

Оксимы как реагенты

А.И.Михалева, А.Б.Зайцев, Б.А.Трофимов

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского

Сибирского отделения Российской академии наук

664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, факс (3952)396–046

Стокгольмский Университет

SE-10691 Стокгольм, ул. Сванте Аррениуса, 12/А-6, Швеция, факс +46(8)154–908

Систематизированы и проанализированы данные по химическим свойствам оксимов и их производных, широко используемых для получения различных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений. Особо отмечена полифункциональность оксимов и показана их уникальность как реагентов для направленного органического синтеза в присутствии оснований.

Библиография — 332 ссылки.

Оглавление

I. Введение	884
II. Кислотность оксимов	885
III. N- и O-Нуклеофильность оксимного фрагмента	888
IV. Нуклеофильная атака по связи C=N оксимов	896
V. Дегидратация	904
VI. Перегруппировка Бекмана	906
VII. Реакции оксимов с участием заместителей	907
VIII. Заключение	907

I. Введение

Оксимы нашли применение в органическом синтезе уже в XIX веке,¹ а как аналитические реагенты — в начале XX в.^{2,3} В настоящее время по разнообразию реакций и широте использования в синтетической химии оксимы превосходят карбонильные соединения и спирты. Оксимную функцию достаточно просто ввести в молекулу органического соединения — это может быть оксимирование карбонильной группы гидроксиламином, нитрозирование углеводов, восстановление нитросоединений, окисление аминов, окислительный аммонолиз и др. В то же время она легко превращается в такие важные функциональные группы, как

карбонильная, amino-, нитро- и циано-, а также может служить удобной защитной группой.

Оксимный фрагмент — фармакофорная группировка, и соединения его проявляют разнообразную биологическую активность.^{4–11} Например, оксимы фуранового и тиофенового рядов и их эфиры обладают сосудорасширяющим, антиспазматическим, седативным, антидепрессантным, транквилизирующим, антиконвульсантным, анальгетическим, противовоспалительным, цитотоксическим, противоопухолевым, противовирусным и бактерицидным эффектами.⁴ Такие производные рекомендованы также в качестве инсектицидов, фунгицидов, пестицидов, гербицидов, протозооцидов и регуляторов роста растений.⁴ Широкий спектр биологического действия обнаружен у оксимов пиридинового,⁵ индольного, изатинного,⁶ пиррольного⁷ и хинолинового рядов.¹¹ Оксимы α,β -ненасыщенных кетонов известны как инсектициды,⁸ сосудорасширяющие⁹ и антимикробные¹⁰ средства.

В опубликованной недавно серии обстоятельных обзоров^{4–7,11}, посвященных химии и биологической активности оксимов гетероциклических кетонов, обобщены новейшие достижения исследований в этой области. В них содержатся сведения как по развитию наиболее типичных, классических реакций оксимов, так и по открытию и разработке новых или специфических превращений, характерных для конкретного класса соединений. В настоящей работе не обсуждаются статьи, процитированные в этой серии, но ее нельзя рассматривать и как исчерпывающее дополнение. Целью нашего обзора являются обобщение (на типичных примерах) и систематизация современных данных о наиболее характерных химических превращениях оксимов, основанные на

А.И.Михалева. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ИриХ СО РАН. Телефон: (3952)42–2409, e-mail: mikh@iriokh.irk.ru

Область научных интересов: химия ацетилена, оксимов, O-винил-оксимов, пирролов, N-винилпирролов.

А.Б.Зайцев. Кандидат химических наук, исследователь кафедры органической химии Стокгольмского университета. E-mail: zaitsev@organ.su.se

Область научных интересов: химия оксимов, O-винилоксимов, пирролов, N-винилпирролов; металлокомплексный катализ в органической химии.

Б.А.Трофимов. Академик, директор ИриХ СО РАН.

Телефон: (3952)42–4411, e-mail: boris_trofimov@iriokh.irk.ru

Область научных интересов: химия ацетилена и непредельных гетероатомных соединений.

Дата поступления 13 июля 2005 г.

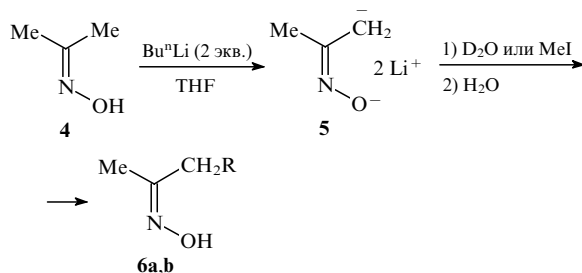
2. СН-Кислотность

а. α -СН-Кислотность (реакции карбанионов оксимов)

Упомянутые выше α -кетоальдоксими **3** проявляют довольно высокую СН-кислотность: $pK_{a2} = 12.23$ (для соединения **3c**), 11.10 (**3d**), 10.55 (**3e**).²² В общем случае электроноакцепторный характер фрагмента $C=N-OH$ увеличивает подвижность атомов водорода в α -положении, что позволяет получать соответствующие С-анионы оксимов (или их эфиров) под действием металлоорганических соединений.^{30–32} Эта реакция широко используется в органическом синтезе для образования новых С–С-связей.

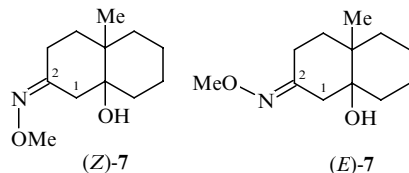
При генерировании С-анионов часто возникает проблема низкой растворимости диметаллированных оксимов, которую можно решить различными путями. Так, авторы работы³³ в качестве источника карбанионов в альдольной конденсации предложили использовать литированные *O*-тетрагидропиранилоксимы, для получения которых достаточно одного эквивалента диизопропиламида лития (LDA). В статье³⁴ в реакцию 1,4-присоединения к циклогексенону были введены купраты эфиров оксимов. Эти реагенты синтезируют действием диизопропиламида калия на соответствующие эфиры оксимов с последующей обработкой комплексом $Cu_2Br_2 \cdot Me_2S$. Данный подход позволяет увеличить эффективность генерирования оксимных карбанионов по сравнению с LDA.

В работах^{35–38} была изучена стереохимия металлирования оксимов. Так, ацетоноксим (**4**) под действием двух эквивалентов бутиллития образует исключительно *син*-дианион **5**, метилирование и дейтерирование которого приводят к продуктам **6a,b** соответственно.³⁵



$R = Me$ (**a**, 73%), D (**b**, 100%).

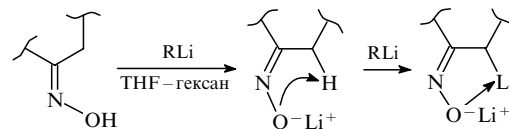
Z-Изомер *O*-метилоксида третичного спирта **7** легче подвергается дегидратации под действием $NaOH$, чем *E*-изомер.³⁶ Это объясняется большей скоростью образования аниона из соединения (*Z*)-**7** при отщеплении протона из положения 1, при этом соотношение *син*–*анти*-анионов в продукте депротонирования составляет 95 : 5.



Предположение о большей подвижности атомов водорода в *син*-положении по сравнению с *анти*-положением подтверждено также при изучении дейтерирования (D_2O , $-60^\circ C$) продукта металлирования *O*-метилдипропилоксида литийизопропилциклогексиламидом в эфире.³⁶

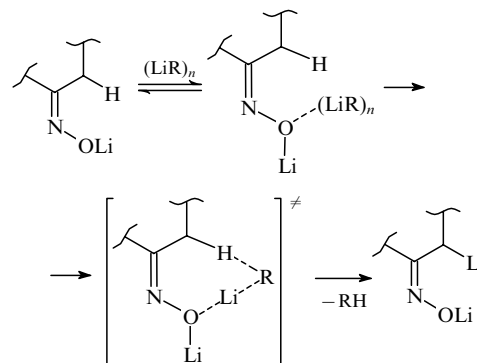
Дианионы кетоксимов с катионами лития могут существовать в свободном виде при $20^\circ C$ несколько часов, причем равновесие между *син*- и *анти*-формами и изомериза-

ция дианионов не наблюдаются даже при температурах выше комнатной.³⁸ Это связывают с повышенной стабильностью *син*-дианионов вследствие формирования хелатных структур со щелочным металлом. Предполагается, что образование дилитиевых производных происходит ступенчато: литиевая соль превращается в растворимое дилитиевое производное под действием второго эквивалента бутиллития.



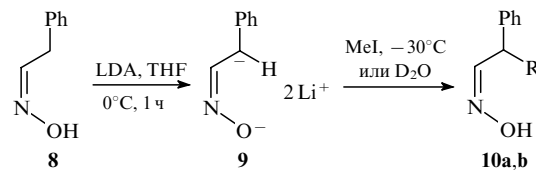
$R = Bu^n, Bu^s$.

Однако систематические исследования металлированных соединений, содержащих способные к комплексообразованию с литием гетероатомы, позволили предложить иной механизм селективного *син*-литирования.³⁹ Литийорганическое соединение предварительно координируется атомом кислорода оксимной функции, а затем происходит перенос лития к α -углеродному атому. Таким образом, селективное *син*-металлирование является следствием совокупного влияния кинетического и термодинамического факторов.



Стабилизацию *син*-анионов оксимов авторы работы³⁵ объясняют также их частично ароматическим характером. Они полагают, что в системе, состоящей из шести π -электронов, возникает аттрактивное взаимодействие между α -карбанионным центром и атомом кислорода, стабилизирующее именно *син*-форму.

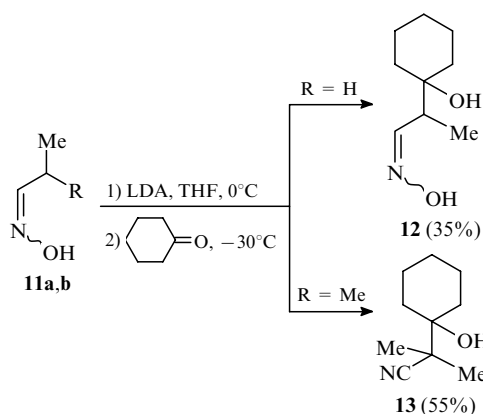
При генерировании *син*-дианиона альдоксима **8** в качестве основания использовали LDA.³⁹



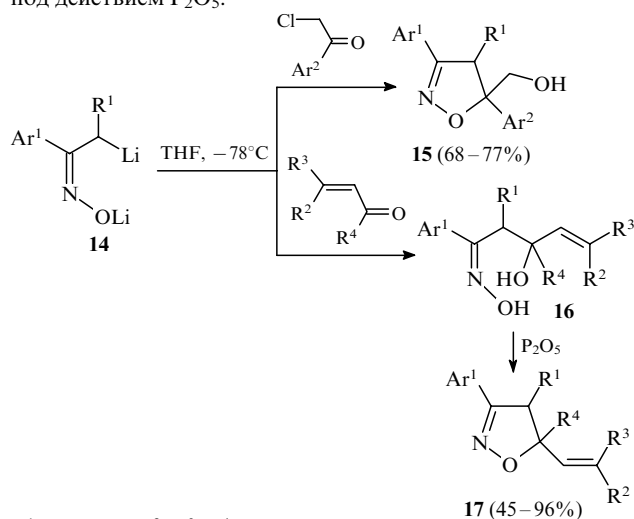
$R = Me$ (**a**, 86%), D (**b**, 100%).

При *Z*-конфигурации исходного оксима, изомеризационно стабильной в мягких условиях литирования, легче образуется *син*-дианион **9**. Об этом свидетельствуют высокие выходы продуктов метилирования (**10a**) и дейтерирования (**10b**).³⁹

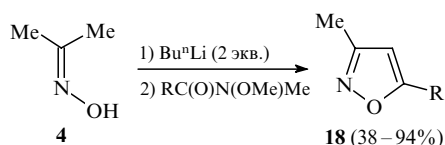
Карбанион пропиональдоксима (**11a**) был использован в качестве метиленовой компоненты для конденсации с циклогексаном, в результате которой образуется альдоль **12**. Однако в случае изобутиральдоксима (**11b**) совокупность процессов конденсации и дегидратации оксимной функции приводит к нитрилу **13**.³⁹



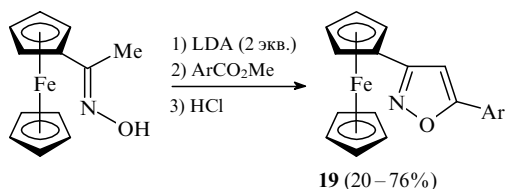
C-Анионы оксимов могут вступать в реакции с различными электрофилами, в том числе с карбонильными соединениями. Аддукты таких взаимодействий — спирты — в результате внутримолекулярной дегидратации гетероциклизуются в производные изоксазола. Так, дилитиевые производные алкиларилкетоксимов **14** при взаимодействии с α -хлорацетофенонами в очень мягких условиях образуют изоксазолины **15**. Однако в реакции с α,β -ненасыщенными альдегидами и кетонами получают ациклические 1,2-аддукты **16**. Последние циклизируются в 5-винилизоксазолины **17** под действием P_2O_5 .⁴⁰



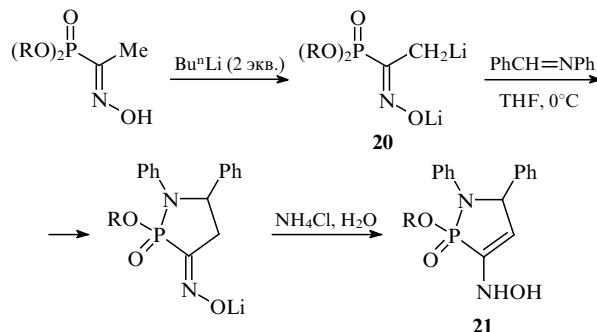
Большой ряд 5-алкил-3-метилизоксазолов **18** получен из дилитиевого производного ацетоноксида (**4**) и *N*-метил-*N*-метоксиамидов карбоновых кислот (амидов Вейнфеба).⁴¹



Взаимодействие дилитирированного оксима ацетилферроцена с метиловыми эфирами бензойных кислот приводит к (5-арилизоксазол-3-ил)ферроценам **19**.⁴²



Известен пример использования основания Шиффа в качестве электрофильного агента в реакции с дианионами оксимов. Так, из производных α -кетопосфонов **20** и бензилиденанилина синтезированы 2-алкокси-3-гидроксиламино-2-оксо-1,5-дифенил-1,2-азафосфол-3-ены **21** (выходы 10–30%).⁴³

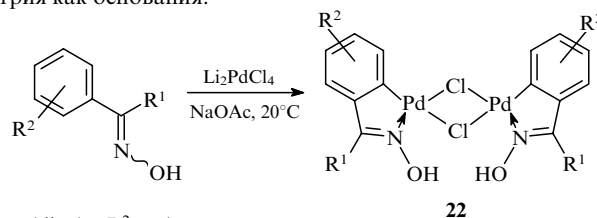


Сведения об 1,4-дианионах оксимов и их циклизациях можно найти также в работах^{44–46}.

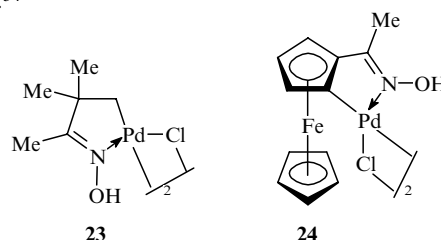
6. β -СН-Кислотность (циклопалладирование)

Моно- или диоксиды, способные к хелатированию, являются хорошими лигандами для комплексов с катионами переходных металлов. На этом свойстве основано широкое применение оксимов в качестве аналитических реагентов на различные металлы: никель, медь, кобальт, железо, палладий, платину, марганец, родий, рений, молибден и др.⁴⁷ В отличие от «жесткого» катиона лития, катионы переходных металлов координируются преимущественно атомом азота оксимной группы. Вероятнее всего, такое взаимодействие является следствием допирования электронов с занятых d-орбиталей металла на низшие вакантные молекулярные орбитали (НВМО) связи C=N, что приводит к π -связыванию и дополнительной стабилизации комплекса в целом.

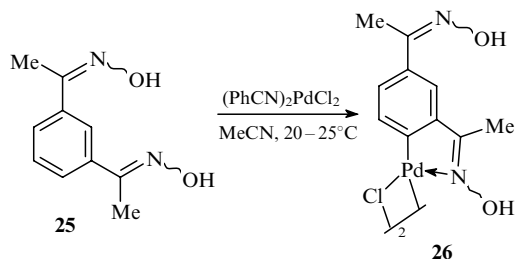
Координация атома палладия с оксимным атомом азота способствует активации связи C–H при β -атоме углерода. Так, циклопалладирование оксимов ароматических кетонов в присутствии оснований приводит к образованию бис(палладазольной) системы **22**, удивительно устойчивой на воздухе и в водной среде.^{48–54} Процесс обычно осуществляют при комнатной температуре действием тетрахлорпалладата лития (Li_2PdCl_4) на оксим в метаноле в присутствии ацетата натрия как основания.



По аналогичной методике из оксимов пинаколиина и ацетилферроцена получены палладиевые комплексы **23** и **24**.⁵⁴



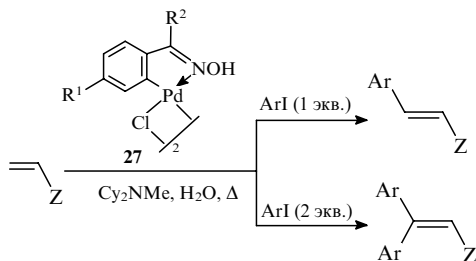
Следует отметить, что при взаимодействии диоксима 1,3-диацетилбензола (**25**) с бис(бензонитрил)дихлоридом палладия(II) в ацетонитриле в отсутствие основания происходит циклопалладирование с участием только одной оксимной группы, приводящее к димерному комплексу **26**.⁵⁴



В отличие от реакций литирования, при циклопалладировании СН-кислотность *син*- α -метильных (или метиленовых) групп не проявляется.

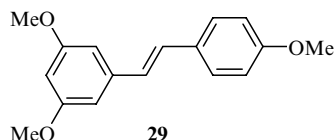
Комплексы типа **22** в настоящее время интенсивно изучаются как катализаторы различных процессов кросс-сочетания⁵⁵ (в том числе реакций Хека,^{56,57} Сузуки,^{58–60} Стиле,⁵⁶ Ульмана,⁵⁸ Соногаширы^{61,62} и Гляйзера⁶²). Они эффективны как в органических,^{54,56,58,61,62} так и в водных^{57,59,60} средах. Палладиевые и рениевые комплексы оксимов используются также в качестве катализаторов аза-реакции Хека.⁶³ Кроме того, недавно в присутствии таких систем проведено ацилирование терминальных алкинов ацилхлоридами.⁶⁴

Под действием циклопалладированного оксима 4-гидроксиацетофенона (**27**) как катализатора осуществлено⁵⁷ контролируемое моно- и диарилрование α,β -ненасыщенных карбонильных соединений арилиодидами. Выходы продуктов реакций довольно высоки (до 98%).



$R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{Me}$ (**27**); $Z = \text{CO}_2\text{Bu}^t$, $\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$, CN , $\text{C}(\text{O})\text{Me}$;
 $\text{Ar} = \text{Ph}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

Палладациклы **27** и **28** ($R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) оказались эффективными катализаторами синтеза метилированного резвератрола (**29**) и его аналогов,⁶⁵ обладающих высокой противоопухолевой активностью.



Кросс-сочетание соответствующего стирола и *n*-иодметоксibenзола проводят в присутствии метилдихлосиланамина и тетрабутиламмонийбромид в водном диметиламин (или в воде) при 120°C на воздухе или в условиях микроволнового облучения. Реакция протекает с высокой региоселективностью: выходы стильбена **29** и его аналогов близки к количественным.

Таким образом, под действием сильных оснований в оксимах проявляется α -СН-кислотность, а в присутствии катионов палладия в арилкетоксидах — β -СН-кислотность арильного заместителя. Последнее обстоятельство привело к

разработке удобного метода синтеза *орто*-замещенных ароматических соединений на основе каталитических вариантов циклопалладирования.

III. N- и O-Нуклеофильность оксимного фрагмента

Нуклеофильность оксимов является их важнейшим химическим свойством, ярко проявляющимся в основных средах. Оксимный фрагмент содержит три нуклеофильных реакционных центра — атомы N, O и C. Нейтральная молекула обычно выступает в роли N-нуклеофила, анион (оксимат) — в роли сильного O-нуклеофила (вследствие α -эффекта^{12,13,66–68}). Нуклеофильность атома углерода определяется вкладом в равновесие нитрозотаутомера.

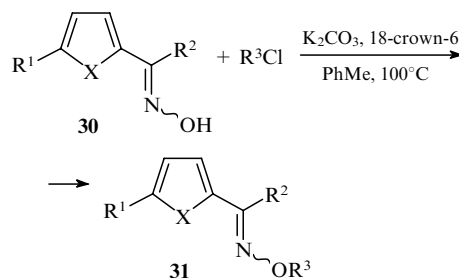
1. Реакции с электрофилами в присутствии оснований

На N–O-селективность взаимодействия оксимов с электрофилами влияют структурные особенности оксима, характер реагента и условия проведения реакции. Реализацию того или иного маршрута реакции, как правило, можно объяснить с позиций теории жестких и мягких кислот и оснований. Материал данного раздела сгруппирован по типам электрофильных реагентов. Рассмотрены реакции оксимов с алкилгалогенидами, оксираном, бифункциональными электрофилами, ацилирующими агентами, а также с элементоорганическими галогенидами, протекающие в разных условиях.

Замещение атома галогена оксимат-ионами для различных классов органических соединений изучено достаточно подробно. Не стремясь к исчерпывающему рассмотрению литературы по этому вопросу, мы приведем лишь наиболее типичные примеры таких реакций.

