Et₂O, 25°C, 20 ч (88%).

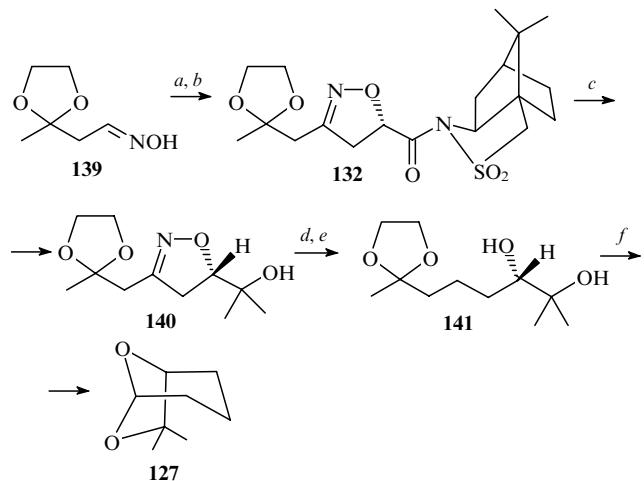
(*-*)-(1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-Диметил-2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонан (**126**) синтезирован из оксима **135** и амида **128**.¹³⁷ В результате циклоприсоединения были получены эпимерные 4,5-дигидроизоксазолы в соотношении 92 : 8, основной изомер выделен путем колоночной хроматографии с выходом 89%. После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



a) **128**, NCS, ДМФА; b) Et₃N, Et₂O; c) $Bu_3^{\ddagger}BHLi$, ТГФ, 25°C, 45 мин (86%); d) TsCl, CH₂Cl₂, Et₃N, DMAP, 9 ч (83%); e) NaI, NaHCO₃, MeCOEt, Δ (98%); f) Ni/Ra, H₂, H₃BO₃, MeOH – H₂O (15 : 1), 16 ч (74%); g) Et₂BOMe, –70°C, NaBH₄, THF – MeOH (86%); h) Et₂O, 3 M HCl, 20°C, 16 ч (57%).

Первоначально авторы пытались осуществить эту реакцию путем радикального восстановления иода **136**, полученного из соответствующего *n*-толуолсульфоната. Однако при этом происходила рацемизация. В результате многочисленных экспериментов были найдены оптимальные условия восстановления ($Bu_3^{\ddagger}SnH$, диазабициклоунденцен (DBU), AIBN, 50°C). Но наиболее коротким путем к синтезу оптически чистого кетона **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**.¹³⁷ 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-

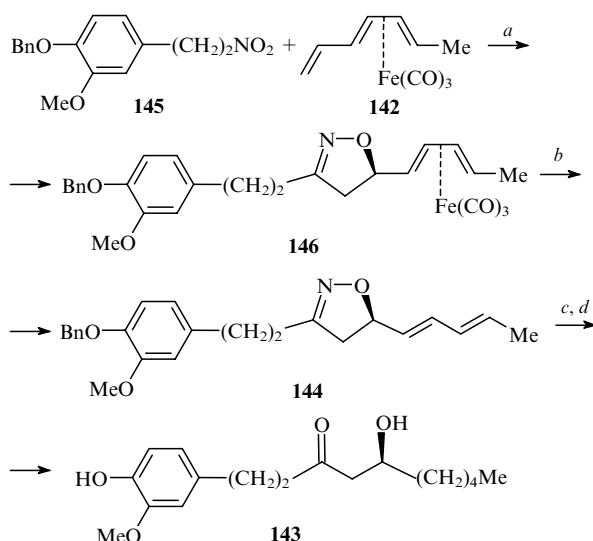


a) **128**, NCS, CH₂Cl₂; b) Et₃N, CH₂Cl₂ (70%); c) $MeMgBr$, ТГФ, –78°C (72%); d) LiAlH₄, Et₂O, –78°C (97%); e) NH₂OSO₃H, NaOH, CH₂Cl₂, 1 ч, 60°C (54%); f) PhH, TsOH, 48 ч, 60°C (61%).

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

2. Синтез (+)-(S)-джинжерола

Французские химики¹⁴¹ изучили энантиоконтролируемый синтез дигидроизоксазолов с использованием в качестве диполярофила хирального ациклического комплекса трикарбонила железа **142**. Комплекс **142** получали реакцией олефинирования оптически активных альдегидов, координированных пентакарбонилом железа.¹³⁵ Метод оказался пригоден для получения (+)-(S)-джинжерола (**143**) — биологически активного соединения, выделенного из растительного сырья.^{142–145}



a) PhNCO, Et₃N, ~20°C, 48 ч (75%); b) (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, MeOH, –20°C, 25 мин (62%); c) H₂, Ni/Ra, H₃BO₃, MeOH – H₂O, 3.5 ч (80%); d) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 20°C, 40 мин (66%).