O-Алкил(арил)оксимины могут быть получены из соответствующих оксимов и галогенпроизводных в щелочной среде.^{69,70} При взаимодействии солей оксимов (оксиматов) с алкилгалогенидами часто происходит алкилирование не только по атому кислорода, но и по атому азота (проявление N-нуклеофильности). Направление реакции зависит от строения заместителей в реагентах и от полярности растворителя. Природа катиона щелочного металла и галогена (например, в бензилгалогенидах^{69,70}) мало влияет на соотношение продуктов замещения. Зависимость направления алкилирования от конфигурации оксимной функции изучена в работах^{71–74}. Показано,⁷¹ что в реакции (*E*)-бензальдоксима с алкилгалогенидами преимущественно образуются продукты O-алкилирования, а в случае *Z*-изомера — продукты N-алкилирования (нитроны).

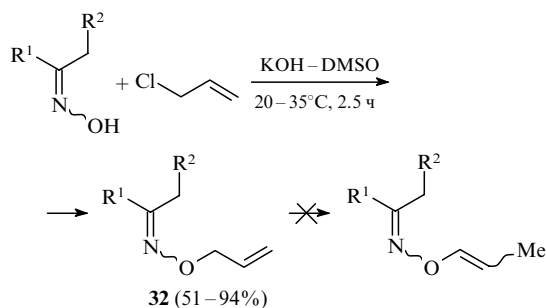
Региоселективность O-алкилирования оксимов может быть повышена при проведении реакций в двухфазной системе. В условиях межфазного катализа в присутствии K₂CO₃ фурил- и тиенилкетоксимины **30** алкилируются по атому кислорода, выходы продуктов **31** составляют 15–83%.⁷⁵



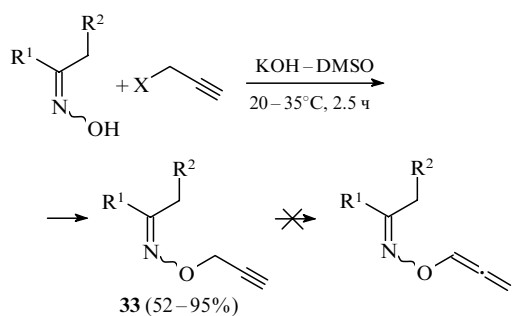
$\text{X} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Pr}^i$; $\text{R}^3 = \text{Bu}^n, (\text{CH}_2)_3\text{SiMe}$.

Из соответствующих галогенидов и оксимов в двухфазной системе (NaOH, Bu₄NBr) получены *O*-бутил-, *O*-аллил-, *O*-(2-хлорэтил)оксимы и *O,O'*-метилендиоксимы.⁷⁶ При алкилировании *E,E*-диоксимов 1,2-дикетонов, таких как диметилглиоксим, дихлорметаном в условиях межфазного катализа (K₂CO₃, 18-краун-6-эфир) образуются метилendiоксимы и 21-членные гетеромакроциклы, в которых оксимные фрагменты последовательно соединены метиленовыми мостиками.^{77, 78}

Оксимат-анионы, генерируемые в системе KOH–DMSO, легко замещают галоген в аллил- и пропаргилгалогенидах, образуя соответствующие *O*-аллил- (32) и *O*-пропаргилкетоксимы (33).⁷⁹



R¹ = Me, Prⁿ, Buⁿ, n-C₆H₁₃; R² = Me, Et, Prⁿ, Buⁿ, Ph, 4-MeC₆H₄, 2-тиенил; R¹–R² = (CH₂)₅.

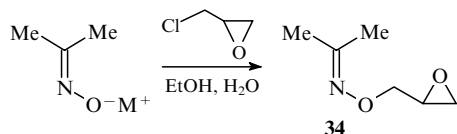


R¹ = Me, Prⁿ, Prⁱ, Buⁿ; R² = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ, Buⁱ, Ph, 4-ClC₆H₄, 2-тиенил, 2-фурил; R¹–R² = (CH₂)_n (n = 4–7, 11); X = Cl, Br.

Следует отметить, что ожидаемого перемещения кратной связи в сторону атома кислорода с образованием проп-1-ениловых и аллениловых эфиров оксимов не наблюдается (об основно-каталитических перегруппировках *O*-пропаргилкетоксимов в *N*-алкенилакриламидах см. далее, раздел IV.1). Фундаментальные причины инертности *O*-аллилоксимов в прототропной изомеризации проанализированы квантово-химическими методами в работе⁸⁰.

Ранее *O*-аллилкетоксимы были получены⁸¹ взаимодействием кетоксимов с аллилгалогенидами в присутствии гидроксидов щелочных металлов в полярных апротонных растворителях (*N*-метилпирролидоне, диметилацетамиде, ДМФА).

Конденсацией натриевых или калиевых солей ацетон-оксима (4) с эпихлоргидрином в водно-спиртовой среде синтезирован *O*-глицидилоксим 34.⁸²

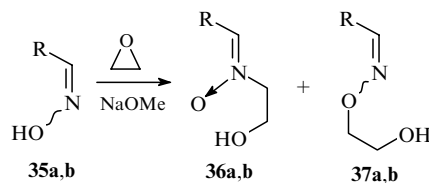


M = Na, K.

Циклизация γ-хлороксимов^{83, 84} и γ-сульфонилоксимов⁸⁵ в 1,2-оксазины в присутствии оснований происходит путем

внутримолекулярного нуклеофильного замещения с участием оксимат-анионов как *O*-центрированных нуклеофилов.

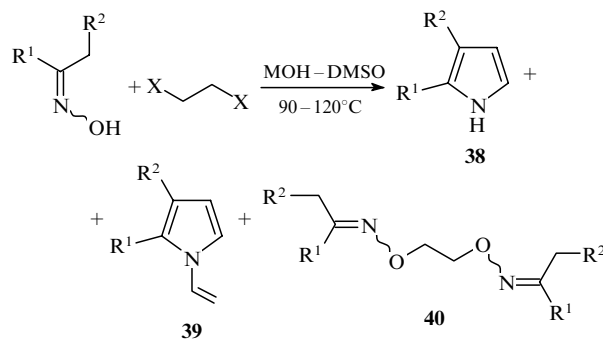
Как и в случае реакций с алкилгалогенидами, направление реакций оксимов с оксираном зависит в первую очередь от конфигурации оксимного фрагмента. Так, при алкилировании оксираном *E*-изомера бензальдоксима 35a соотношение продуктов *N*- (36a) и *O*-замещения (37a) составляет 1 : 5.^{72, 73} В случае *Z*-изомеров оксимов бензальдегида (35a) и фурфурила (35b) преимущественно образуются нитроны 36a,b (соотношения 36a : 37a = 6 : 5, 36b : 37b = 10 : 1).⁷⁴



R = Ph (a), 2-фурил (b).

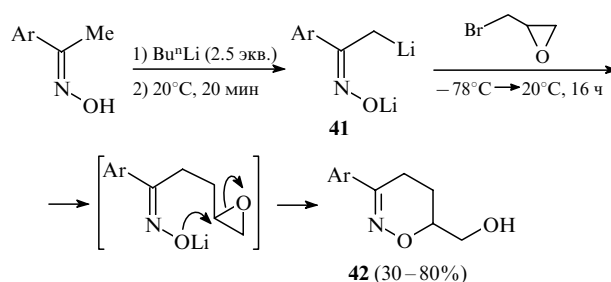
Алкилирование ацетон-оксима (4) оксираном приводит с количественным выходом к продукту *O*-алкилирования — 2-гидроксиэтиловому эфиру оксима ацетона,⁷² а *Z*-оксим 2-ацетилпиридина не алкилируется этим реагентом даже в очень жестких условиях.⁷⁴ *O*-2-Гидроксиалкилоксимы получают также взаимодействием оксимов с оксиранами в присутствии вторичных аминов.^{86, 87}

При одnoreакторном синтезе пирролов 38 и 39 по реакции Трофимова^{88–90} (см. далее раздел IV.2.6) из кетоксимов и дигалогенэтанов (синтетических эквивалентов ацетилена) в суперосновных средах в ряде случаев наблюдается замещение атома галогена оксимат-анионами. В результате этого процесса образуются побочные продукты — этиленгликолевые диэфиры кетоксимов 40 (*E,E*-, *E,Z*- и *Z,Z*-изомеры), содержание которых в смеси может достигать 47%.



R¹ = Me, Et, Prⁿ; R² = H, Me, Et, Prⁿ, Prⁱ; R¹–R² = (CH₂)₅; X = Cl, Br; M = Li, Na, K.

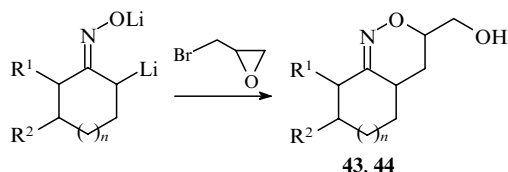
Реакция дилитированных оксимов 41 с эпибромгидрином региоселективно приводит к 6-гидроксиметил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинам 42.⁹¹



Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-нафтил, 2-нафтил.

В аналогичных условиях эпибромгидрин с дилитевыми производными оксимов циклоалканонов и тетралона обра-

зуют соответствующие бициклические 1,2-оксазины **43** и их конденсированные трициклические аналоги **44**.⁹¹

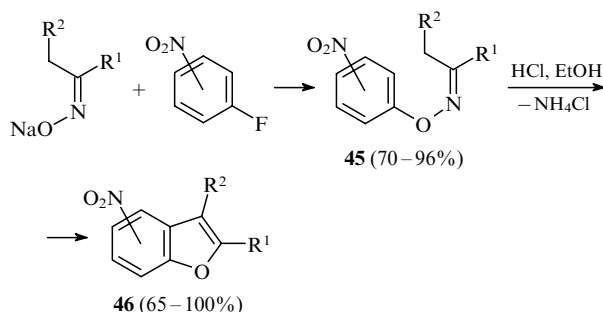


43: $R^1 = R^2 = H$; $n = 1$ (38%), 2 (51%), 3 (49%), 7 (52%);

44: R^1-R^2 — бензо, $n = 1$ (48%).

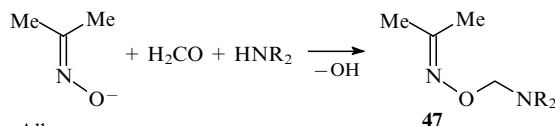
Следует отметить, что ацильная группа в *O*-ацилкетоксимах легко замещается на *O*-алкильную при обработке субстрата в межфазной системе алкилгалогенид–KOH–18-краун-6-эфир–бензол.⁹²

Описано⁹³ замещение атома фтора в ароматическом кольце под действием оксиматов натрия. Образующиеся *O*-арилоксимы **45** превращаются в бензофураны **46** при кипячении с HCl в абсолютном этаноле.



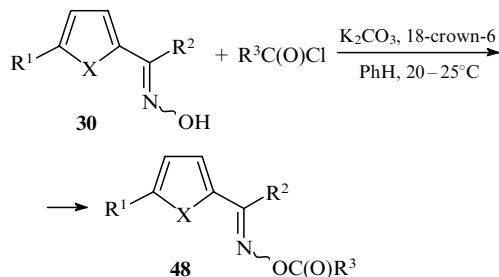
$R^1, R^2 = \text{Alk.}$

Конденсацией Манниха синтезированы⁹⁴ *O*-аминометилоксимы **47**.[†] Эти же продукты образуются при алкилировании оксимов аминометилгалогенидами.



$R = \text{Alk.}$

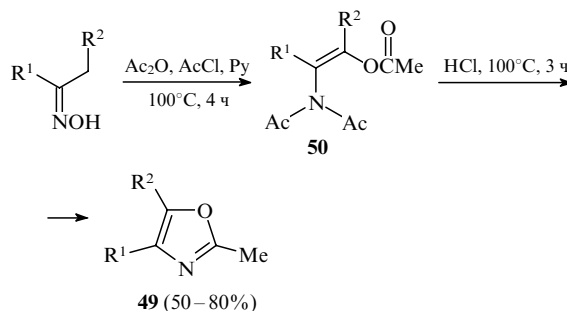
Ацилирование оксимов может быть осуществлено в различных условиях. Например, в бензоле в присутствии твердого K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира из 2-фурил- и 2-тиенилкетоксимов **30** образуются *O*-ацилированные производные **48**, при этом перегруппировки Бекмана не наблюдалось.⁹⁶



$X = O, S$; $R^1 = H, Br$; $R^2 = Me, Et, Pr^i$; $R^3 = Me, Et, Bu^i, Ph$.

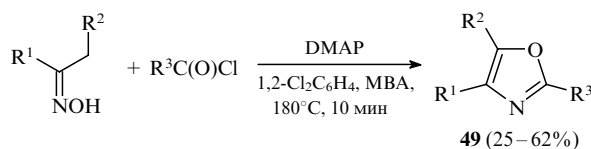
[†] Известно,⁹⁵ что реакция Манниха в ряду альдоксимов протекает по α -атому углерода.

Если в качестве ацилирующего агента использовать смесь Ac_2O и $AcCl$, то в присутствии пиридина кетоксимы могут превращаться в оксазолы **49**. Реакция протекает через β -ацетоксисенамиды **50**.⁹⁷



$R^1 = Me, Bn, Ph$; $R^2 = Me, Ph$; $R^1-R^2 = (CH_2)_4, (CH_2)_2CHMeCH_2$.

Недавно было показано,⁹⁸ что при микроволновой активации (МВА, 150 Вт) ацилирование кетоксимов хлорангидридами карбоновых кислот под действием органического основания также приводит к оксазолам **49**.



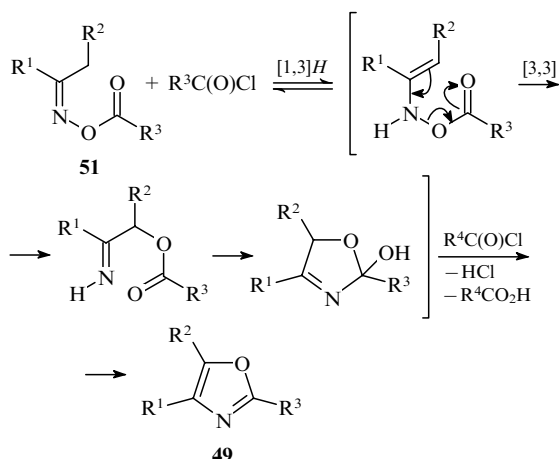
$R^1 = Me, Et, Pr^i, Ph, 4-BrC_6H_4$; $R^2 = Me, Ph$; $R^1-R^2 = (CH_2)_4$;

$R^3 = Bu^i, Ph, 4-MeOC_6H_4, 4-CF_3C_6H_4, BnOCH_2, PhCH=CH$;

DMAP — 4-диметиламинопиридин.

Этот процесс протекает и в отсутствие микроволнового облучения, однако выходы оксазолов значительно ниже: например, для оксазола **49** ($R^1 = Me, R^2 = Ph, R^3 = 4-CF_3C_6H_4$) выход составляет 43% вместо 62% при МВА.⁹⁸

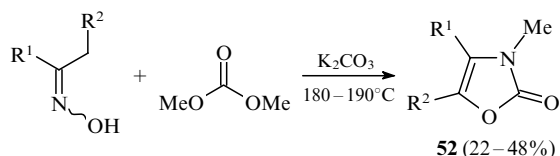
Механизм циклизации в работе⁹⁸ не обсуждается. Однако поскольку интермедиаты типа **50** не были зафиксированы, наиболее вероятным представляется промежуточное образование *O*-ацилкетоксимов **51**. Последовательные 1,3-прототропный сдвиг и [3,3]-сигматропная перегруппировка аналогичны механизму синтеза пирролов через *O*-винилоксимы по реакции Трофимова (см. раздел III.2.6).



$R^1-R^4 = \text{Alk.}$

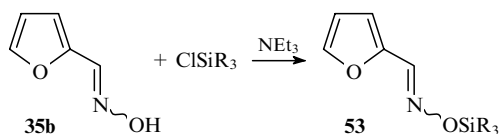
Реакция алифатических и ароматических кетоксимов, содержащих α -метиленовые группы, с диметилкарбонатом в присутствии K_2CO_3 приводит к 4,5-дизамещенным 3-метил-оксазолин-2-онам **52**.⁹⁹ Авторы считают, что реакция протекает через [3,3]-сигматропную перегруппировку, а роль

диметилкарбоната заключается в первоначальном N-метилировании оксимо.



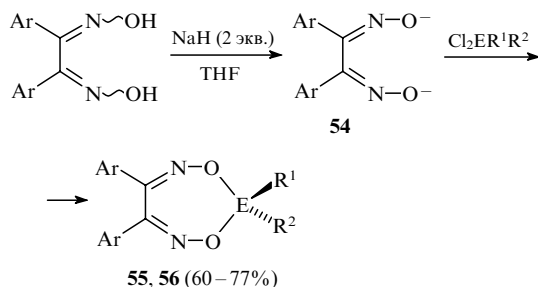
$R^1 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Ph}; R^2 = \text{Me, Et, Ph}; R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_n (n = 4, 5).$

В присутствии третичных аминов фурфуральдоксим (**35b**) реагирует с триалкилхлорсиланами, образуя *O*-силиловые эфиры **53**.¹⁰⁰ Это типичный пример нуклеофильного замещения при атоме кремния с участием оксимо как *O*-центрированных нуклеофилов.



$R = \text{Alk.}$

Недавно¹⁰¹ *O,O'*-центрированные дианионы вицинальных диоксимо **54** были использованы для синтеза семичленных кремний- (**55**) и оловосодержащих (**56**) гетероциклов. Реакция происходит путем нуклеофильного замещения атома хлора в соответствующих дихлоридах.

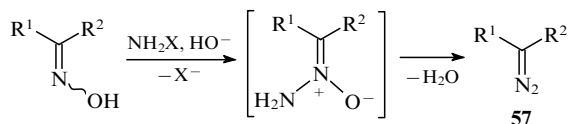


$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4 (\text{X} = \text{H, Me, Cl, MeO});$

$\text{E} = \text{Si} (\textbf{55}): R^1 = \text{Me, Bu}^n, \text{Ph}; R^2 = \text{Me, Bu}^n, \text{Ph, Cl};$

$\text{E} = \text{Sn} (\textbf{56}): R^1 = R^2 = \text{Me, Bu}^n, \text{Ph}.$

Уместно рассмотреть в этом разделе также превращение оксимо в диазоалканы **57** под действием N-электрофилов — хлорамина или гидроксиламинсульфоновой кислоты (реакция Форстера).^{102, 103} На первой стадии этой реакции оксимо выступают в качестве N-нуклеофилов.



$R^1, R^2 = \text{H, Alk, Ar}; \text{X} = \text{Cl, OSO}_3\text{H}.$

Этим способом были синтезированы различные диазосоединения,^{103–108} наиболее интересные из них (в том числе diazometан) представлены в табл. 2.

Таким образом, с помощью реакций замещения с участием оксимо в качестве *O*- и N-нуклеофилов можно получать разнообразные *O*-органилоксимы, нитроны и диазосоединения — ценные интермедиаты для органического синтеза. Селективность данных реакций регулируют варьированием заместителей в оксимах и электрофильных агентах, изменением конфигурации оксимной функции, а также подбором условий эксперимента.

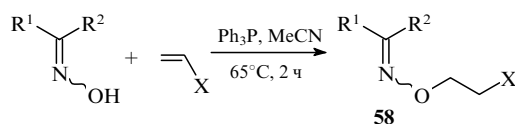
Таблица 2. Оксимо в реакции Форстера.¹⁰²

Оксим	Диазосоединение	Выход, %
Формальдоксим	$\text{H}_2\text{C}=\text{N}_2$	75
3-Гидроксииминокамфора		70
2-Гидроксиимино-1-тетралон		57
α -Гидроксииминопинон		85
2-Гидроксиимино-3,3-дифенил-1-инданон		65

2. Нуклеофильное присоединение оксимо к ненасыщенным системам

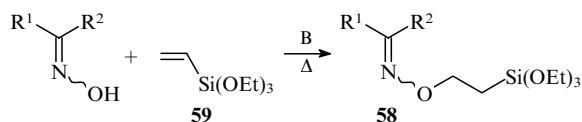
а. Реакции с алкенами

При катализе основаниями оксимо способны присоединяться к электронодефицитным алкенам. В качестве катализаторов обычно используют основания (гидроксиды^{109, 110} и алкоксиды¹¹¹ щелочных металлов, четвертичные аммониевые соли¹¹⁰). Однако наиболее гладко реакция протекает в присутствии трифенилфосфина:¹¹² в некоторых случаях аддукты **58** были получены с количественными выходами.



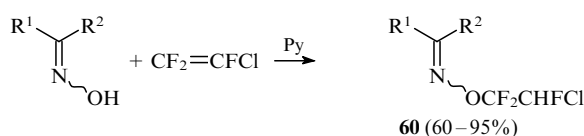
R^1	R^2	X	Выход, %
Bu ^t	H	SO ₂ Ph	89
Cy	H	SO ₂ Ph	88
Стирил	H	SO ₂ Ph	90
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	CO ₂ Et	85
3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	CO ₂ Et	80
	H	CN	80
	H	SO ₂ Ph	95
3-HSC ₆ H ₄	H	SO ₂ Ph	92
3-Py	H	SO ₂ Ph	88
Et	Me	SO ₂ Ph	84
Ph	Me	SO ₂ Ph	87
4-MeSO ₃ C ₆ H ₄	H	SO ₂ Ph	96
	Me	CO ₂ Et	30
	Me	SO ₂ Ph	84

Под действием щелочи оксимо присоединяются к алкокси(винил)силанам (например, к соединению **59**) с образованием соответствующих *O*-алкилированных производных **58** ($\text{X} = \text{Si}(\text{OEt})_3$).¹¹³



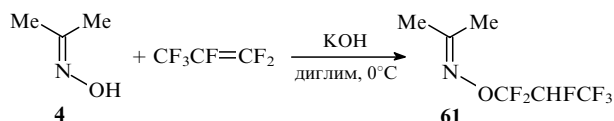
$\text{R}^1 = \text{Alk}; \text{R}^2 = \text{H, Alk}; \text{B} = \text{AlkONa, AlkSNa, NaNH}_2 \text{ и др.}$

При взаимодействии оксимов с полифторзамещенными олефинами в качестве катализаторов были использованы различные азотистые основания. Так, в присутствии пиридина из трифторхлорэтилена с хорошими выходами получены *O*-фторхлорэтилоксимы **60**.¹¹⁴

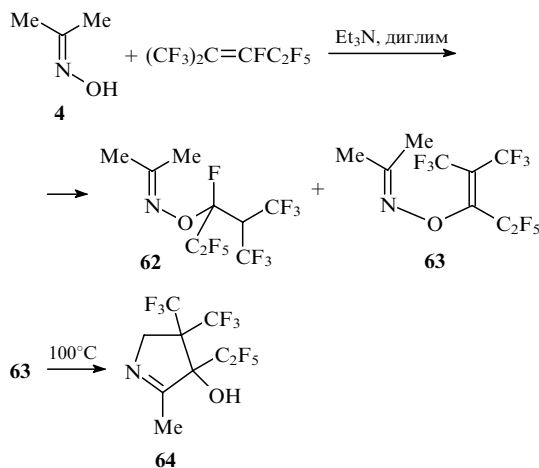


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk, Ar.}$

Ацетоноксим (**4**) реагирует с перфторпропиленом с образованием *O*-гексафторпропилацетоноксида (**61**).¹¹⁵

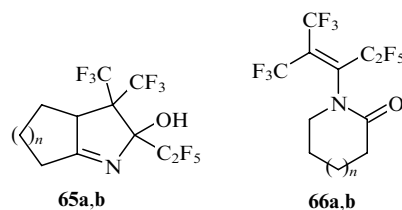


Однако реакция ацетоноксида (**4**) с перфтор-2-метилпент-2-еном (димером перфторпропилена) в присутствии триэтиламина протекает более сложно. Наряду с аддуктом **62** образуется продукт формального замещения одного из атомов фтора — соединение **63**, которое при нагревании перегруппировывается в 4-гидрокси-2-метил-5,5-бис(триформетил)-4-пентафторэтил-1-пирролин (**64**).¹¹⁵



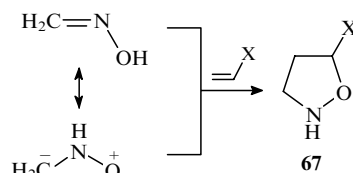
Следует отметить, что эта перегруппировка точно соответствует одной из доказанных стадий реакции Трофимова — [3,3]-сигматропному сдвигу в *O*-винилоксидах, приводящему к образованию гидрокси-пирролинов и далее пиролов.

Присоединение алкенов к оксима может происходить и в отсутствие оснований, при нагревании реагентов. Так, термолизом смеси перфтор-2-метилпент-2-ена и циклоалканоноксида были получены пирролины **65** и продукты перегруппировки Бекмана–Чепмена — *N*-перфторалкенил-лактамы **66**.¹¹⁶



$n = 1 \text{ (a)}, 2 \text{ (b)}.$

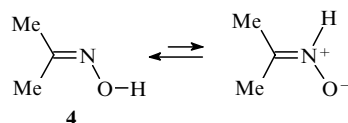
Согласно данным работы¹¹⁷, формальдоксим вступает в реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами, образуя 5-замещенные изоксазолидины **67**. Авторы объясняют такое направление реакции участием в циклизации бетаина — мезомерной формы формальдоксима, имеющей положительный заряд на атоме кислорода и отрицательный — на атоме углерода.



$\text{X} = \text{CN, CO}_2\text{Me}.$

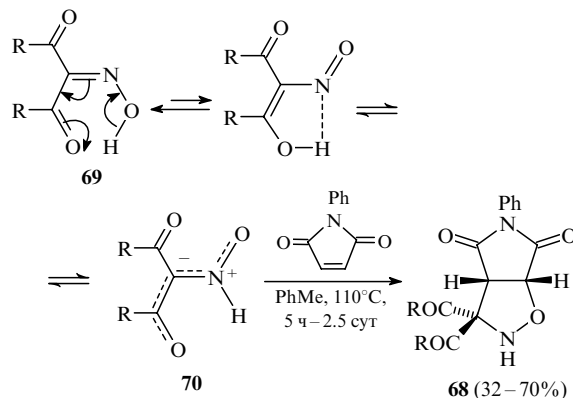
Это превращение представляет собой необычный пример [2+3]-циклоприсоединения нитронов с переменной полярности («umprölung»-процесс).

Известно,^{118–121} что оксимы могут термически изомеризоваться в нитроны посредством 1,2-прототропного сдвига.



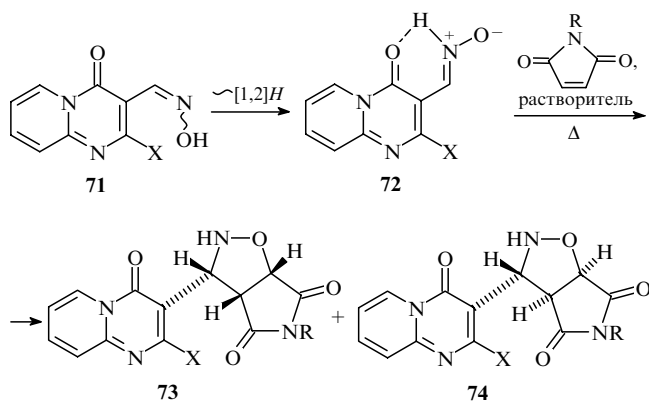
То, что оксимы реагируют с алкенами в форме NH-нитронов, подтверждает и синтез изоксазолидинов **67**. Механизм присоединения может быть межмолекулярным (как в приведенном выше примере) или внутримолекулярным.^{122–136}

Сведения о применении оксимов в NH-нитронной форме в реакциях межмолекулярного присоединения к дипольофилам до недавнего времени ограничивались единичными работами.^{117, 120} Так, в статье¹²⁰ сообщается об образовании циклоаддукта **68** при взаимодействии оксима **69** (вернее, его NH-нитронного таутомера **70**) с *N*-фенилмалеимидом.



$\text{R} = \text{OMe, OEt}; \text{R}-\text{R} = \text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2.$

Перспективность изучения изомеризации оксимов в NH-нитроны с целью генерирования и синтетического использования NH-1,3-диполей очевидна. Недавно появилось сообщение¹³⁷ об успешном присоединении оксимов 4-оксо-4H-пиродо[1,2-a]пиримидин-3-карбальдегидов **71** в нитронной форме **72** к активированной двойной связи N-замещенных малеимидов. Выходы диастереомерных изоксазолидинов **73** и **74** зависят от строения исходных реагентов и условий реакции и составляют 66–82%.



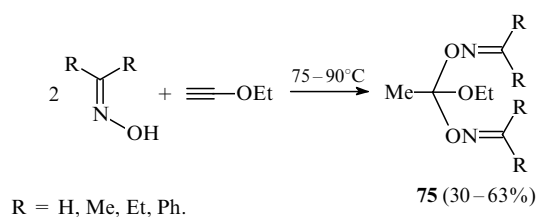
X — пирролидин-1-ил, морфолин-1-ил, NBn₂, OEt;
R = Me, Ph; растворитель — PhH, EtOH, MeCN.

Таким образом, нуклеофильное присоединение оксимов к электронодефицитным алкенам является альтернативой нуклеофильному замещению с участием оксимат-анионов в синтезе O-органоксимв. Эта реакция может протекать по синхронному механизму (как циклоприсоединение), что открывает простой путь к получению пирролинов и изоксазолидинов, содержащих реакционноспособные функциональные группы. Такие гидрированные азолы являются перспективными строительными блоками для органического синтеза. Следует подчеркнуть, что в последнем случае реакция протекает в отсутствие основания, т.е. оксими выступают в качестве неионизированных нуклеофильных реагентов.

6. Реакции с алкинами

Как и другие электрофильные реагенты, алкины могут атаковать молекулу оксима как по атому кислорода, так и по атому азота. Однако дальнейшая судьба интермедиатов более разнообразна и зависит от многих факторов. Реакции нуклеофильного присоединения производных ацетилена к оксимам обычно приводят к O-виниловым эфирам. Однако в литературе имеются и примеры гетероциклизации интермедиатов, образующихся в результате атаки алкина по N-нуклеофильному центру.

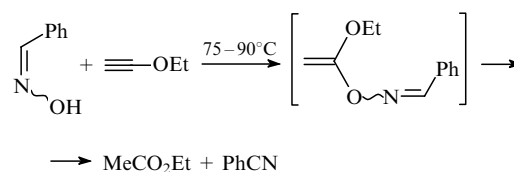
Взаимодействие оксимов с этоксиацетиленом при небольшом нагревании в отсутствие катализатора региоселективно приводит к продуктам бисприсоединения **75**.¹³⁸



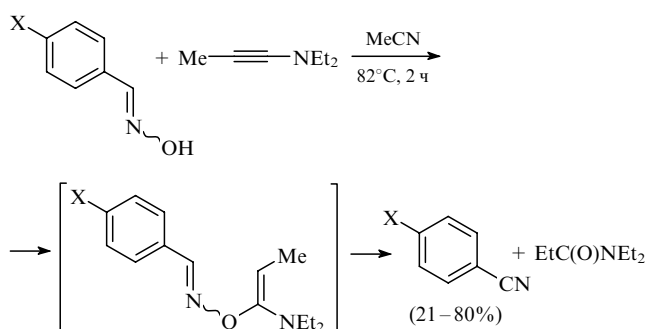
R = H, Me, Et, Ph.

Ароматические альдоксими (и *син*-, и *анти*-изомеры) в аналогичных условиях наряду с образованием продуктов присоединения иногда дают продукты дегидратации — нит-

рилы и этилацетат.¹³⁸ Например, *син*- и *анти*-бензальдоксими в реакции с этоксиацетиленом образуют бензонитрил. Такое направление процесса авторы работы¹³⁸ объясняют разложением промежуточных моноаддуктов, однако ни в одном случае выделить их не удалось.



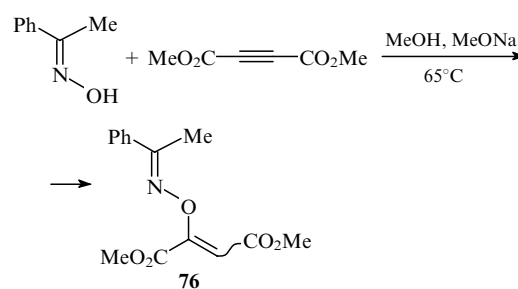
Замещенные бензонитрилы были также получены при взаимодействии бензальдоксимов с 1-(N,N-диэтиламино)-пропином.¹³⁹



X = H, Cl, NO₂, OMe.

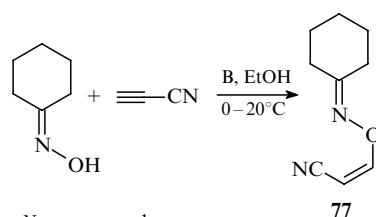
Выходы продуктов зависят от конфигурации исходного оксима. Низкий выход бензонитрила (X = H, 21%) в случае (*Z*)-бензальдоксима, вероятно, является следствием стерических препятствий.

Взаимодействие оксима ацетофенона с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии метилата натрия приводит к образованию O-аддукта **76** с количественным выходом.¹⁴⁰



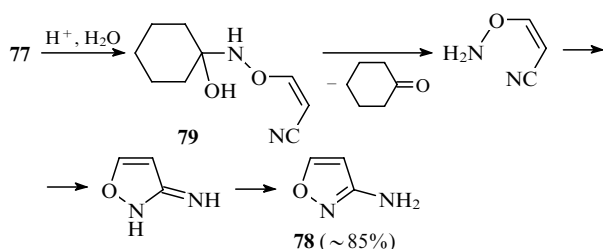
Соединение **76** выделено из реакционной смеси в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (соотношение 1 : 2, по данным спектроскопии ЯМР ¹H).

Цианоацетилен присоединяется к циклогексаноноксиму в смеси этанола и N-метилморфолина (объемное соотношение 5 : 2) при температуре 0–20°C. В результате образуется циклогексилдениминооксиакрилонитрил (**77**).¹⁴¹

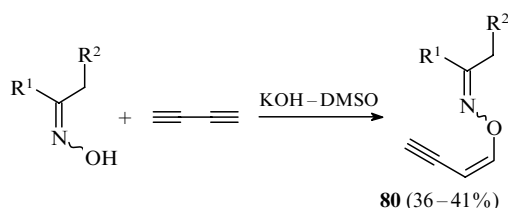


B — N-метилморфолин.

Полученное соединение **77** в условиях мягкого кислотного гидролиза превращается в 3-аминоизоксазол (**78**) с регенерацией кетона.¹⁴¹ Этот результат свидетельствует о высокой склонности таких *O*-винилоксимов к электрофильному присоединению воды по связи C=N с образованием интермедиатов **79**.

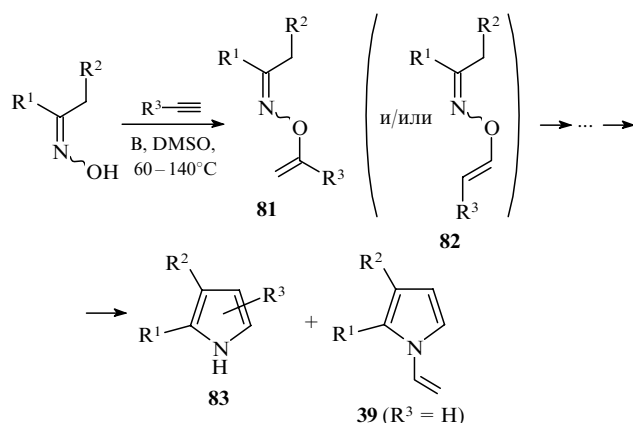


Оксимы реагируют с диацетиленом в ДМСО в присутствии каталитических количеств КОН при температуре не выше 60°C, приводя к (*Z*)-*O*-этинилвиниловым производным **80**.^{142, 143}



R¹, R² = Alk.

Если аддукты оксимов с активированными алкинами образуются даже в присутствии слабых оснований (например, катализируемое трифенилфосфином взаимодействие оксимов с этилпропиолатом¹⁴⁴), то винилирование оксимов ацетиленом реализуется только в суперосновных средах (например, в системе КОН–ДМСО), повышающих нуклеофильность оксимат-анионов. В таких условиях оксимы присоединяют ацетилен и его алкил- и арилпроизводные с образованием *O*-винилоксимов **81** или **82**. Этот процесс представляет собой первую стадию реакции Трофимова,^{88, 145–156} приводящей к пирролам **83** и *N*-винилпирролам **39** (последние образуются при избытке ацетилена).



R¹, R² = Alk, Ar, Het; R³ = H, Alk, Ar;

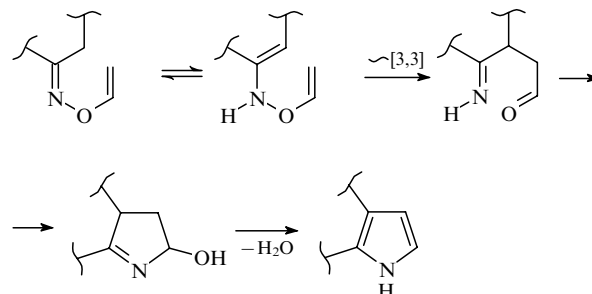
B — гидроксиды или алкоксиды щелочных металлов.

Выходы пирролов зависят от строения исходных кетоксимов и обычно составляют 50–70%, а в ряде случаев приближаются к количественным. Необходимым условием протекания реакции является наличие в кетоксиме метильной или метиленовой группы в α-положении к оксимной функции. Если в оксиме присутствуют обе группы, то в образовании пиррольного кольца, как правило, принимает участие метиленовая.^{88, 147, 149, 156–170}

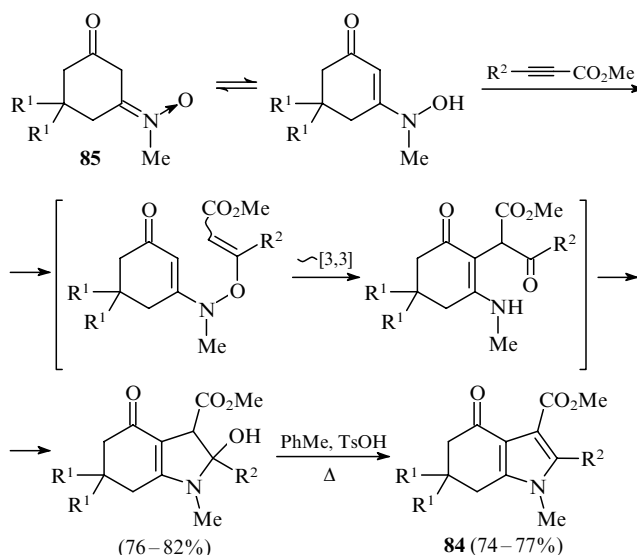
При отсутствии α-метиленовых групп в молекулах оксимов (например, в метил(гет)арил-, метил(изо- или *трет*-)-

алкил-, диарил-, арилгетарилкетоксимах) можно выделить промежуточные *O*-винилкетоксимы.^{88, 147, 149, 156–169, 171, 172} Из изопропил(гет)арилкетоксимов получают труднодоступные 3*H*-пирролы.¹⁷³

O-Винилоксимы **81** и **82** при нагревании в системе КОН–ДМСО^{88, 147, 149, 167} или в чистом ДМСО^{174, 175} легко перегруппировываются в пирролы.



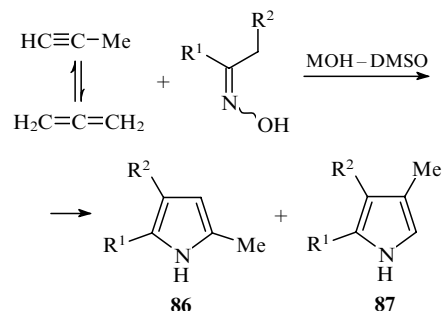
Недавно подобная цепь превращений была использована для синтеза 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндолов **84** из нитрона **85**.¹⁷⁶



R¹ = H, Me; R² = H, CO₂Me.

Следует отметить, что *O*-виниламидоксимы, полученные присоединением амидоксимов к ацетилену в суперосновных средах, не подвергаются [3,3]-сигматропной перегруппировке с последующим образованием ожидаемых имидазолов.¹⁷⁷

В работе¹⁷⁸ изучено взаимодействие кетоксимов с простейшим гомологом ацетилена — пропином, его изомером — алленом и их смесью в системе МОН–ДМСО. Во всех случаях (при атмосферном и повышенном давлении, при различных температурах и временах контакта реагентов) образуются 4- (**86**) и 5-метилпирролы **87**.

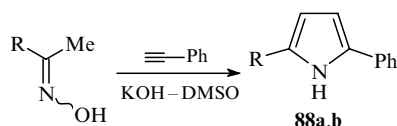


R¹ = Me, Prⁱ, Bu^t, Ph, 2-фурил, 2-тиенил; R² = H, Me;

R¹–R² = (CH₂)₄; M = K, Cs.

В этих условиях наблюдается легкая прототропная изомеризация пропина в аллен и наоборот. Результат реакции существенным образом зависит от строения кетоксима и определяется не только электронными, но и стерическими факторами. Так, при наличии более разветвленного заместителя у оксимной функции возрастает доля 4-метилзамещенного пиррола **87**. Данный способ синтеза пирролов с применением пропин-алленовой смеси, являющейся многотоннажным отходом пиролиза углеводородов в ацетилен, принципиально расширяет возможности реакции: впервые стали легкодоступными 4- и 5-метилпирролы с разнообразными заместителями в положениях 2 и 3.

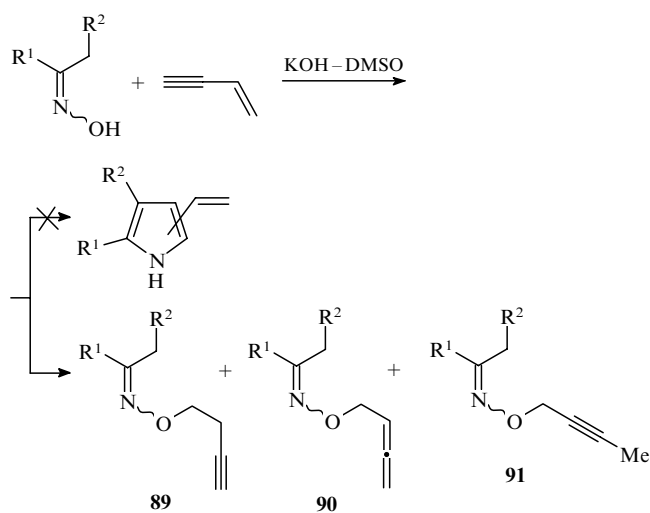
Взаимодействием оксимов ацетона и ацетофенона с фенилацетиленом в условиях реакции Трофимова синтезированы 2-фенилпирролы **88a,b**.¹⁷⁹



R = Me (a), Ph (b).

Таким образом, реакция кетоксимов с ацетиленом позволяет легко получать пирролы, содержащие алкильные, арильные и гетарильные заместители, а также различные аннелированные с пиррольным циклом системы. С помощью данной реакции становится доступным практически неограниченный ряд *N*-винилпирролов. Эти соединения, с одной стороны, содержат удобную защитную *N*-винильную группу, которая легко снимается,^{180, 181} а с другой — являются хорошими строительными блоками для синтеза производных пиррола и мономерами с широкими синтетическими возможностями.

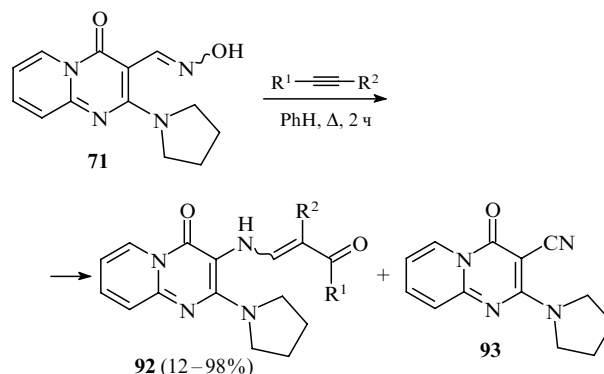
Как и в случае реакции с диацетиленом (см. выше), при взаимодействии кетоксимов с винилацетиленом в системах MOH–DMSO (M = K или Li) соответствующие пирролы не образуются. В этом случае были получены лишь смеси *O*-бутинил- и *O*-бутадиенилкетоксимов **89–91** (выход < 50%).¹⁸²



R¹ = Me, R² = H, R¹–R² = (CH₂)₄.