Синтезу соединения **143** посвящено много работ; в двух из них обсуждается реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов с последующим восстановительным расщеплением циклоаддуктов.^{31, 46} С целью формирования β-гидроксикарбонильного фрагмента в джинжероле **143** применяли энантиоселективное восстановление хиральных енамилокетонов,³¹ а также трансформацию хиральных 3-сульфенилдигидроизоксазолов.⁴⁶

В работе¹⁴¹ 4,5-дигидроизоксазол **144** синтезирован с использованием реакции 1,3-диполярного 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 катализическом 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

- А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач. *Химия гетероцикл. соединений*, 1155 (1981)
- B.H.Lipshutz. *Chem. Rev.*, **86**, 795 (1986)
- S.Kanemasa, O.Tsuge. *Heterocycles (Spec. Issue)*, **30**, 719 (1990)
- A.P.Kozikowski. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984)
- Ф.А.Лахвич, Е.В.Королева, А.А.Ахрем. *Химия гетероцикл. соединений*, 435 (1989)
- A.Annunziata, M.Cinquini, F.Cozzi, L.Rainmondi. *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 253 (1989)
- P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, G.P.Pollini, D.Simoni. *Synthesis*, 857 (1987)
- C.Grundman, P.Grunangeger. *The Nitrile Oxides*. Springer-Verlag, Berlin, 1971.
- T.Mukaiyama, T.Hoshino. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960)
- C.Grundmann, R.Richter. *J. Org. Chem.*, **33**, 476 (1968)
- V.Jäger, I.Müller. *Tetrahedron*, **41**, 3519 (1985)
- P.Caramella, P.Grunangeger. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed. A.Padwa). Wiley, New York, 1984. P. 291
- R.V.Stevens, N.Beaulieu, W.H.Chan, A.R.Daniewski, T.Takeda, A.Waldner, P.G.Williard, U.Zutter. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1039 (1986)
- G.Kumaran, G.H.Kulkarni. *J. Org. Chem.*, **62**, 1516 (1997)
- T.Shimizu, Y.Hayashi, K.Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2531 (1984)
- T.Shimizu, Y.Hayashi, H.Shibafuchi, K.Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2827 (1986)
- Y.Basel, A.Hassner. *Synthesis*, 309 (1997)
- A.Hassner, K.M.L.Rai. *Synthesis*, 57 (1989)
- D.P.Curran, C.J.Fenk. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6023 (1985)
- K.B.G.Torsell. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*. Purdue University, 1987
- H.Irngartinger, A.Werber, T.Escher. *Liebigs Ann.*, 1845 (1996)
- A.Diaz-Ortiz, E.Diez-Darra, A.De la Hoz, A.Moreno, M.J.Gomez-Escalonilla, A.Loupy. *Heterocycles*, **43**, 1021 (1996)
- A.Corsaro, U.Chiacchino, V.Librando, S.Fisichella, V.Pistara. *Heterocycles*, **45**, 1567 (1997)
- R.F.Cunico, L.Bedell. *J. Org. Chem.*, **48**, 2780 (1983)
- J.N.Kim, E.K.Ryu. *Heterocycles*, **31**, 1693 (1990)
- K.H.Schulte-Elte, B.L.Müller, G.Ohloff. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 310 (1973)
- P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, F.Moroder, G.P.Pollini, D.Simoni. *J. Org. Chem.*, **48**, 1297 (1983)
- A.I.Kotyatkina, V.N.Zhabinskii, V.A.Khrapach, A.de Groot. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 1173 (2000)
- G.Buchi, J.C.Vederas. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9128 (1972)
- C.Kashima, Y.Yamamoto, Y.Tsuda. *J. Org. Chem.*, **40**, 526 (1975)
- P.G.Baraldi, F.Moroder, G.P.Pollini, D.Simoni, A.Barco, S.Benetti. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2983 (1982)
- A.P.Kozikowski, S.Goldstein. *J. Org. Chem.*, **48**, 1139 (1983)
- R.Plate, P.H.H.Hermkens, J.M.M.Smits, R.J.F.Nivard, H.C.J.Ottenheijm. *J. Org. Chem.*, **52**, 1047 (1987)
- M.Nitta, T.Kobayashi. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I*, 1401 (1985)
- N.R.Natale. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5009 (1982)
- 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. A.A.Ахрем, Ф.А.Лахвич, 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.Cinquinii, F.Cozzi, A.Restelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2293 (1985)
45. E.P.Schreiner, H.Gstach. *Synlett*, 1131 (1996)
46. R.Annunziata, M.Cinquinii, F.Cozzi, A.Gilardi, A.Restelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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.Phylips, 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.Takiguchi, 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.Branzman, 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-Renauld, 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.Gethum, L.Jurd, P.S.Chiu, 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.Gabouri, 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.Qiang. *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.McMurtry. *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.Kamatani. *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.Anoura, 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.Konojia, E.Chiu, 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.Rosenthal, 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.Chiu, 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.Toupert, 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.Kripach

*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