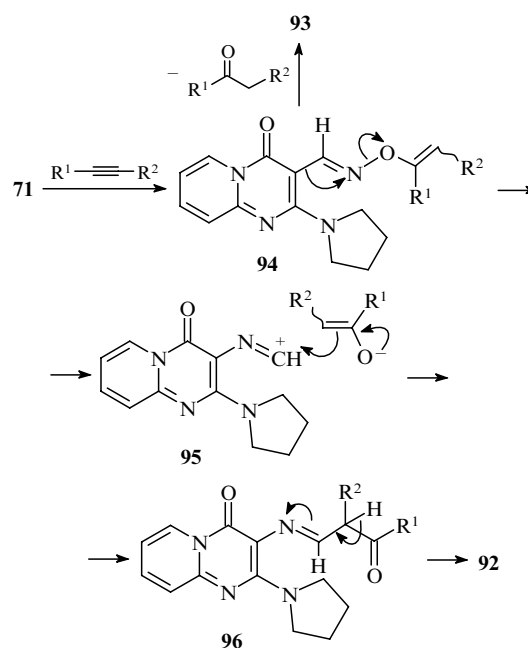
Недавно появились данные¹³⁷ о нуклеофильном присоединении гетероциклического оксима **71** к диметилацетилен-дикарбоксилату, дибензоилацетилену и метилпропиолату.

Реакция протекает при кипячении реагентов в бензоле в течение 2 ч. Вместо ожидаемых *O*- или *N*-аддуктов выделены енамины **92** и следовые количества нитрилов **93**.

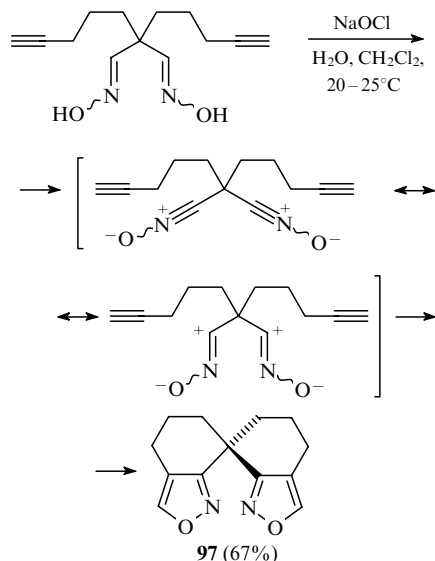


R¹ = R² = CO₂Me, C(O)Ph; R¹ = H, R² = CO₂Me.

Образование енаминов **92** авторы объясняют *O*-нуклеофильной атакой оксима **71** на тройную связь. Образующийся *O*-винилоксим **94** претерпевает распад по типу перегруппировки Бекмана на карбокатион **95** и енолят, взаимодействие которых приводит к имину **96**. В результате перегруппировки последнего получается енамин **92**, а нитрил **93** образуется в результате элиминирования кетона из *O*-винилоксима **94**.

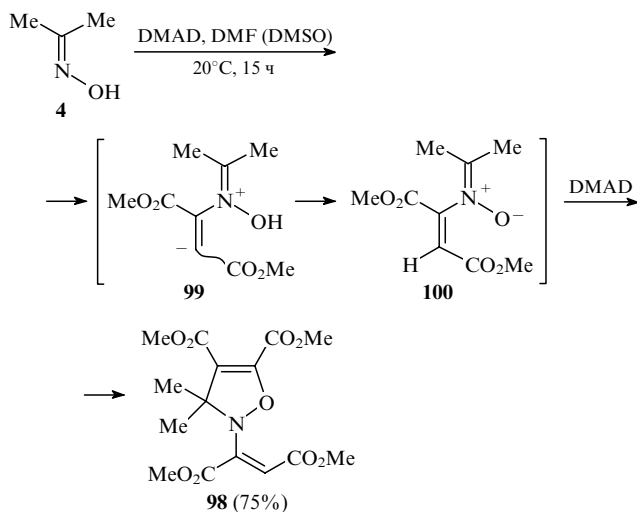


Описан¹⁸³ синтез первого спироциклического бис(изоксазола) **97**. Этот циклический бис(*O*-винилоксим) является C₂-симметричным хиральным лигандом для энантиоселективного катализа. Внутримолекулярная циклизация диацетиленового диальдоксима происходит под действием 5%-ного водного раствора NaOCl. Авторы считают, что в реакции образуется бис(нитрилоксид). Однако другой возможный механизм — первоначальная *O*-нуклеофильная атака оксимной функции на тройную связь с последующим окислением интермедиатов. Расщепление рацемата **97** на оптические изомеры осуществлено с использованием колоночной хроматографии на хиральной стационарной фазе.



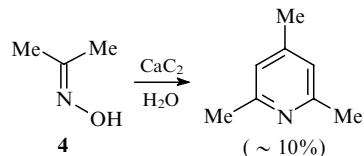
В заключение приведем несколько примеров реакций оксимов с производными ацетилена, которые включают электрофильную атаку по атому азота.

Так, ацетоноксим (**4**) присоединяется к метиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) с образованием циклического продукта — функционализированного 1,2-изоксазолина **98**.^{184–186}

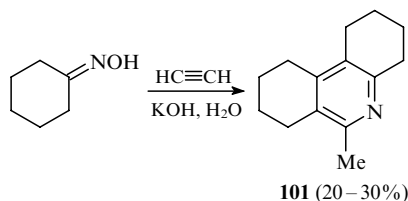


Авторы предполагают, что присоединение оксима по связи C≡C приводит к цвиттер-ионному интермедиату **99**, т.е. оксим выступает как незаряженный нуклеофил. В результате внутримолекулярного переноса протона в интермедиате **99** образуется нитрон **100**. Последний вступает в реакцию 1,3-диполярного присоединения со второй молекулой диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, давая изоксазолин **98** — аддукт состава 1 : 2.

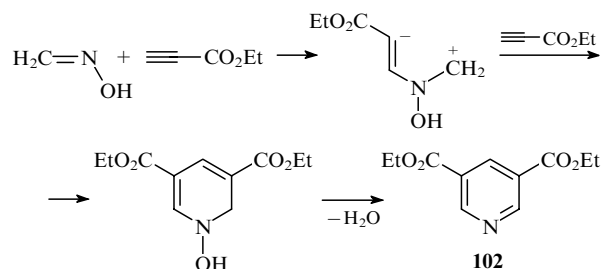
Следует отметить, что в ряде случаев данные по взаимодействию оксимов с ацетиленами противоречивы. Например, сообщение¹⁸⁷ о синтезе простейших *O*-винилоксимов винилированием оксимов с помощью карбида кальция в водной среде при 200–220°C было проверено авторами работы¹⁸⁸ и не подтвердилось. Вместо *O*-винилоксимов в этих условиях с низкими выходами были получены пиридины.^{88, 189}



Оксим циклогексанона с незамещенным ацетиленом в присутствии KOH образует⁸⁸ 6-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидрофенантридин (**101**) с выходом до 30%. Однако условия этой реакции авторами не были оптимизированы.



Взаимодействием формальдоксима с этилпропиолатом синтезирован 3,5-диэтоксикарбонилпиридин **102**.¹¹⁷ В данном случае гидроксильная группа оксима остается инертной по отношению к тройной связи и в качестве нуклеофильного центра выступает атом азота. Реакция протекает при кипячении реагентов в 50%-ном водном метаноле, промежуточный аддукт не выделяется.

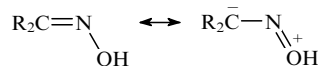


В литературе имеются также примеры взаимодействия α-хлор- (см.^{190, 191}) и α-амидоксимов (см.^{192, 193}) с ацетиленами. Поскольку эти соединения можно рассматривать как производные гидроксамовых кислот (хлорангидриды и амиды), реакции с их участием в данном обзоре не обсуждаются.

IV. Нуклеофильная атака по связи C=N оксимов

Под действием оснований оксимины не только депротонируются, усиливая свою нуклеофильность, но и сами (особенно сложные эфиры оксимов) подвергаются нуклеофильной атаке по атому азота. Таким образом, часто возникает конкуренция ролей оксима как нуклеофильного реагента и как объекта нуклеофильной атаки.

Наличие атома кислорода, обладающего отрицательным индуктивным и положительным мезомерным эффектами, рядом с двойной связью C=N уменьшает основность атома азота по сравнению с таковой в иминах и снижает положительный заряд на атоме углерода, делая последний менее восприимчивым к атаке нуклеофила. Например, большую устойчивость к гидролизу оксимов по сравнению с иминами объясняют¹⁹⁴ участием атома кислорода в делокализации заряда.



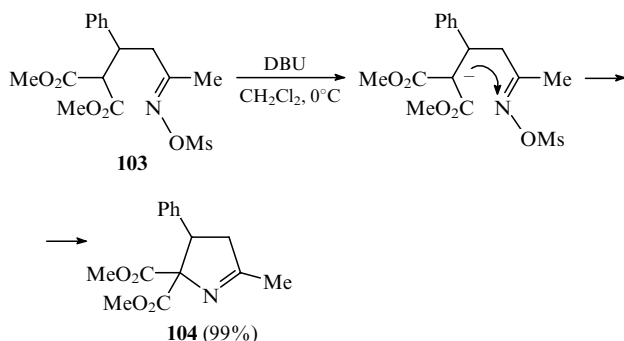
С другой стороны, электроотрицательный характер атома кислорода позволяет реализоваться процессу нуклеофильного замещения при атоме азота оксимной группы.

1. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение при атоме азота

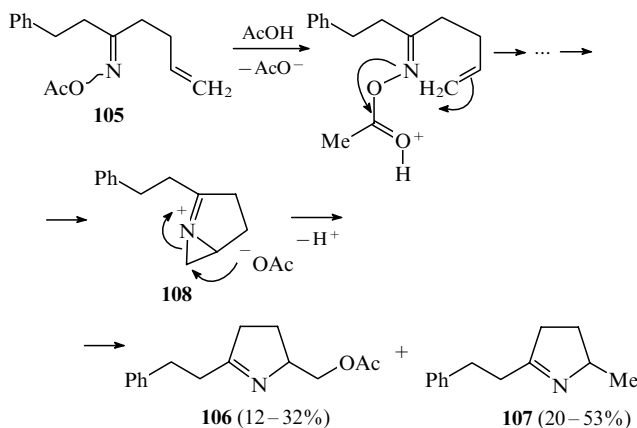
а. Гетероциклизация производных оксимов в азолы

При наличии нуклеофильного центра в боковой цепи и в случае активации связи N—O введением акцепторного заместителя к атому кислорода в оксime могут осуществляться внутримолекулярные реакции нуклеофильного замещения, приводящие к пятичленным азотсодержащим гетероциклам.[‡]

Так, *O*-метилоксим **103**, имеющий активированную метиловую группу в γ -положении по отношению к оксимной функции, под действием сильного органического основания — 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) — превращается в пирролин **104** с количественным выходом.^{196, 197}



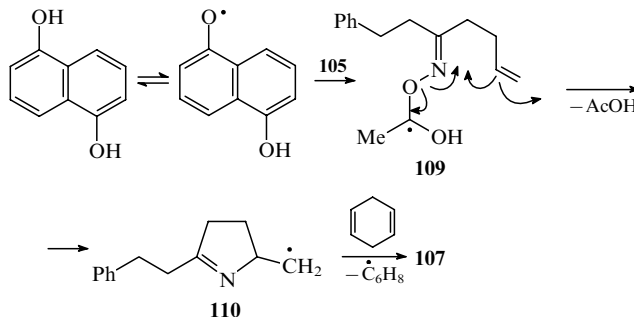
Нагревание *O*-ацетилоксима γ,δ -ненасыщенного кетона **105** (соотношение *Z*- и *E*-изомеров составляет ~1 : 1) в кислой среде в присутствии доноров водорода (AcOH, циклогекса-1,4-диен, диоксан, кипячение, 6 ч) приводит к смеси 2-ацетоксиметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррола **106** и 2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррола **107**, образующихся по разным механизмам.¹⁹⁸ По мнению авторов, реакция протекает через катионный интермедиат **108**.



Поскольку 2-метилпирролин **107** не может образоваться по механизму нуклеофильного замещения, авторы работы¹⁹⁸

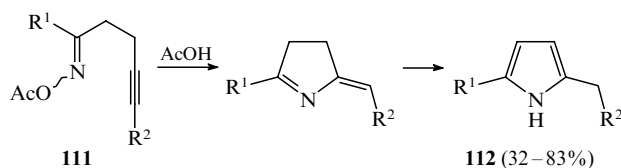
предположили существование дополнительного радикального маршрута циклизации.[§]

Возможный механизм был подтвержден экспериментами в толуоле-*d*₈ в присутствии таких ловушек свободных радикалов, как гидрохинон или нафталин-1,5-диол. Последовательность превращений с участием нафталин-1,5-диола представлена ниже:¹⁹⁸



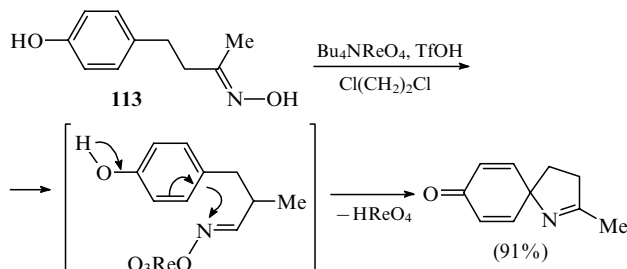
В результате переноса одного электрона от нафталин-1,5-диола к оксиму **105** образуется радикал **109**, который циклизуется в пирролиновый радикал **110**. Последний отрывает атом водорода от циклогекса-1,4-диена, превращаясь в пирролин **107**.

O-Ацетилоксимы **111**, содержащие алкильные заместители, в аналогичных условиях (AcOH, гидрохинон, циклогекса-1,4-диен, диоксан, кипячение, 6–24 ч) циклизуются в пирролы **112**.¹⁹⁸



R¹ = Me, Ph, (CH₂)₂Ph; R² = H, Ph, CO₂Et.

Направление гетероциклизации фенолов зависит от взаимного расположения гидроксильной группы и оксимного фрагмента боковой цепи. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение S_N2-типа при атоме азота наблюдается при взаимодействии кетоксима **113** с перренатом тетрабутиламмония в присутствии трифторметансульфокислоты (TfOH). В качестве нуклеофила в этом случае выступает фенольный заместитель.²⁰⁰

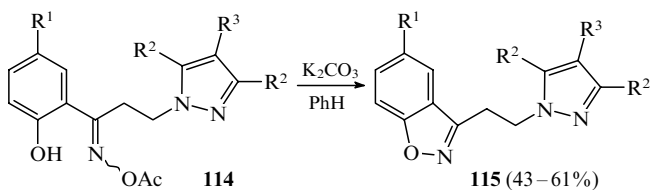


В работе²⁰¹ приведены примеры внутримолекулярной нуклеофильной атаки феноксид-иона по атому азота ацетилированного оксимного фрагмента. Так, обработка *O*-аце-

‡ Во время подготовки данной работы к печати появился обзор¹⁹⁵, посвященный использованию внутримолекулярного нуклеофильного замещения при атоме азота оксимной группы для синтеза различных азотистых гетероциклов, в котором частично представлен материал этого раздела.

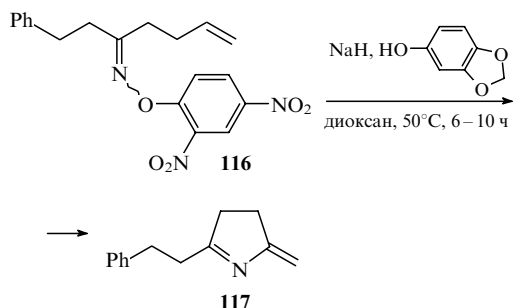
§ Поскольку гомолитические реакции оксимов не выделены в отдельный раздел, мы сочли нужным привести схему радикального механизма. Изучение синтеза пирролинов путем фотохимической циклизации *O*-ацетил- и *O*-метилоксимов γ,δ -ненасыщенных кетонов продолжено в недавно вышедшей работе¹⁹⁹.

тилоксимов **114** поташом в бензоле приводит к бенз-изоксазолам **115**.

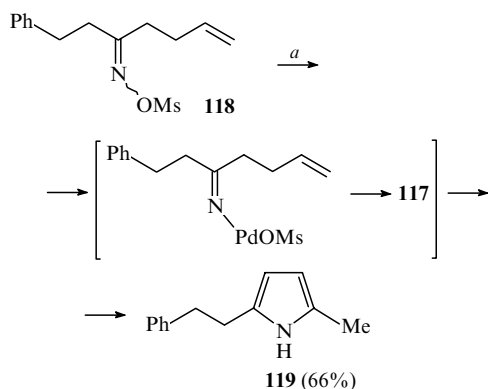


$R^1, R^2, R^3 = \text{H, Alk.}$

O-2,4-Динитрофенилоксимы γ,δ -ненасыщенных кетонов **116** при восстановлении в присутствии радикальной ловушки (3,4-метилendioксифенола) циклизуются в пирролины **117**.²⁰²

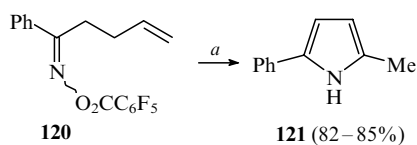


В результате внутримолекулярной аза-реакции Хека *O*-метилсульфонилоксим **118** превращается в пиррол **119**, при этом образуется 10% продуктов ожидаемой перегруппировки Бекмана (см. далее раздел VI).²⁰³



a — $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мол. %), $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (30 мол. %), Et_3N , DMF, 80°C , 0.5 ч.

При использовании в этой реакции *O*-ацилоксимов региоселективность процесса повышается. Так, независимо от конфигурации *O*-пентафторбензюилоксим **120** циклизуется в пиррол **121** при катализе $\text{Pd}(0)$. Высокий выход продукта авторы объясняют отсутствием побочной перегруппировки Бекмана.²⁰³



a — 1) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3–10 мол. %), Et_3N , DMF, 80°C , 1 ч;
2) Me_3SiCl , CH_2Cl_2 , 20°C , 0.5 ч.

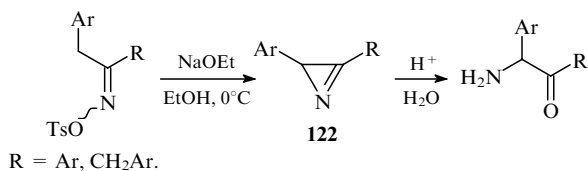
Эта разновидность аза-реакции Хека представляет собой простой подход к синтезу 2,5-дизамещенных пирролов при условии доступности оксимов типа **118** и **120**. В обзорах^{195, 204} приведено еще несколько примеров подобных циклизаций, а также обсуждены близкие по идеологии работы^{205–211},

касающиеся внутримолекулярного нуклеофильного замещения при атоме азота оксимной функции с участием ненасыщенных радикалов, например, под действием $\text{Ni}(0)$ ²¹⁰ и солей меди.^{211–217} Аналогичные реакции, приводящие к хиноксалинам и 2*H*-дигидропирролам, рассмотрены в статье²¹⁸.

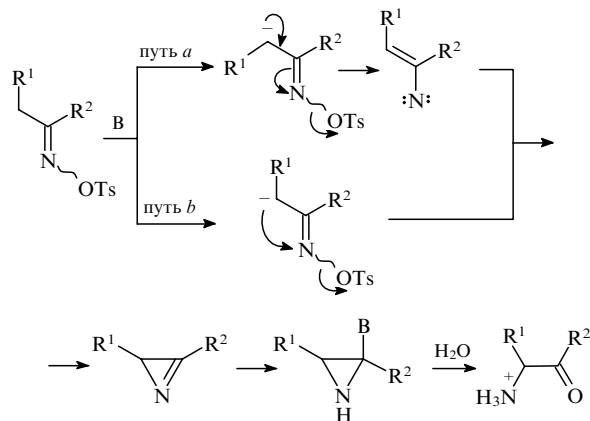
6. Перегруппировка Небера

При рассмотрении механизмов реакций Небера и Хоха – Кэмпбелла (см. раздел IV.1.в) в качестве ключевой стадии предполагают формирование промежуточных азиринов. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение групп при атоме азота оксима осуществляется карбанионом, генерируемым в результате отщепления α -протона под действием оснований. В связи с этим целесообразно обсудить данные реакции в разделе, посвященном нуклеофильной атаке по $\text{C}=\text{N}$ -связи.

Перегруппировка Небера^{84, 219–229} представляет собой превращение сульфонов кетоксимов в α -аминокетоны под действием оснований. В ряде случаев промежуточные азирины **122** были выделены из реакционной смеси.^{226–229}

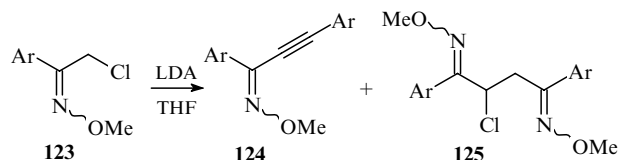


Было предложено^{227, 230} два возможных механизма перегруппировки: нитреновый (путь *a*) и анионный (путь *b*).



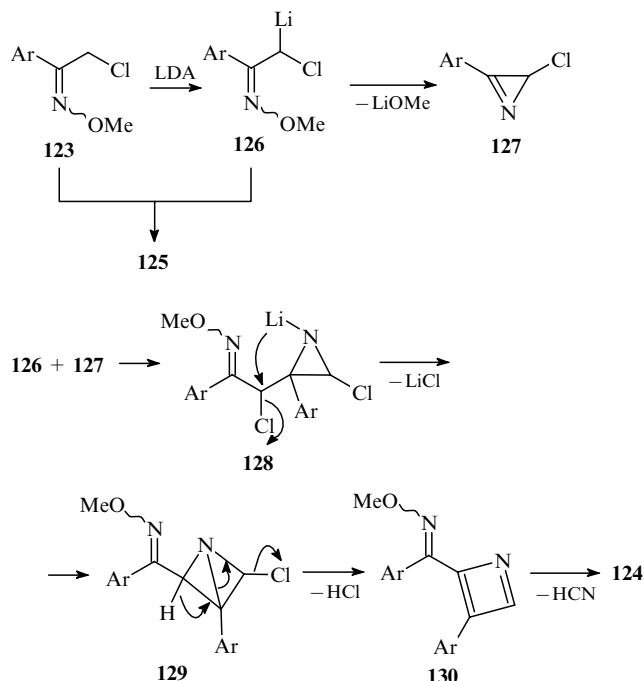
Изучению механизма перегруппировки Небера посвящены также работы^{231, 232}. При использовании хиральных четвертичных аммониевых солей в качестве катализаторов межфазного переноса получены оптически активные аминокетоны (*ee* достигает 70%).²³² Этот результат свидетельствует в пользу реализации анионного маршрута *b*, поскольку путь через нитрены должен приводить к потере стереохимической информации, передаваемой при депротонировании оксима под действием хирального основания.

Реакция *O*-метилоксимов замещенных α -хлорацетофенонов **123** с LDA приводит к *O*-метилоксимам 1,3-диарилпропин-1-онов **124** и бис(*O*-метилоксимам) 1,4-дикетонов **125** (в некоторых случаях, например при $\text{Ar} = \text{Ph}$, их выход достигает 38%).²³³



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил.}$

Бисоксимы **125** образуются при взаимодействии исходного субстрата и продукта его литиирования **126**, а алкинилоксимы **124** — путем нескольких перегруппировок, через хлоразирины **127**.



Авторы предполагают,²³³ что вначале из хлоразирина **127** и литиевого производного **126** получается азиридин **128**, а затем происходит двухстадийная фрагментация промежуточного 1-аза-2-хлорбицикло[1.1.0]бутана **129**. Его дегидрохлорирование с расщеплением цикла дает нестабильный азициклобутadiен **130**, распадающийся на алкинилоксим **124** и HCN. В отдельных экспериментах (например, при Ar = 4-ClC₆H₄) добавление к реакционной смеси MgBr₂ существенно повышает выход алкинилоксимов **124** (с 19 до 70%), а в лучших случаях выход достигает 81%.

Когда в реакцию одновременно вводят два разных α-хлороксима, один из которых имеет при атоме азота хорошую уходящую группу (TsO, EtCO₂), то происходит кросс-конденсация.²³³ В результате образуются алкинилоксимы **124**, содержащие разные заместители. Если молекула оксима не имеет объемной группы (например, *трет*-бутильной), реакция протекает стереоселективно.

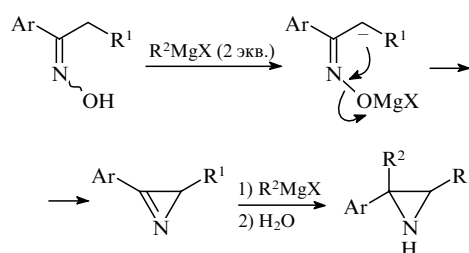
$R^1-CH=CH-Cl + R^2-CH=CH-OTs \xrightarrow[THF, -78^\circ C, 3\text{ ч}]{LDA (2.2\text{ экв.})} R^1-CH=CH-C\equiv C-R^2$			
R ¹	R ²	Выходы соединений 124 , %	Соотношение Z : E
Me	Ph	57	> 95 : 5
Bu ^t	Ph	63	62 : 38
cyclo-C ₃ H ₉	Ph	73	> 95 : 5
n-C ₈ H ₁₇	Ph	69	> 95 : 5
Ph	4-ClC ₆ H ₄	73	94 : 6
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	68	> 95 : 5
4-ClC ₆ H ₄	Ph	65	> 95 : 5

Перегруппировка Небера была использована для синтеза соединений, действующих на сердечно-сосудистую систему,^{234, 235} обладающих антипсихотической активностью²³⁶ и являющихся потенциальными антагонистами гистамина (H₂).²³⁷

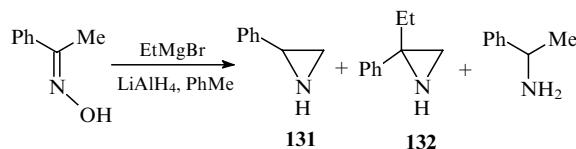
в. Реакция Хоха – Кэмпбелла

Независимо друг от друга Хох²³⁸ и Кэмпбелл^{239–242} обнаружили, что при обработке кетоксимонов реактивами Гриньяра образуются азиридины с выходами от низких до умеренных. Позднее эта реакция была использована для синтеза разнообразных соединений этого класса.^{101, 108, 243–248} В результате гидролиза азиридинового кольца раскрывается с образованием аминоспиртов.²³⁹

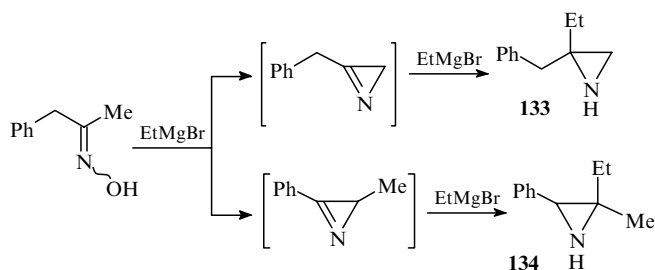
Формально реакция Хоха – Кэмпбелла близка к перегруппировке Небера, поскольку включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку карбанионным центром оксимного атома азота.²¹⁹



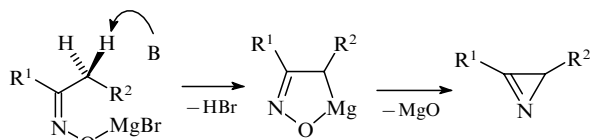
При взаимодействии ацетофеноноксима с EtMgBr в присутствии LiAlH₄ была выделена смесь азиридинов **131** и **132** и α-фенилэтиламина в соотношении 64 : 1 : 35. Образование азиридина **131** подтверждает, что интермедиатами данной реакции являются азирины.²⁴⁹



На примере бензилметилкетоксима было показано,²⁴⁴ что формирование азиридинового кольца протекает стереоспецифично в толуоле. В реакции преимущественно участвует заместитель, находящийся в *син*-положении по отношению к гидроксильной группе оксимного фрагмента, при этом образуется азиридин **133**. Однако в ТГФ получают оба возможных изомера — соединения **133** и **134**.



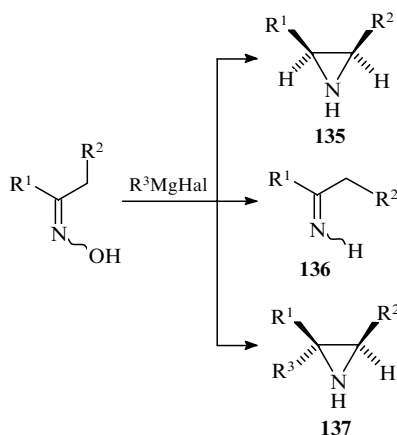
Авторы работы¹⁰¹ предполагают, что катионоидный атом Mg способствует более легкому отщеплению протона от *син*-метиленовой группы за счет внутримолекулярной стабилизации образующегося карбанионного центра.



B = AlkMgBr.

Преимущественное участие *син*-метиленовых групп в образовании азиридинов наблюдали также при взаимодействии *O*-алкилкетоксимов с реактивами Гриньяра.³⁶ Стереоселективность присоединения магнийорганического соединения к промежуточному азирину определяется стерическим влиянием заместителей в азириновом кольце.²⁴⁴

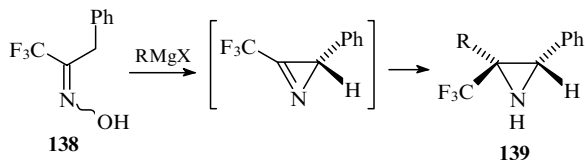
В работе²⁵⁰ взаимодействием ряда алифатических и ароматических кетоксимов с магнийорганическими производными были получены три типа соединений — азиридин **135**, кетимин **136** и продукт реакции Хоха – Кэмпбелла **137**.



R¹, R² = Alk, Ar; R³ = Buⁱ, Cy.

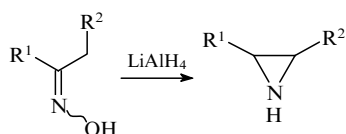
Результат реакции сильно зависит как от природы оксима, так и от применяемого реактива Гриньяра. Так, циклогексанооксим превращается исключительно в продукты реакции Хоха – Кэмпбелла **137** (R¹ – R² = (CH₂)₄), а бензофенооксим и оксим камфоры — только в кетимины **136**. Из всех использованных магнийорганических соединений лучшие результаты восстановительного формирования азиридина показал изобутилмагнийбромид, в то время как для фенетил- и 2,2-дифенилэтилмагнийбромидов этот маршрут не реализуется.

Взаимодействием трифторметилкетоксима **138** с реактивами Гриньяра синтезированы трифторметилазиридины **139**.^{251, 252}



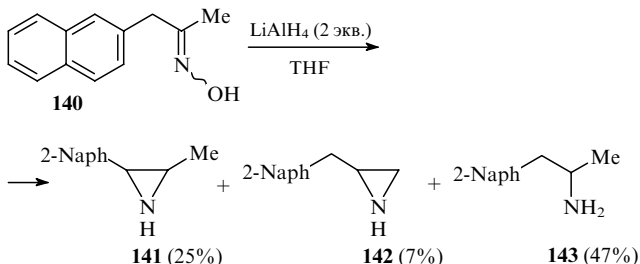
R = Alk, Alil.

Замещенные азиридины наряду с аминами образуются также при взаимодействии оксимов с алюмогидридом лития.^{253, 254} Очевидно, что такого рода превращение можно рассматривать как аналог реакции Хоха – Кэмпбелла.



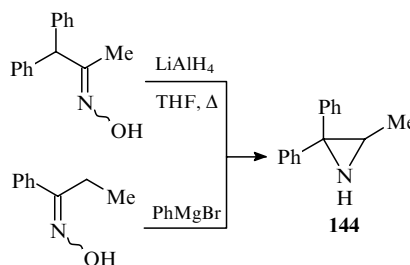
R¹, R² = H, Alk, Ar.

Кипячение смеси *син*- и *анти*-изомеров (соотношение 1 : 4) оксима β-нафтилпропан-2-она (**140**) с двумя эквивалентами LiAlH₄ в ТГФ приводит к *цис*-3-метил-2-(β-нафтил)азиридину **141**, 2-β-нафтилметилазиридину **142** и первичному амину **143**.²⁵⁴



Naph — нафтил.

При восстановлении оксима 1,1-дифенилпропан-2-она алюмогидридом лития в кипящем ТГФ образуется 3-метил-2,2-дифенилазиридин **144** (выход 41%).²⁵³ Строение последнего доказано также встречным синтезом по методу Кэмпбелла из фенилэтилкетоксима под действием PhMgBr.²⁴¹



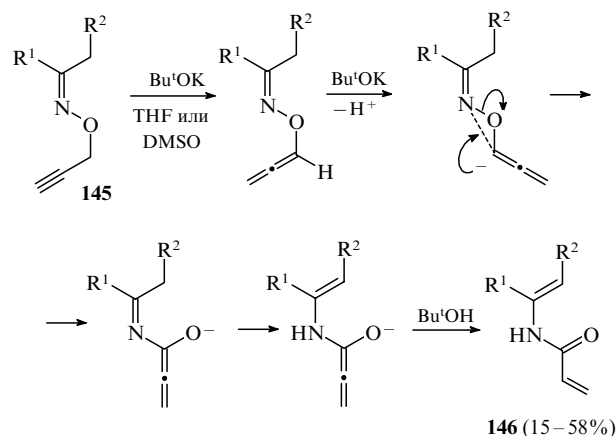
Авторы работы²⁵³ отмечают, что при восстановлении оксимов 1-алкил-1-фенилпропан-2-онов под действием LiAlH₄ в образовании азиридинового кольца принимает участие метильная группа. Так, из оксимов 1-метил-1-фенил- и 1-фенил-1-этилпропан-2-онов наряду с первичными аминами получены 2-(1-фенилэтил)- и 2-(1-фенилпропил)азиридины с выходами 38 и 31% соответственно. В аналогичных условиях альдоксимы также образуют азиридины с выходом до 34%, в то время как по реакции Небера из *O*-тозилальдоксимов азиридины получить не удастся.²¹⁹

Восстановление оксима ди(*n*-метилбензил)кетона и его ацилпроизводных с помощью LiAlH₄ в ТГФ проходит стереоспецифично с образованием *цис*-азиридинов (выходы > 80%).²⁵⁵ Большой селективностью обладает алюминат NaAlH₂(OC₂H₂OMe)₂: он восстанавливает кетоксимы и их сложные эфиры в замещенные азиридины с высокими выходами, а амины в этом случае образуются лишь в следовых количествах.²⁵⁵

Таким образом, превращение оксимов в азиридины под действием LiAlH₄ и родственных гидридов напоминают реакции с магнийорганическими соединениями: в обоих случаях промежуточными соединениями являются азирины, образующиеся в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки α-карбанионного центра по атому азота оксима.²⁵⁶

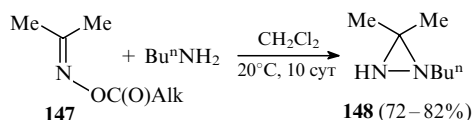
г. Другие реакции

В заключение раздела рассмотрим два примера нуклеофильной атаки по связи C=N. Так, предполагается, что ключевой стадией механизма перегруппировки *O*-пропаргилкетоксимов **145** в *N*-1-алкенилакриламиды **146** под действием сильного основания является внутримолекулярное нуклеофильное замещение при атоме азота оксимного фрагмента.²⁵⁷



$R^1 = \text{Alk, Ar}; R^2 = \text{H, Alk}; R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_n; n = 3, 4.$

Электрофильность атомов углерода и азота связи $\text{C}=\text{N}$ проявляется одновременно при взаимодействии сложных эфиров ацетоноксима **147** и бутиламина с образованием диазиридинов **148**.²⁵⁸

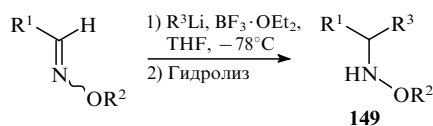


Для аналогичных производных ацетальдоксима выход диазиридина составляет лишь 16% из-за параллельно протекающего процесса элиминирования кислоты AlkCO_2H .

2. Присоединение металлоорганических соединений к связи $\text{C}=\text{N}$

Реакция металлоорганических соединений с оксимами или их эфирами представляет интерес для синтеза гидроксиламинов. Для присоединения алкил- или фениллитиевых реагентов к незащищенным оксимами требуется значительный избыток литийорганического соединения.²⁵⁹ Кроме того, наличие подвижных атомов водорода в α -положении к оксимной функции значительно снижает выходы аддуктов.

Кислоты Льюиса облегчают взаимодействие металлоорганических соединений с оксимной группой, по-видимому, за счет координации с атомами азота и кислорода, в результате которой увеличивается положительный заряд на атоме углерода. Так, (гет)ариллитиевые соединения в присутствии одного эквивалента $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ присоединяются к простым эфирам альдоксима с образованием *O*-алкилгидроксиламинов **149** (выходы до 64%).²⁶⁰

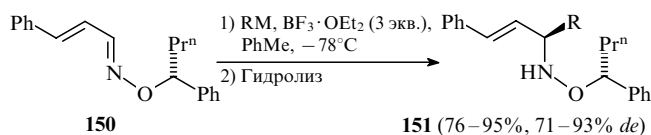


$R^1 = \text{Me, Pr}^i; R^2 = \text{Me, Bu}^n; R^3 = \text{Ar, Het}.$

Конфигурация оксимной группы в данном случае сильно влияет на выходы продуктов реакции: для *Z*-изомеров они значительно выше.²⁶⁰

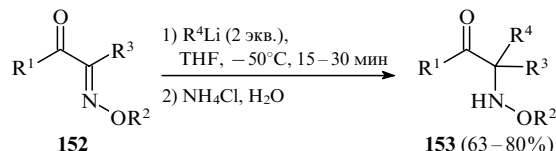
Присоединение литий- и магнийорганических соединений к (*R*)-*O*-(1-фенилбутил)циннамальдоксиму (**150**) было ис-

пользовано в качестве ключевой стадии в асимметрическом синтезе α -аминокислот.²⁶¹ Наибольшие выходы аддуктов **151** получены в реакциях с алкил(или арил)литием.



$R = \text{Alk, Ar}; M = \text{Li, MgBr}.$

Взаимодействие литийорганических соединений с оксимами α -кетокрбонновых кислот, их эфиров и амидов **152** приводит к производным *N*-гидроксиламинокислот **153**.²⁶²



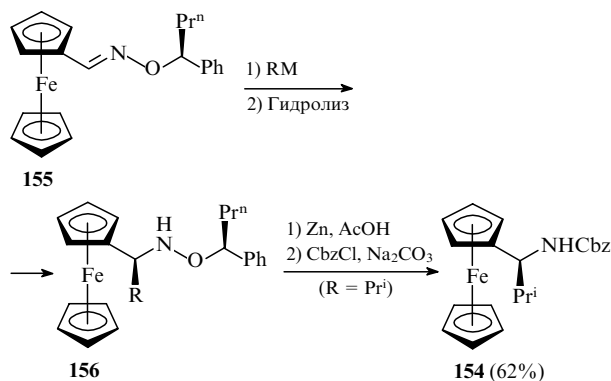
$R^1 = \text{OH, OMe, OBu}^t, \text{NMePh}; R^2 = \text{Bn, PhCHMe; THP};$

$R^3 = \text{H, Me}; R^4 = \text{Me, Bu}^n, \text{Bu}^s, \text{Bu}^t, \text{Ph};$

THP — тетрагидропиран-2-ил.

Хорошие выходы продуктов этой реакции авторы объясняют активирующим влиянием акцепторного заместителя при оксимной функции. Однако магний- и цинкорганические соединения с оксимами **152** в указанных условиях не реагируют.²⁶²

Ряд хиральных ферроценилалкиламинов (например, соединение **154**) был синтезирован диастереоселективным 1,2-присоединением металлоорганических реагентов к простым эфирам оксима ферроценкарбальдегида **155**, содержащим оптически активный заместитель R^1 с последующим восстановлением образующихся гидроксиламинов **156**.²⁶³

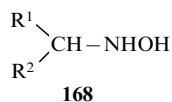


156: $R = \text{Pr}^i$ (85%), Bu^n (81%), Alk (70%);

$M = \text{Li, MgHal}; \text{Cbz} — \text{бензилоксикарбонил}.$

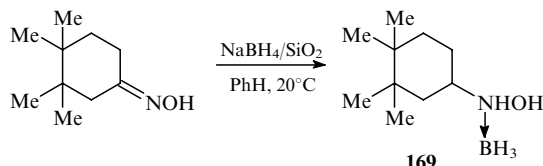
Недавно осуществлен²⁶⁴ асимметрический синтез α -аминокислот, основанный на диастереоселективном присоединении литийорганических соединений (2-фуриллития, фениллития, виниллития) к (*R*)- и (*S*)-*O*-(1-фенилбутил)оксимами **157**. Соответствующие гидроксиламины **158** были получены с высокой диастереоселективностью (первой указана стерео-конфигурация нового хирального центра).

Восстановительное расщепление связи $\text{N}—\text{O}$ в гидроксиламинах **158** с рядом последовательных превращений приводит к *N*-замещенным аминокислотам и их эфирам.²⁶⁴

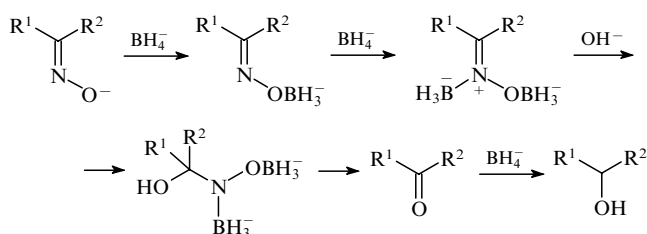


$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{Me},$
 $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2; \text{R}^1 = \text{Pr}^n; \text{R}^2 = \text{Pr}^n, \text{Ph}.$

Боргидрид натрия в различных условиях также является эффективным восстанавливающим агентом. Так, нанесенный на силикагель NaBH_4 при комнатной температуре в бензоле реагирует с оксимами, образуя борановые комплексы гидроксиламинов **169**.²⁷⁵

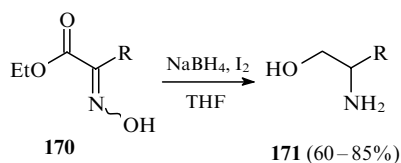


При кипячении оксимов с боргидридом натрия в водной щелочи получаются спирты, соответствующие восстановленному кетону.²⁷⁶



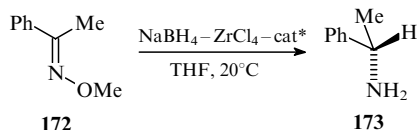
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}.$

Оксимы эфиров α -кетокислот **170** восстанавливаются до соответствующих аминоспиртов **171** боргидридом натрия в ТГФ с добавками I_2 , AcOH , TiCl_4 , ZrCl_4 , CoCl_2 , H_2SO_4 и Me_3SiCl .²⁷⁷



$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Ph}.$

Изучено²⁷⁸ восстановление *O*-алкилкетоксимов под действием системы $\text{NaBH}_4\text{--ZrCl}_4$, модифицированной хиральными аминоспиртами. Например, из *O*-метилацетофенон-оксима **172** образуется (*S*)-1-фенилэтиламин **173** с выходами 89–96% и оптической чистотой 42–95% *ee*.



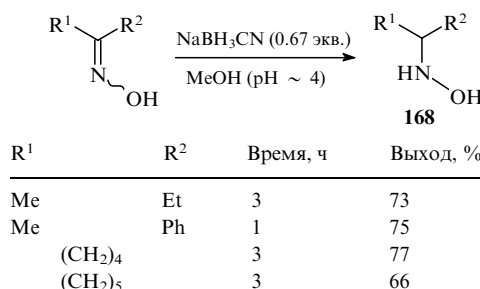
cat* — (*S*)-валинол, 1,1-дифенил-(*S*)-валинол, (*S*)-лейцинол, (*S*)-изолейцинол.

Среди изученных аминоспиртов наибольшую энантио-селективность показали (*S*)-валинол и 1,1-дифенил-(*S*)-валинол.

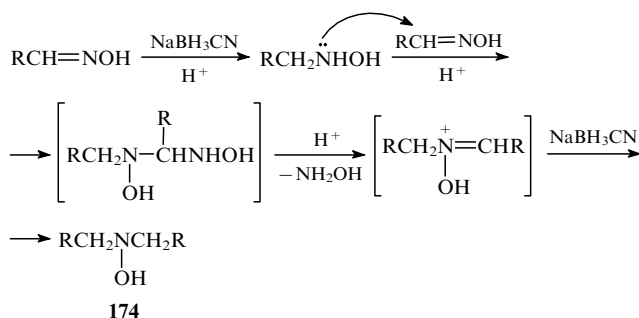
В качестве восстанавливающего агента часто используется цианоборгидрид натрия. Так, циклизация простых эфиров оксимов 2-(3-гидроксифенил)этилкетонов в соответ-

ствующие хинолины под действием NaBH_3CN сопровождается образованием гидрированных производных.²⁷³

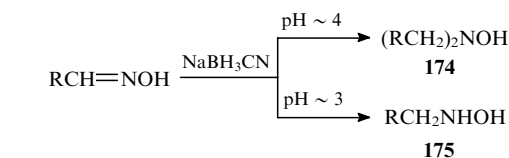
Оксимы кетонов гладко восстанавливаются цианоборгидридом натрия в слабосредой (pH ~ 4) до соответствующих *N*-алкилгидроксиламинов **168**.²⁷⁹



Оксимы альдегидов в этих условиях подвергаются восстановительному *N*-алкилированию с образованием бисалкилированных гидроксиламинов **174**.²⁷² Схему синтеза этих продуктов можно представить в виде следующей последовательности превращений:

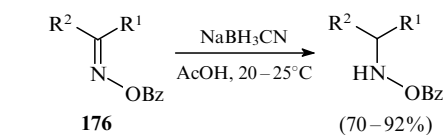


Снижение pH среды (до ~3) позволяет значительно уменьшить вклад этого процесса и получить моноалкилпроизводные **175**. Авторы объясняют изменение направления реакции увеличением скорости восстановления оксимной группы.



Соединение	R	Время, ч	Выход, %
174	n-C ₆ H ₁₃	3	57
	Ph	4	60
175	n-C ₆ H ₁₃	1	33
	Ph	1	79

Цианоборгидрид натрия в уксусной кислоте позволяет восстанавливать *O*-бензоилоксимы алифатических кетонов **176** до соответствующих *O*-бензоилгидроксиламинов.²⁷⁴



$\text{R}^1\text{--R}^2 = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Bu}^i)(\text{CH}_2)_2, (\text{CH}_2)_{11};$
 $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{Me}.$

Эфиры оксимов ароматических альдегидов и кетонов восстанавливаются гораздо медленнее, чем происходит

разложение цианоборгидрида натрия под действием уксусной кислоты. По этой причине проводить восстановление связи $C=N$ в этих соединениях в данных условиях неэффективно.

Триэтилсилан в трифторуксусной кислоте является хорошей альтернативой цианоборгидриду натрия. Эта система позволяет восстанавливать упомянутые выше бензоилоксимы **176** (выходы 73–95%) и сложные эфиры оксимов ароматических альдегидов до гидроксиламинов.²⁷⁴

Система гидразин – Ni-Ренея в водных или водно-спиртовых растворах легко восстанавливает кетоксимы в соответствующие амины; альдоксимы в этих условиях в реакцию не вступают.²⁸⁰

4. Дезоксимирование

Дезоксимирование — один из методов превращения оксимов в карбонильные соединения. В общем случае эта реакция предполагает начальную атаку О-центрированного нуклеофила (H_2O или OH^-) по атому углерода связи $C=N$. Вероятно, скорость процесса будет возрастать при увеличении электрофильности атома углерода связи $C=N$ или нуклеофильности О-нуклеофила. Комплексообразование с кислотами Льюиса (или протонирование) и окисление оксимной группы должны усиливать первый параметр, а использование суперосновных сред (типа $KOH-DMSO$) — второй. Приведенные ниже примеры хорошо согласуются с этими предположениями.

Реакция дезоксимирования широко используется в органическом синтезе и анализе, например для очистки и идентификации карбонильных производных.²⁸¹ Дезоксимирование оксимов, полученных нитрозированием активных метиленовых групп в различных органических соединениях, а также конденсацией нитроалкенов с альдегидами,²⁸² является ключевой стадией синтеза некоторых карбонильных соединений.²⁸¹ Оксимная группа может выполнять защитную функцию, а также селективно активировать α -метиленовые группы,²⁸³ поэтому актуальными остаются исследования, направленные на превращение оксимной группы в карбонильную. Дезоксимирование в основных средах — менее характерная и менее эффективная реакция, чем в условиях кислотного катализа. Однако она представляет интерес в первую очередь как метод получения карбонильных соединений из оксимов, содержащих неустойчивые к действию кислот группировки.²⁸¹ Часто для регенерации кетонов используют окисление кетоксиматов щелочных металлов, например, фторхлоратом.²⁸⁴

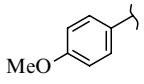
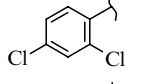
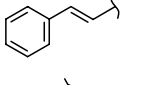
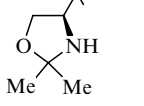
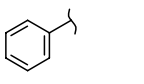
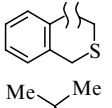
Дезоксимирование альдоксиматов и кетоксиматов натрия под действием $CuCl_2 \cdot H_2O$ в ацетонитриле протекает значительно быстрее и в некоторых случаях с более высокими выходами карбонильных соединений, чем дезоксимирование нейтральных оксимов.²⁸⁵ Этот факт авторы работы объясняют большей склонностью оксиматов к окислению за счет повышенной энергии верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и большего отрицательного заряда оксимат-аниона, облегчающих взаимодействие с электрофильным центром окислителя.

Дезоксимирование иногда является побочным процессом в синтезе пирролов из кетоксимов и ацетиленов в суперосновных средах по реакции Трофимова.^{88, 145–156}

В настоящее время методы дезоксимирования продолжают активно изучаться.^{286–300} За последние два года разработано несколько новых эффективных способов снятия оксимной защиты в мягких условиях.^{296, 301–305}

Один из современных методов дезоксимирования основан на использовании калиевой соли кобальт-вольфрамовой гетерополиокислоты $K_2CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$ — недорогого гетерогенного катализатора, который можно легко регенериро-

вать.²⁹⁶ Реакция протекает в ацетонитриле при комнатной температуре, продукты образуются с хорошими выходами. Этим способом в карбонильные соединения были превращены различные альд- и кетоксимы, например соединения **177a–g**.

$ \begin{array}{c} R^2 \quad R^1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ N-OH \\ \text{177a–g} \end{array} \xrightarrow[MeCN, 20-25^\circ C]{K_2CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O} \begin{array}{c} R^2 \quad R^1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \\ \text{177a–g} \end{array} $				
Соединение 177	R^1	R^2	Время, мин	Выход, %
a		H	60	95
b		H	45	90
c		H	30	93
d		H	45	86
e		Me	90	92
f			90	90
g			60	85

Важным преимуществом предложенного метода является то, что снятие оксимной защиты в данном случае не сопровождается окислением высвобождающейся альдегидной функции (в отличие от других реакций окислительного гидролиза). Даже стерически затрудненный оксим камфоры **177g** успешно превращается в этих условиях в камфору с хорошим выходом, а оксим α,β -ненасыщенного альдегида **177c** дезоксимируется хемоселективно с сохранением двойной связи и ее конфигурации. Следует отметить, что дезоксимирование оптически активного оксазолидина **177d**, содержащего альдоксимную функцию в α -положении к асимметрическому атому углерода, не сопровождалось нарушением его конфигурации.²⁹⁶

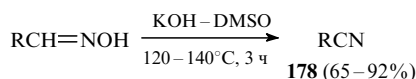
Среди других недавно разработанных методов дезоксимирования следует упомянуть расщепление оксимов пентахлоридом сурьмы (CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ — комнатная температура, выходы карбонильных соединений 75–92%);³⁰¹ гидролиз оксимов в присутствии иодбензойной кислоты и β -циклодекстрина (комнатная температура, выходы 82–96%);³⁰² и окислительное гидролитическое расщепление оксимов *N*-бромсахарином при микроволновом облучении (ацетон, H_2O , 2–3 мин, выходы 88–97%).³⁰³

V. Дегидратация

Дегидратацию альдоксимов, как и дезоксимирование, обычно проводят под действием кислотных агентов.³⁰⁶ Однако при наличии в молекулах альдоксимов чувствительных к кислотам группировок удобным методом перехода от

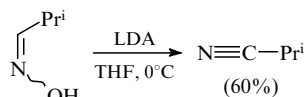
альдегидов к нитрилам является отщепление воды от оксимного фрагмента в основных средах, т.е. через оксимат-анионы.

Описан^{88, 307} эффективный синтез нитрилов **178** дегидратацией альдоксимов при нагревании в суперосновной системе (KOH–DMSO).

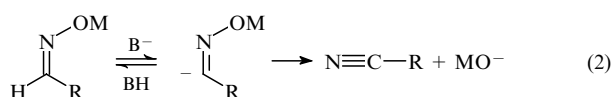
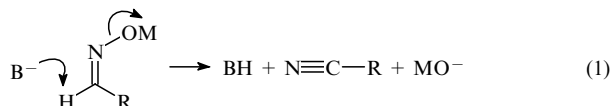


R = Me, n-C₇H₁₅, Ph.

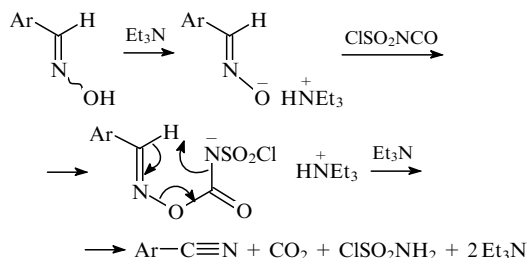
Отщепление воды от альдоксимов может протекать под действием такого основания, как LDA.³⁹



Представленные выше процессы элиминирования, вероятно всего, реализуются по механизмам E2 (реакция (1)) и/или E1cB (реакция (2)).



Для дегидратации ароматических альдоксимов под действием хлорсульфонилоцианата в триэтиламин, приводящей к нитрилам (выходы 74–87%), авторами работы³⁰⁸ предложен следующий механизм:

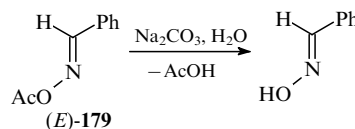
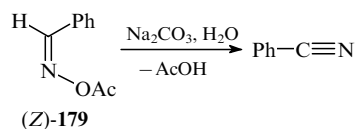


В присутствии триэтиламина отщепление воды от альдоксимов протекает также под действием SCl₂, S₂Cl₂, Cl₃SCl, PhSCl, PhSeCl, PhSe(O)Cl (в Et₂O или CHCl₃)³⁰⁹ или сукцинимидилсульфония (в триэтиламин).³¹⁰

Скорость элиминирования воды или спиртов (в случае сложных эфиров оксимов) зависит от конфигурации альдоксимной функции. Так, при дегидратации в системе (CF₃CO)₂O–пиридин (соотношение 1 : 4, 3 ч, комнатная температура) (*E*)-бензальдоксим превращается в бензонитрил с выходом 38%, в то время как для *Z*-изомера выход составляет 90%.³¹¹ В случае *E*-изомеров выход продуктов увеличивается при использовании избытка пиридина или замене его на триэтиламин, а также при повышении температуры реакции. При высоких температурах выход нитрила не зависит от конфигурации исходного оксима, так как в этом случае облегчается процесс *E*–*Z*-изомеризации оксимного фрагмента.

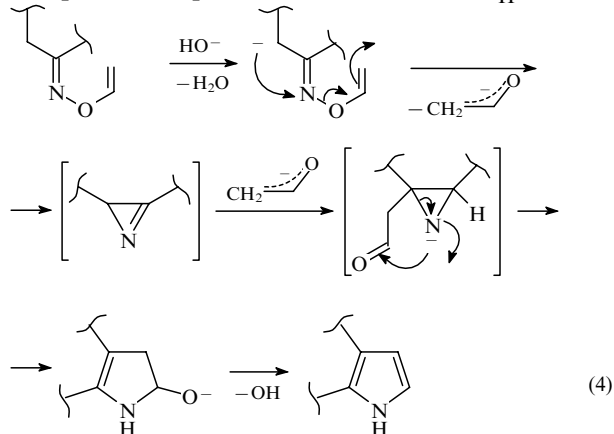
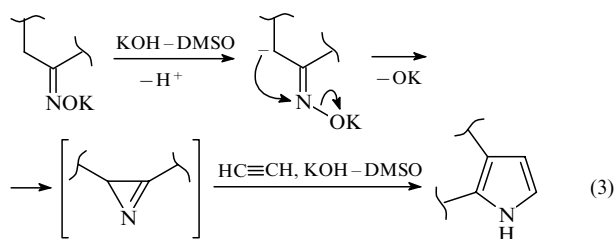
Малоустойчивый ацетат (*Z*)-бензальдоксима (**179**), полученный действием уксусного ангидрида на соответствующий оксим, уже при слабом нагревании в растворе карбоната натрия легко отщепляет уксусную кислоту. В то же время

E-форма в аналогичных условиях вместо нитрила образует исходный оксим.³¹²



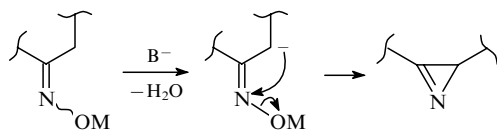
В системе вода–диоксан (4 : 1, 25°C) протекает катализируемое основаниями отщепление спиртов (или фенолов) от замещенных *O*-алкил(арил)бензальдоксимов, приводящее к соответствующим замещенным бензонитрилам.³¹³ В этих условиях скорость элиминирования для оксимов с *Z*-конфигурацией C=N-связи в несколько десятков раз выше, чем для *E*-изомеров. Скорость *син*-элиминирования в случае *E*-изомеров возрастает при наличии электроноакцепторных группировок в уходящей группе и/или в ароматическом заместителе при оксимной функции. Отщепление фенолов от (*E*)-*O*-арилбензальдоксимов (Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃) легко протекает в 60%-ном водном ДМСО под действием гидроксид-анионов, в результате бензонитрилы образуются с количественными выходами.³¹⁴ Приведенные примеры свидетельствуют о протекании реакций преимущественно по механизму E2, для которого характерно более легкое *анти*-элиминирование.

Ранее предполагали,^{88, 157} что синтез пирролов из кетоксимов и ацетилена по реакции Трофимова включает стадию образования азиринов. При этом возможна либо 1,3-дегидратация кетоксима и последующее взаимодействие образовавшегося азирина с ацетиленом (реакция (3)), либо отщепление винилового спирта (в виде ацетальдегида) от промежуточного *O*-винилоксима и присоединение ацетальдегида в виде енолят-аниона к азирину (реакция (4)). Оба пути приводят к формированию пиррольного кольца.



Несмотря на то что в настоящее время доказанным считается другой механизм — через [3,3]-сигматропную

перегруппировку *O*-винилоксов,^{88, 145–156} — возможно, что в некоторых случаях (или параллельно) реализуются и эти пути. В пользу последних свидетельствует тот факт, что кетоксиды под действием сильных оснований способны претерпевать 1,3-дегидратацию, замыкаясь в азирины (реакция Хоха–Кэмпбелла, см. раздел IV.1.в).^{239, 315, 316}

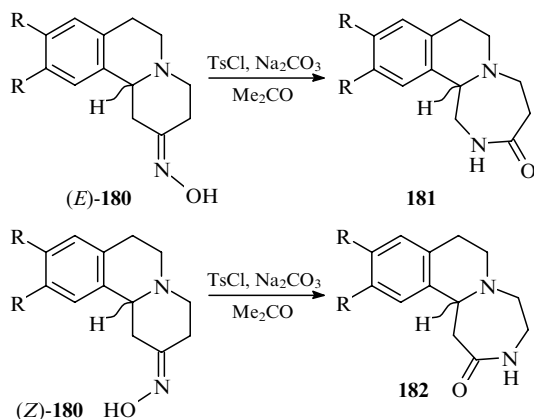


$B = RMgX, LiAlH_4; M = MgX, AlH_4.$

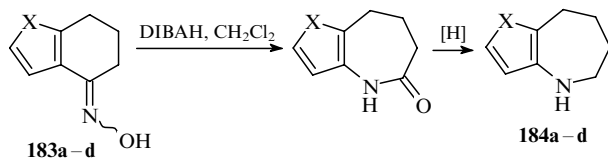
VI. Перегруппировка Бекмана

Перегруппировка Бекмана — превращение оксидов в соответствующие амиды — традиционно считается кислотно-катализируемым процессом.¹⁰⁸ Менее известны примеры ее протекания в присутствии оснований, что представляет особую препаративную ценность при наличии в молекулах оксидов функций, неустойчивых в кислых средах.

Например, перегруппировка Бекмана *E*- и *Z*-оксидов бензохинозидононов **180** в изомерные диазепино-изохинолины **181**, **182** под действием толуолсульфохлорида (TsCl) в присутствии Na_2CO_3 протекает без характерных для кислых сред побочных скелетных перегруппировок (выходы 45–50%).³¹⁷

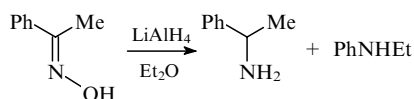


При расширении конденсированного с гетероциклами циклогексанонксимного фрагмента в оксимах **183a–d** под действием диизобутилалюминийгидрида (DIBALH) образуются тетрагидрофурано- (**184a**), -тиено- (**184b**) и -пирроло- (**184c,d**)-[3,2-*b*]азепины.³¹⁸ Очевидно, что реакция протекает через восстановление промежуточного амида — продукта перегруппировки Бекмана.

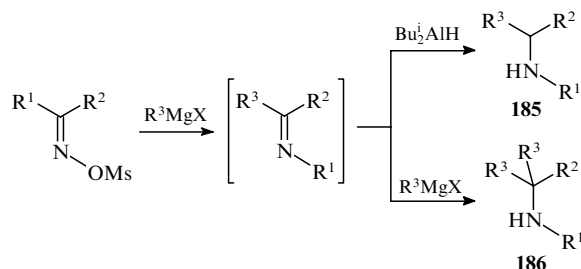


$X = O$ (a), S (b), NH (c), NMe (d).

Реакция оксима ацетофенона с $LiAlH_4$ в эфире наряду с ожидаемым α -фениламино приводит к *N*-этиланилину — восстановленному продукту перегруппировки Бекмана.³¹⁹

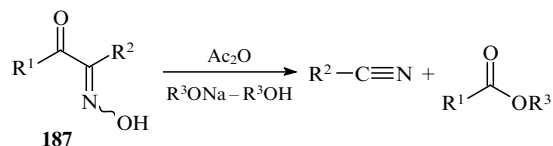


При действии магнийорганических соединений на метилсульфонаты циклоалканон- и ацетофеноноксидов в результате перегруппировки Бекмана образуются промежуточные имины, которые восстанавливают (действием DIBALH) или превращают (реакцией с R^3MgX) в амины **185** или **186** соответственно (выходы до 79%).³²⁰



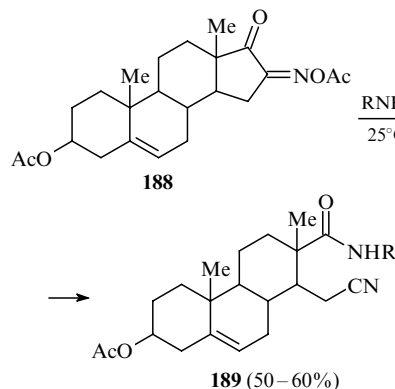
$R^1 = \text{Alk, Ar}; R^2 = \text{Alk}; R^3 = \text{Alk, HC}\equiv\text{C, CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{HC}\equiv\text{CCH}_2;$
 $X = \text{Cl, Br, I.}$

Перегруппировка Бекмана 2-го рода также может протекать в присутствии оснований. Например, монооксиды α -дикетонных **187** в водных растворах сильных оснований при обработке ацилирующими агентами расщепляются до нитрилов и карбоновых кислот,³²¹ а в присутствии спиртов из последних образуются соответствующие сложные эфиры.³²²



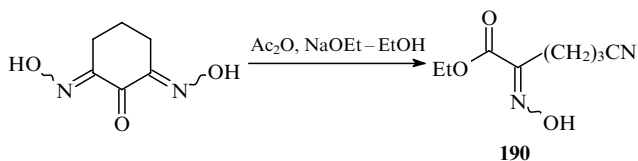
$R^1 = \text{Ph, Bn, CH=CHPh}; R^2 = \text{H, Me, Ph}; R^3 = \text{H, Me, Et.}$

В результате обработки ацетата стероидного α -гидроксиминокетона **188** первичными аминами при 25°C происходит перегруппировка Бекмана, приводящая к соответствующему амидонитрилу **189**.³²³



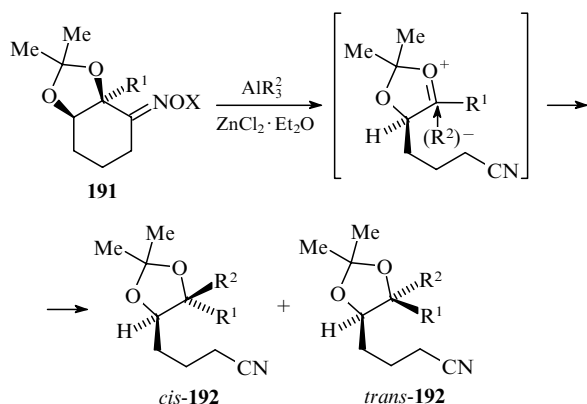
$R = \text{Pr}^n, \text{Bu}^n, \text{Bn, (CH}_2)_n\text{OH} (n = 2, 3).$

Под действием уксусного ангидрида из циклогексан-1,2,3-трион-1,3-диоксима в системе $NaOEt-EtOH$ образуется этил-2-гидроксимино-5-цианопентанат (**190**).³²⁴



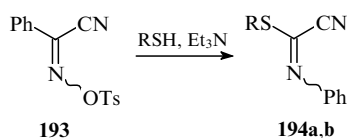
Фрагментация Бекмана с одновременным образованием новой углерод-углеродной связи при действии алюминий-

органических соединений на сложные эфиры оксимов 2-алкил-2,3-изопропилидендиоксициклогексанов **191** в присутствии ZnCl_2 приводит к нитрилам **192**. Последние существуют в виде смеси геометрических изомеров, суммарные выходы реакции — до 83%.³²⁵



X = Ac, 2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{C}(\text{O})$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}$; $\text{R}^2 = \text{Alk}, \text{CH}\equiv\text{C}$.

Тозилат оксима **193** в присутствии тиолов и триметилamina перегруппировывается в имины **194a,b**. Данное превращение аналогично перегруппировке Бекмана.³²⁶

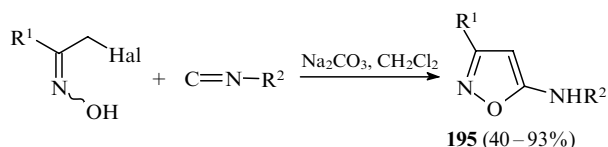


R = Et (**a**), Bn (**b**).

VII. Реакции оксимов с участием заместителей

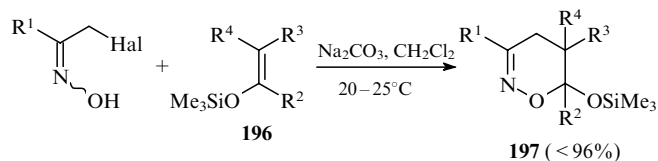
Многие реакции оксимов в присутствии оснований протекают с одновременным участием оксимного фрагмента и реакционных центров периферийных функциональных групп и приводят к образованию гетероциклических соединений. Приведем лишь несколько типичных примеров.

Оксимы α -галогенкетонa при взаимодействии с изоксанидами в присутствии карбоната натрия образуют 5-аминоизоксазолы **195**.³²⁷



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}$; Hal = Cl, Br.

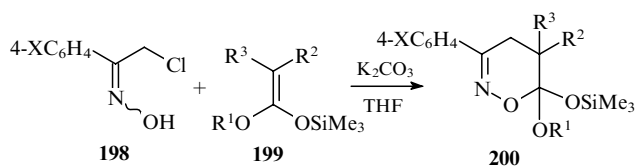
Интермедиатами этой реакции являются нитрозоалкены, которые в присутствии алкенов превращаются по механизму [4 + 2]-циклоприсоединения в 5,6-дигидро-4H-оксазины.³²⁸ Например, α -галогенкетоксимы реагируют с триметилсилилолефинами **196** в присутствии Na_2CO_3 с образованием оксазинов **197** (в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров).³²⁹



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}$; $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{OSiMe}_3$.

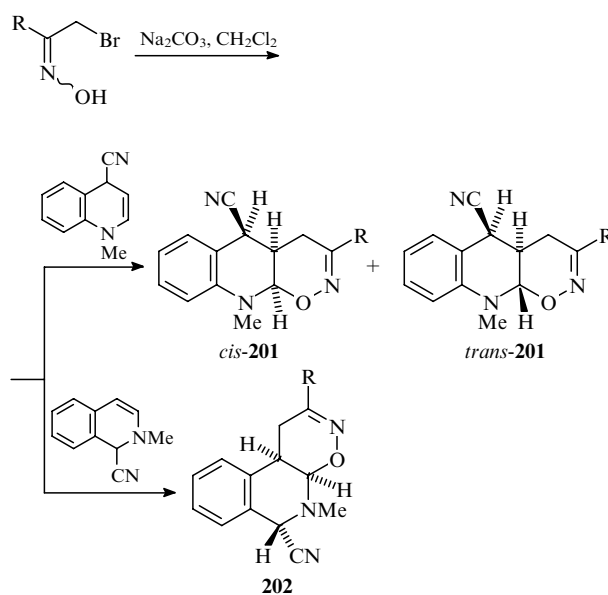
Аналогично при взаимодействии оксимов замещенных α -хлорацетофенонов **198** с силилацетальными кетонами **199** в

присутствии K_2CO_3 в ТГФ с умеренными выходами получаются 6-алкокси-3-арил-6-триметилсилилокси-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазины **200**.³³⁰



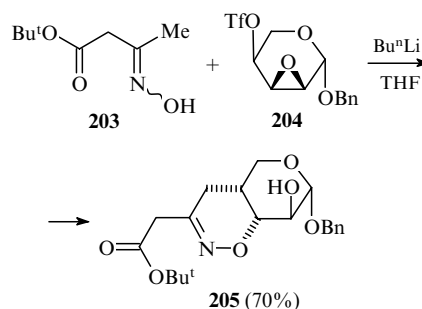
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}$; $\text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{R}^3 = \text{Alk}$; X = H, Cl, Me, OMe.

Замещенные нитрозоалкены, получаемые *in situ* из α -бромоксимов, присоединяются к дигидро(изо)хинолинам, образуя конденсированные оксазины **201** и **202**.³³¹



R = Ph, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, CO_2Et .

Из оксима β -кетозэфира **203** и эпоксипиранозиды **204** синтезированы оксазины **205**. Реакция протекает энантиоспецифично под действием бутиллития в ТГФ.³³²



VIII. Заключение

Как видно из приведенного выше материала, оксимы и их производные широко используются в органическом синтезе для получения аминов, гидросилиминов, нитрилов, амидов, кетонa, аминокетонa, диазосоединений и разнообразных гетероциклических соединений (изоксазолов, изоксазолидинов, бензофуранов, пирролов, пирролинов, имидазолов, пиридинов, оксазинов, азиринов, азиридинов, диазиридинов, палладациклов). В присутствии оснований и конкурирующих нуклеофилов оксимы ведут себя как настоящие «хими-

ческие хамелеоны». В зависимости от заместителей, используемых реагентов и условий реакций они могут выступать в качестве N-, O- и C-нуклеофилов, 1,3-диполей (в NH-нитронной форме), электрофилов (объектов нуклеофильной атаки по связи C=N), селективных лигандов для катионов переходных металлов, а также компонентов высокоэффективных палладиевых катализаторов. Оксимы способны подвергаться дегидратации, перегруппировкам Бекмана и Небера, вступать в реакции Хоха-Кэмпбелла и Трофимова, регенерировать альдегиды и кетоны, восстанавливаться и присоединять металлоорганические соединения и т.д. Такая удивительная химическая пластичность оксимов в присутствии оснований делает их универсальными строительными блоками для направленного органического синтеза.

Можно надеяться, что систематизация и анализ химических свойств оксимов как многогранных нуклеофильных реагентов, представленные в настоящем обзоре, будут способствовать дальнейшему раскрытию их синтетического потенциала.

Авторы выражают признательность за финансовую поддержку Российскому фонду фундаментальных исследований (проект № 03-03-32472) и министерству промышленности, науки и технологии Российской Федерации (грант НШ-2241.2003.3).

Литература

1. E.Beckmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **19**, 988 (1886)
2. L.Tschugaeff. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **38**, 2520 (1905)
3. L.Tschugaeff. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, 3382 (1906)
4. Э.Абеле, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 156 (2001)
5. Э.Абеле, Р.Абеле, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 963 (2003)
6. Э.Абеле, Р.Абеле, О.Дзентис, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 5 (2003)
7. Э.Абеле, Р.Абеле, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 3 (2004)
8. A.Nakayama, H.Iwamura, A.Niwa, Y.Nakagawa, T.Fujita. *J. Agric. Food Chem.*, **33**, 1034 (1985)
9. M.Kato, S.Nishino, M.Ohno, S.Fukuyama, Y.Kita, Y.Hirasawa, Y.Nakanishi, H.Takasugi, K.Sakane. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 33 (1996)
10. A.Attia, M.Michael. *Pharmazie*, **37**, 551 (1982)
11. Э.Абеле, Р.Абеле, К.Рубина, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 163 (2005)
12. M.Laloi-Diard, J.F.Verchere, P.Gosselin, F.Terrier. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1267 (1984)
13. J.D.Aubort, R.F.Hudson, R.C.Woodcock. *Tetrahedron Lett.*, **14**, 2229 (1973)
14. G.Guillot-Edelheit, M.Laloi-Diard, O.Eisenstein. *Tetrahedron*, **34**, 523 (1978)
15. F.G.Bordwell, Y.Zhao, J.-P.Cheng. *J. Phys. Org. Chem.*, **11**, 10 (1998)
16. J.Zsako, J.Horak, Z.Finta, C.Varhelyi, I.Mitrache. *Mikrochim. Acta*, **1**, 405 (1979)
17. А.Г.Стромберг. *Журн. физ. химии*, **23**, 962 (1949)
18. C.V.Banks, A.B.Carlson. *Anal. Chim. Acta*, **7**, 291 (1952)
19. H.Christopherson, E.B.Sandell. *Anal. Chim. Acta*, **10**, 1 (1954)
20. C.V.Banks, D.W.Barnum. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4767 (1958)
21. В.М.Савостина, Е.К.Астахова, В.М.Пешкова. *Журн. неорг. химии*, **9**, 80 (1964)
22. F.Terrier, F.Degorre, D.Kiffer, M.Laloi. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 415 (1988)
23. F.G.Bordwell, G.-Z.Ji. *J. Org. Chem.*, **57**, 3019 (1992)
24. Е.Б.Цупак, М.С.Черновьянц, Т.М.Черноиванова, К.Н.Багдасаров, В.А.Черноиванов. *Журн. орг. химии*, **16**, 2588 (1980)
25. А.М.Робов, А.В.Федорова, В.С.Черкашина, Е.Ю.Беляев, В.А.Федоров. *Журн. общ. химии*, **54**, 1173 (1984)
26. R.A.Haines, D.E.Ryan, G.E.Cheney. *Can. J. Chem.*, **40**, 1149 (1962)
27. Т.И.Тихвинская, А.А.Бирюков, В.И.Шленская, Н.К.Гордынская. *Журн. неорг. химии*, **15**, 128 (1970)
28. В.З.Анненкова, А.Г.Хабибулина, Т.В.Кашик, В.А.Кухарева, В.М.Анненкова. *Журн. прикл. химии*, **67**, 1912 (1994)
29. S.Masuda, I.Nakabayashi, T.Ota, K.Takemoto. *Polym. J.*, **11**, 641 (1979)
30. J.S.Griffiths, C.F.Beam, C.R.Hauser. *J. Chem. Soc. C*, 974 (1971)
31. R.M.Sandifer, L.M.Shaffer, W.M.Hollinger, D.C.Reames, C.F.Beam. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 607 (1976)
32. C.F.Beam, M.C.D.Dyer, R.A.Schwarz, C.R.Hauser. *J. Org. Chem.*, **35**, 1806 (1970)
33. H.E.Ensley, R.Lohr. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1415 (1978)
34. R.E.Gawley, E.J.Termin, J.Aube. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3115 (1980)
35. M.E.Jung, P.A.Blair, J.A.Lowe. *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1439 (1976)
36. T.A.Spencer, C.W.Leong. *Tetrahedron Lett.*, **16**, 3889 (1975)
37. R.E.Lyle, J.E.Saavedra, G.G.Lyle, H.M.Fribush, J.L.Marshall, W.Lijinsky, G.M.Singer. *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4431 (1976)
38. W.G.Kofron, M.-K.Yeh. *J. Org. Chem.*, **41**, 439 (1976)
39. M.Bellassoued, F.Dardoize, Y.Frangin, M.Gaudemar. *J. Organomet. Chem.*, **165**, 1 (1979)
40. A.A.Jarrar, A.Q.Hussein, A.S.Madi. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 275 (1990)
41. T.J.Nitz, D.L.Volkots, D.J.Aldous, R.C.Oglesby. *J. Org. Chem.*, **59**, 5828 (1994)
42. S.E.Davis, A.C.Church, A.S.Scott, H.L.Throckmorton, S.L.Studer-Martinez, C.F.Beam. *J. Organomet. Chem.*, **533**, 125 (1997)
43. Б.Г.Лиорбер, В.А.Павлов, З.М.Хаматова, Р.З.Мусин, А.В.Чернова, Т.А.Зябликова, А.В.Ильясов. *Журн. общ. химии*, **59**, 111 (1989)
44. E.M.Kaiser, J.D.Petty, P.L.Knutson. *Synthesis*, 509 (1977)
45. C.M.Thompson, D.Green. *Tetrahedron*, **47**, 4223 (1991)
46. P.Langer, W.Freiberg. *Chem. Rev.*, **104**, 4125 (2004)
47. В.М.Пешкова, В.М.Савостина, Е.К.Иванова. *Оксимы*. Наука, Москва, 1977
48. H.Onoue, K.Hakagawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3480 (1970)
49. A.G.Constable, W.S.McDonald, L.C.Sawkins, B.L.Shaw. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992 (1980)
50. A.J.Nielson. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 205 (1981)
51. J.E.Baldwin, C.Najera, M.Yus. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 126 (1985)
52. J.E.Baldwin, R.H.Jones, C.Najera, M.Yus. *Tetrahedron*, **41**, 699 (1985)
53. A.D.Ryabov, G.M.Kazankov, A.K.Yatsimirskii, L.G.Kuz'mina, O.Yu.Burtseva, N.V.Dvortsova, V.A.Polyakov. *Inorg. Chem.*, **31**, 3083 (1992)
54. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 172 (2002)
55. D.A.Alonso, L.Botella, C.Najera, M.C.Pacheco. *Synthesis*, 1713 (2004)
56. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *Org. Lett.*, **2**, 1823 (2000)
57. L.Botella, C.Najera. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1833 (2004)
58. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *J. Org. Chem.*, **67**, 5588 (2002)
59. L.Botella, C.Najera. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 179 (2002)
60. L.Botella, C.Najera. *J. Organomet. Chem.*, **663**, 46 (2002)
61. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9365 (2002)
62. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1146 (2003)
63. M.Kitamura, K.Narasaka. *Chem. Rec.*, **2**, 268 (2002)
64. D.A.Alonso, C.Najera, M.C.Pacheco. *J. Org. Chem.*, **69**, 1615 (2004)
65. L.Botella, C.Najera. *Tetrahedron*, **60**, 5563 (2004)
66. J.O.Edwards, R.G.Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 16 (1962)
67. J.D.Aubort, R.F.Hudson. *J. Chem. Soc. D*, 1378 (1970)
68. E.Buncel, I.-H.Um. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 595 (1986)
69. P.A.S.Smith, J.E.Robertson. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1197 (1962)

70. Р.Г.Костяновский, Г.К.Кадоркина, А.А.Фомичев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1672 (1972)
71. E.Buehler. *J. Org. Chem.*, **32**, 261 (1967)
72. G.B.Bachman, T.Hokama. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4223 (1959)
73. W.Kliegel. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **733**, 192 (1970)
74. С.М.Бакунова, И.А.Григорьев, Л.Б.Володарский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1403 (1999)
75. E.Abele, R.Abele, K.Rubina, J.Popelis, I.Sleiksa, E.Lukevics. *Synth. Commun.*, **28**, 2621 (1998)
76. H.Shinozaki, N.Yoshida, M.Tajima. *Chem. Lett.*, **9**, 869 (1980)
77. T.Hosokawa, T.Ohta, Y.Okamoto, S.-I.Murahashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 194 (1985)
78. T.Hosokawa, T.Ohta, S.-I.Murahashi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 7 (1982)
79. О.А.Тарасова, Е.Ю.Шмидт, Л.М.Синеговская, О.В.Петрова, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, Л.Брандсма, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **35**, 1614 (1999)
80. В.Б.Кобычев, Е.Ю.Ларионова, Н.С.Клыба. *Журн. структ. химии*, **44**, 818 (2003)
81. T.Yamada, K.Goto, Y.Mitsuda, J.Tsuji. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4557 (1987)
82. С.И.Садых-заде, А.А.Эйюбов. *Журн. орг. химии*, **5**, 1353 (1969)
83. G.J.Ellames, C.T.Hewkin, R.F.W.Jackson, D.I.Smith, S.P.Standen. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3471 (1989)
84. A.Kaiser, K.K.Mayer, A.Sellmer, W.Wiegerebe. *Monatsh. Chem.*, **134**, 343 (2003)
85. H.Saiki, T.Mukai. *Chem. Lett.*, **10**, 1561 (1981)
86. Пат. 51840 ПНР; *РЖХим.*, 19Н338П (1968)
87. Пат. 53525 ПНР; *РЖХим.*, 5Н228П (1969)
88. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Н-Винилпирролы*. Наука, Новосибирск, 1984
89. А.с. 979337 СССР; *Бюл. изобрет.*, (45), 99 (1982)
90. А.И.Михалева, Б.А.Трофимов, А.Н.Васильев, Г.А.Комарова, В.И.Скоробогатова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1202 (1982)
91. U.Albrecht, K.Gerwien, P.Langer. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1017 (2005)
92. E.Abele, R.Abele, J.Popelis, E.Lukevics. *Latv. J. Chem.*, 61 (1998)
93. D.Kaminsky, J.Shavel Jr., R.I.Meltzer. *Tetrahedron Lett.*, **8**, 859 (1967)
94. Р.Г.Костяновский, В.И.Марков, А.И.Мищенко, А.В.Просьяник. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 250 (1977)
95. W.Ried, G.Keil. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **605**, 167 (1957)
96. Э.Абеле, Ю.Попелис, М.Гаварс, А.Гаухман, М.Шиманска, Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 886 (1994)
97. M.V.Bhatt, G.S.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2359 (1980)
98. P.Wipf, J.M.Fletcher, L.Scarone. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5463 (2005)
99. С.А.Маркес, М.Селва, Р.Тундо, Ф.Монтанари. *J. Org. Chem.*, **58**, 5765 (1993)
100. Э.Я.Лукевиц, М.Г.Воронков. *Химия гетероцикл. соединений*, 31 (1965)
101. M.S.Singh, A.K.Singh. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 315 (2005)
102. J.P.Freeman. *Chem. Rev.*, **73**, 283 (1973)
103. J.Meinwald, P.G.Gassman, E.G.Miller. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4751 (1959)
104. L.Horner, W.Kirmse, K.Muth. *Chem. Ber.*, **91**, 430 (1958)
105. P.Yates, S.Danishesky. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 879 (1962)
106. J.Meinwald, P.G.Gassman. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2857 (1960)
107. M.P.Cava, R.L.Little, D.R.Napier. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2257 (1958)
108. W.Rundel. *Angew. Chem.*, **74**, 469 (1962)
109. T.Mukaiyama, T.Hata. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1712 (1960)
110. B.Macchia, A.Balsamo, A.Lapucci, F.Macchia, A.Martinelli, S.Nencetti, E.Orlandini, M.Baldacci, G.Mengozzi, G.Soldani, P.Domiano. *J. Med. Chem.*, **33**, 1423 (1990)
111. M.S.Newman, H.Junjappa. *J. Org. Chem.*, **36**, 2606 (1971)
112. D.Bhuniya, S.Mohan, S.Narayanan. *Synthesis*, 1018 (2003)
113. Пат. 2835690 США; *РЖХим.*, 8Л1106 (1961)
114. А.Р.Стефани, J.R.Lacher, J.D.Park. *J. Org. Chem.*, **25**, 676 (1960)
115. В.Ф.Снегирев, М.Ю.Антипин, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1068 (1994)
116. В.Ф.Снегирев, М.Ю.Антипин, В.Н.Хрусталева, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1073 (1994)
117. M.Ochiai, M.Obayashi, K.Morita. *Tetrahedron*, **23**, 2641 (1967)
118. R.Grigg, H.Q.N.Gunaratne, J.Kemp. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 41 (1984)
119. R.Grigg, M.Jordan, A.Tangthongkum, F.W.B.Einstein, T.Jones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 47 (1984)
120. R.Grigg, S.Thianpantagul. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 653 (1984)
121. R.Grigg. *Chem. Soc. Rev.*, 89 (1987)
122. M.H.Norman, C.H.Heathcock. *J. Org. Chem.*, **52**, 226 (1987)
123. R.Grigg, F.Heaney, J.Markandu, S.Surendrakumar, M.Thornton-Pett, W.Warnock Jr. *Tetrahedron*, **47**, 4007 (1991)
124. R.Grigg, M.J.Dorrity, F.Heaney, J.F.Malone, S.Rajviroongit, V.Sridharan, S.Surendrakumar. *Tetrahedron*, **47**, 8297 (1991)
125. A.Hassner, R.Maurya. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5803 (1989)
126. A.Hassner, R.Maurya, A.Padwa, W.H.Bullock. *J. Org. Chem.*, **56**, 2775 (1991)
127. A.Hassner, R.Maurya, O.Friedman, H.E.Gottlieb, A.Padwa, D.Austin. *J. Org. Chem.*, **58**, 4539 (1993)
128. A.Hassner, S.Singh, R.Sharma, R.Maurya. *Tetrahedron*, **49**, 2317 (1993)
129. A.Hassner, K.M.L.Rai, W.Dehaen. *Synth. Commun.*, **24**, 1669 (1994)
130. A.Hassner, E.Falb, A.Nudelman, A.Albeck, H.E.Gottlieb. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2397 (1994)
131. U.Chiacchio, G.Buemi, F.Casuscelli, A.Procopio, A.Rescifina, R.Romeo. *Tetrahedron*, **50**, 5503 (1994)
132. U.Chiacchio, A.Corsaro, V.Pistara, A.Rescifina, G.Romeo, R.Romeo. *Tetrahedron*, **52**, 7875 (1996)
133. C.O'Mahony, F.Heaney. *Chem. Commun.*, 167 (1996)
134. F.Heaney, C.O'Mahony. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 341 (1998)
135. F.Heaney, S.Bourke. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 955 (1998)
136. F.Heaney, S.Bourke, D.Cunningham, P.McArdle. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 547 (1998)
137. M.Shirai, H.Kuwabara, S.Matsumoto, H.Yamamoto, A.Takehi, M.Noguchi. *Tetrahedron*, **59**, 4113 (2003)
138. H.D.A.Tigheelaar-Lutjeboer, H.Bootsma, J.F.Arens. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **79**, 888 (1960)
139. C.Bernhart, C.-G.Wermuth. *Synthesis*, 338 (1977)
140. T.Sheradsky. *Tetrahedron Lett.*, **11**, 25 (1970)
141. Пат. 33890 Япония; *РЖХим.*, 18Н363 (1971)
142. Л.В.Соколянская, А.Н.Волков, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **12**, 905 (1976)
143. Б.А.Трофимов, Л.В.Соколянская, А.Н.Волков, А.И.Михалева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2803 (1980)
144. I.Yavari, A.Ramazani. *Synth. Commun.*, **27**, 1449 (1997)
145. М.А.Юровская, А.З.Афанасьев, В.Г.Бундель. *Химия гетероцикл. соединений*, 1077 (1984)
146. А.Ф.Пожарский, Б.А.Анисимова, Е.Б.Цупак. *Практические работы по химии гетероциклов*. Изд-во Ростовского ун-та, Ростов, 1988
147. В.А.Трофимов. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 51*. (Ed. A.R.Katritzky). Academic Press, San Diego, 1990. P. 177
148. G.P.Bean. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyrroles. Vol. 48. Pt. 2*. (Ed. R.A.Jones). Wiley-Interscience, New York, 1992. P. 105
149. В.А.Трофимов. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyrroles. Vol. 48. Pt. 2*. (Ed. R.A.Jones). Wiley-Interscience, New York, 1992. P. 131
150. R.J.Tedeschi. In *Encyclopedia of Physical Science and Technology. Vol. 1*. (Ed. R.A.Mayers). Academic Press, San Diego, 1992. P. 27
151. A.Gossauer. In *Methoden der Organischen Chemie. Heterarene I. Tl. 1. (Houben-Weyl)*. Georg Thieme, Stuttgart; New York, 1994. P. 556
152. M.Puciova, P.Ertl, S.Toma. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **59**, 175 (1994)
153. А.И.Михалева, Н.К.Гусарова. *Ацетилен: Реакции и производные. Библиография научных трудов Б.А.Трофимова*. Изд-во СО РАН, Иркутск, 2006

154. А.В.Варламов, Л.Г.Воскресенский, Т.Н.Борисова, А.И.Чернышев, А.Н.Левов. *Химия гетероцикл. соединений*, 613 (1999)
155. T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2491 (2001)
156. А.И.Михалева, Е.Ю.Смидт. In *Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocycles. Vol. 1.* (Ed. V.G.Kartsev). IBS Press, Moscow, 2002. P. 331
157. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Химия гетероцикл. соединений*, 1299 (1980)
158. Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **50**, 248 (1981)
159. Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **22**, 1991 (1986)
160. В.А.Трофимов. *Z. Chem.*, **26**, 41 (1986)
161. Б.А.Трофимов, Л.Н.Собенникова, А.И.Михалева. В кн. *Органическая химия. Т. 7. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1987
162. Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **58**, 1703 (1989)
163. Л.Н.Собенникова, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **58**, 275 (1989)
164. В.А.Трофимов. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **95–96**, 145 (1994)
165. Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **31**, 1368 (1995)
166. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Журн. орг. химии*, **32**, 1127 (1996)
167. В.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994)
168. С.Е.Коростова, А.И.Михалева, А.М.Васильцов, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **34**, 967 (1998)
169. С.Е.Коростова, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **68**, 506 (1999)
170. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, А.Н.Васильев, М.В.Сигалов. *Химия гетероцикл. соединений*, 54 (1978)
171. В.А.Трофимов, А.И.Михалева, А.М.Васильцов, Е.Ю.Смидт, О.А.Тарасова, Л.В.Морозова, Л.Н.Собенникова, Т.Преисс, J.Henkermann. *Synthesis*, 1125 (2000)
172. А.В.Зайцев, А.М.Васильцов, Е.Ю.Смидт, А.И.Михалева, Л.В.Морозова, А.В.Афонин, I.A.Ushakov, В.А.Трофимов. *Tetrahedron*, **58**, 10043 (2002)
173. Б.А.Трофимов, С.Г.Шевченко, С.Е.Коростова, А.И.Михалева, В.В.Щербаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1573 (1985)
174. Е.Ю.Смидт, N.V.Zorina, A.B.Zaitsev, A.I.Mikhaleva, A.M.Vasil'tsov, P.Audebert, G.Clavier, R.Meallet-Renault, R.B.Pansu. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5489 (2004)
175. А.В.Зайцев, R.Meallet-Renault, Е.Ю.Смидт, А.И.Михалева, S.Badre, C.Dumas, А.М.Васильцов, N.V.Zorina, R.B.Pansu. *Tetrahedron*, **61**, 2683 (2005)
176. L.V.Reis, A.M.Lobo, S.Prabhakar, M.P.Duarte. *Eur. J. Org. Chem.*, 190 (2003)
177. В.А.Трофимов, Е.Ю.Смидт, А.М.Васильцов, А.И.Михалева, А.В.Зайцев, Л.В.Морозова, А.Г.Горшков, J.Henkermann, J.-D.Arndt. *Synthesis*, 2427 (2001)
178. В.А.Трофимов, О.А.Тарасова, А.И.Михалева, N.A.Kalinina, L.M.Sinegovskaya, J.Henkermann. *Synthesis*, 1585 (2000)
179. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, С.Е.Коростова, Г.А.Калабин. *Химия гетероцикл. соединений*, 994 (1977)
180. J.M.Muchowski, D.R.Solos. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3455 (1983)
181. Б.А.Трофимов, С.Е.Коростова, С.Г.Шевченко, А.И.Михалева, Н.Л.Матель. *Журн. орг. химии*, **32**, 897 (1996)
182. Л.Н.Собенникова, А.И.Михалева, С.Е.Коростова, М.В.Сигалов. *Журн. орг. химии*, **26**, 53 (1990)
183. K.Wakita, M.Arai, T.Kato, T.Shinohara, H.Sasai. *Heterocycles*, **62**, 831 (2004)
184. E.Winterfeldt, W.Krohn. *Angew. Chem.*, **79**, 722 (1967)
185. E.Winterfeldt, W.Krohn. *Chem. Ber.*, **102**, 2336 (1969)
186. E.Winterfeldt, W.Krohn, H.-U.Stracke. *Chem. Ber.*, **102**, 2346 (1969)
187. В.П.Пивненко. *Журн. орг. химии*, **6**, 2146 (1970)
188. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, А.С.Атавин. *Журн. орг. химии*, **11**, 1141 (1975)
189. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, А.С.Атавин, Е.Г.Чеботарева. *Химия гетероцикл. соединений*, 1427 (1975)
190. C.Weygand, E.Bauer. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **459**, 123 (1927)
191. G.Gaudiano, A.Ricca, L.Merlini. *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 2466 (1959)
192. N.D.Heindel, M.C.Chun. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1439 (1971)
193. А.Н.Волков, Л.В.Соколянская, Б.А.Трофимов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1430 (1976)
194. Ф.Кери, Р.Сандберг. *Углубленный курс органической химии. Т. 1.* (Под ред. В.М.Потапова). Химия, Москва, 1981
195. K.Narasaka, M.Kitamura. *Eur. J. Org. Chem.*, 4505 (2005)
196. K.Uchiyama, M.Yoshida, Y.Hayashi, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **27**, 607 (1998)
197. M.Yoshida, K.Uchiyama, K.Narasaka. *Heterocycles*, **52**, 681 (2000)
198. M.Yoshida, M.Kitamura, K.Narasaka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2003 (2003)
199. M.Kitamura, Y.Mori, K.Narasaka. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2373 (2005)
200. H.Kusama, Y.Yamashita, K.Uchiyama, K.Narasaka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 965 (1997)
201. G.Roman, E.Comanita, B.Comanita. *Tetrahedron*, **58**, 1617 (2002)
202. K.Uchiyama, K.Narasaka. *Tetrahedron*, **55**, 8915 (1999)
203. H.Tsutsui, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **28**, 45 (1999)
204. K.Narasaka. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 19 (2003)
205. H.Tsutsui, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **30**, 526 (2001)
206. M.Kitamura, S.Zaman, K.Narasaka. *Synlett*, 974 (2001)
207. M.Kitamura, S.Chiba, O.Saku, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **31**, 606 (2002)
208. M.Yoshida, M.Kitamura, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **31**, 144 (2002)
209. A.G.Fallis, I.M.Brinda. *Tetrahedron*, **53**, 17543 (1997)
210. J.Boivin, A.-M.Schiano, S.Z.Zard, H.Zhang. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4531 (1999)
211. M.Noack, R.Gottlich. *Chem. Commun.*, 536 (2002)
212. H.Nagashima, Y.Isono, S.Iwamatsu. *J. Org. Chem.*, **66**, 315 (2001)
213. S.Iwamatsu, H.Kondo, K.Matsubara, H.Nagashima. *Tetrahedron*, **55**, 1687 (1999)
214. A.J.Clark, R.P.Filik, G.H.Thomas. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4885 (1999)
215. A.J.Clark, R.P.Filik, D.M.Haddleton, A.Radique, C.J.Sanders, G.H.Thomas, M.E.Smith. *J. Org. Chem.*, **64**, 8954 (1999)
216. A.J.Clark, F.de Campo, R.J.Deeth, R.P.Filik, S.Gatard, N.A.Hunt, D.Lastecoueres, G.H.Thomas, J.-B.Verlhac, H.Wongtap. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 671 (2000)
217. F.de Campo, D.Lastecoueres, J.-B.Verlhac. *Chem. Commun.*, 2117 (1998)
218. M.Kitamura, M.Yoshida, T.Kikuchi, K.Narasaka. *Synthesis*, 2415 (2003)
219. C.O'Brien. *Chem. Rev.*, **64**, 81 (1964)
220. C.G.McCarty. In *The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond.* (Ed. S.Patai). Wiley-Interscience, London; New York; Sydney; Toronto, 1970. P. 363
221. P.W.Neber, A.Uber. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **467**, 52 (1928)
222. P.W.Neber, A.Burgard. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **493**, 281 (1932)
223. P.W.Neber, G.Huh. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **515**, 283 (1935)
224. P.W.Neber, A.Burgard, W.Thier. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **526**, 277 (1936)
225. D.J.Cram, M.J.Hatch. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 33 (1953)
226. M.J.Hatch, D.J.Cram. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 38 (1953)
227. R.F.Parcell. *Chem. Ind. (London)*, **33**, 1396 (1963)
228. D.F.Morrow, M.E.Butler. *J. Heterocycl. Chem.*, **1**, 53 (1964)
229. D.F.Morrow, M.E.Butler, E.C.Y.Huang. *J. Org. Chem.*, **30**, 579 (1965)
230. A.Diez, A.Voldoire, I.Lopez, M.Rubiralta, V.Segarra, L.Pages, J.M.Palacios. *Tetrahedron*, **51**, 5143 (1995)
231. H.O.House, W.F.Berkowitz. *J. Org. Chem.*, **28**, 2271 (1963)
232. T.Ooi, M.Takahashi, K.Doda, K.Maruoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7640 (2002)
233. T.Tsuritani, K.Yagi, H.Shinokubo, K.Oshima. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5613 (2003)
234. K.Itoh, A.Miyake, N.Tada, M.Hirata, Y.Oka. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 130 (1984)
235. A.Miyake, K.Itoh, N.Tada, M.Tanabe, M.Hirata, Y.Oka. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2329 (1983)

236. D.L.Coffen, U.Hengartner, D.A.Katonak, M.E.Mulligan, D.C.Burdick, G.L.Olson, L.J.Todaro. *J. Org. Chem.*, **49**, 5109 (1984)
237. J.L.LaMattina. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 533 (1983)
238. J.Hoch. *Compt. Rend.*, **198**, 1865 (1934)
239. K.N.Campbell, J.F.McKenna. *J. Org. Chem.*, **4**, 198 (1939)
240. K.N.Campbell, B.K.Campbell, E.P.Chaput. *J. Org. Chem.*, **8**, 99 (1943)
241. K.N.Campbell, B.K.Campbell, J.F.McKenna, E.P.Chaput. *J. Org. Chem.*, **8**, 103 (1943)
242. K.N.Campbell, B.K.Campbell, L.G.Hess, I.J.Schaffner. *J. Org. Chem.*, **9**, 184 (1944)
243. A.Laurent, A.Muller. *Tetrahedron Lett.*, **10**, 759 (1969)
244. G.Alvernhe, A.Laurent. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3003 (1970)
245. G.Alvernhe, A.Laurent. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1913 (1971)
246. R.Chaabouni, A.Laurent, P.Mison. *Tetrahedron Lett.*, **14**, 1343 (1973)
247. R.Bartnik, A.Laurent. *C. R. Acad. Sci.*, 289 (1974)
248. Y.Diab, A.Laurent, P.Mison. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2202 (1974)
249. S.Eguchi, Y.Ishii. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 1434 (1963)
250. K.Imai, Y.Kawazoe, T.Taguchi. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1083 (1976)
251. C.P.Felix, N.Khatimi, A.J.Laurent. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3303 (1994)
252. C.P.Felix, A.J.Laurent, S.Lesniac, P.Mison. *J. Chem. Res. (S)*, 32 (1991)
253. K.Kotera, S.Miyazaki, H.Takahashi, T.Okada, K.Kitahonoki. *Tetrahedron*, **24**, 3681 (1968)
254. K.Kotera, T.Okada, S.Miyazaki. *Tetrahedron Lett.*, **8**, 845 (1967)
255. J.C.Philips, C.Perianayagam. *Tetrahedron Lett.*, **16**, 3263 (1975)
256. K.Kotera, K.Kitahonoki. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1**, 305 (1969)
257. B.A.Trofimov, O.A.Tarasova, M.V.Sigalov, A.I.Mikhaleva. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9181 (1995)
258. Н.Н.Махова, В.Ю.Петухова, Л.И.Хмельницкий. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2107(1982)
259. H.G.Richey Jr., R.C.McLane, C.J.Phillips. *Tetrahedron Lett.*, **17**, 233 (1976)
260. K.E.Rodrigues, A.Basha, J.B.Summers, D.W.Brooks. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3455 (1988)
261. C.J.Moody, P.T.Gallagher, A.P.Lightfoot, A.M.Z.Slawin. *J. Org. Chem.*, **64**, 4419 (1999)
262. T.Kolasa, S.Sharma, M.J.Miller. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4973 (1987)
263. P.Laurent, H.Miyaji, S.R.Collinson, I.Prokes, C.J.Moody, J.H.R.Tucker, A.M.Z.Slawin. *Org. Lett.*, **4**, 4037 (2002)
264. T.S.Cooper, P.Laurent, C.J.Moody, A.K.Takle. *Org. Biomol. Chem.*, 265 (2004)
265. N.B.Ambhaikar, J.P.Snyder, D.C.Liotta. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3690 (2003)
266. А.П.Терентьев, Н.И.Гусарь. *Журн. общ. химии*, **35**, 125 (1965)
267. M.C.Schopohl, K.Bergander, O.Kataeva, R.Fröhlich, S.R.Waldvogel. *Synthesis*, 2689 (2003)
268. Л.М.Мещерякова, В.А.Загоревский, Э.К.Орлова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1694 (1978)
269. H.Spreitzer, G.Buchbauer, C.Püringer. *Tetrahedron*, **45**, 6999 (1989)
270. S.R.Landor, O.O.Sonola, A.R.Tatchell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1902 (1974)
271. A.K.Ghosh, S.P.McKee, W.M.Sanders. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 711 (1991)
272. Y.Kikugawa, M.Kawase. *Chem. Lett.*, **6**, 1279 (1977)
273. A.Ono, K.Uchiyama, J.Hayashi, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, **27**, 437 (1998)
274. D.D.Sternbach, W.C.L.Jamison. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3331 (1981)
275. F.Hodosan, V.Ciuraru. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1997 (1971)
276. K.H.Bell. *Aust. J. Chem.*, **23**, 1415 (1970)
277. M.Periasamy, S.Sivakumar, M.N.Reddy. *Synthesis*, 1965 (2003)
278. S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Shimizu, K.Ito. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1859 (1990)
279. R.F.Borch, M.D.Bernstein, H.D.Durst. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897 (1971)
280. D.Lloyd, R.H.McDougall, F.I.Wasson. *J. Chem. Soc.*, 822 (1965)
281. A.Corsaro, U.Chiacchio, V.Pistara. *Synthesis*, 1903 (2001)
282. H.B.Hass, A.G.Susie, R.L.Heider. *J. Org. Chem.*, **15**, 8 (1950)
283. J.K.Whitecell, M.A.Whitecell. *Synthesis*, 517 (1983)
284. J.P.Freeman. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3869 (1960)
285. L.Singh, R.N.Ram. *Synth. Commun.*, **23**, 3139 (1993)
286. D.S.Bose, A.V.Narsaiah. *Synth. Commun.*, **30**, 1153 (2000)
287. F.Shirini, M.A.Zolfigol, B.Mallakpour, S.E.Mallakpour, A.R.Hajipour, I.M.Baltork. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1555 (2002)
288. H.Firouzabadi, A.Jamalian, B.Karimi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1761 (2002)
289. R.V.Hangarge, A.S.Mane, V.P.Chavan, M.S.Shingare. *Indian J. Chem., Sect. B*, **41**, 1302 (2002)
290. W.Chrisman, M.J.Blankinship, B.Taylor, C.E.Haris. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4775 (2001)
291. B.A.Nattier, K.J.Eash, R.S.Mohan. *Synthesis*, 1010 (2001)
292. D.S.Bose, A.V.Narsaiah. *Synth. Commun.*, **30**, 3121(2000)
293. A.Khazaei, R.G.Vaghei. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3073 (2002)
294. S.Chandrasekhar, K.Gopalaiah. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4023 (2002)
295. M.M.Hashemi, Y.A.Beni. *Synth. Commun.*, **31**, 295 (2001)
296. D.S.Bose, A.V.N.Reddy, A.P.R.Das. *Synthesis*, 1883 (2003)
297. M.M.Heravi, M.Tajbakhsh. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **176**, 195 (2001)
298. A.R.Hajipour, S.E.Mallapour, S.Knoll. *Synth. Commun.*, **32**, 9 (2002)
299. M.M.Heravi, D.Ajami, B.Mohajerani, K.Tabar-Hydar, M.Ghassemzaden. *Synth. Commun.*, **32**, 3325 (2002)
300. H.J.P.de Lijser, F.H.Fardoun, J.R.Sawyer, M.Quant. *Org. Lett.*, **4**, 2325 (2002)
301. A.V.Narsaiah, K.Nagaiah. *Synthesis*, 1881 (2003)
302. N.S.Krishnaveni, K.Surendra, Y.V.D.Nageswar, K.R.Rao. *Synthesis*, 1968 (2003)
303. A.Khazaei, A.A.Manesh. *Synthesis*, 1739 (2004)
304. A.Khazaei, A.A.Manesh, A.H.Ghasemi. *Synthesis*, 2784 (2004)
305. A.Khazaei, A.A.Manesh. *Synthesis*, 1929 (2005)
306. К.Бюлер, Д.Пирсон. *Органические синтезы. Ч. 2. Мир, Москва, 1973*
307. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, С.Е.Коростова, Л.Н.Балабанова, А.Н.Васильев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 690 (1976)
308. G.A.Olah, Y.D.Vankar, A.Garcia-Luna. *Synthesis*, 227 (1979)
309. G.Sosnovsky, J.A.Krogh. *Z. Naturforsch. B*, **34**, 511 (1979)
310. N.K.A.Dalgard, K.E.Larsen, K.B.G.Torssell. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **38**, 423 (1984)
311. A.Carotti, F.Campagna, R.Ballini. *Synthesis*, 56 (1979)
312. C.R.Hauser, E.Jourdan. *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2450 (1935)
313. A.F.Hegarty, P.J.Tuohey. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1313 (1980)
314. B.R.Cho, J.C.Lee, N.S.Cho, K.D.Kim. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 489 (1989)
315. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Химия гетероцикл. соединений*, 1299 (1987)
316. П.Ф.Гембицкий, Д.С.Жук, В.А.Каргин. *Химия этиленмина. Наука, Москва, 1966*
317. P.Scheiber, P.Nemes. *Heterocycles*, **41**, 2189 (1995)
318. H.Cho, K.Murakami, H.Nakanishi, H.Isoshima, K.Hayakawa, I.Uchida. *Heterocycles*, **48**, 919 (1998)
319. D.R.Smith, M.Maienthal, J.Tipton. *J. Org. Chem.*, **17**, 294 (1952)
320. K.Hattori, K.Maruoka, H.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3395 (1982)
321. A.F.Ferris. *J. Org. Chem.*, **25**, 12 (1960)
322. A.F.Ferris, G.S.Johnson, F.E.Gould. *J. Org. Chem.*, **25**, 1813 (1960)
323. A.Hassner, W.A.Wentworth. *Chem. Commun.*, 44 (1965)
324. E.C.Taylor, A.McKillop, R.E.Ross. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1990 (1965)
325. H.Fujioka, M.Miyazaki, H.Kitagawa, T.Yamanaka, H.Yamamoto, K.Takuma, Y.Kita. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1634 (1993)
326. A.Kaneda, M.Nagatsuka, R.Sudo. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2705 (1967)
327. C.Buron, L.El Kaim, A.Uslu. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8027 (1997)
328. H.-U.ReiBig, C.Hippeli, T.Arnold. *Chem. Ber.*, **123**, 2403 (1990)

329. C.Hippeli, H.-U.Reiig. *Liebigs Ann. Chem.*, 217 (1990)
330. S.Tanimoto, H.Matsumoto, M.Hojo, A.Toshimitsu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3153 (1991)
331. A.Tahdi, S.L.Titouani, M.Soufiaoui. *Tetrahedron*, **54**, 65 (1998)
332. R.A.Al-Qawasmeh, T.H.Al-Tel, R.J.Abdel-Jalil, W.Voelter. *Chem. Lett.*, **28**, 541 (1999)

OXIMES AS REAGENTS

A.I.Mikhaleva, A.B.Zaitsev, B.A.Trofimov

A.E.Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Fax (3952)396–046

Stockholm University

SE-10691 Stockholm, Svante Arrhenius, 12/A-6, Sweden, Fax +46(8)154–908

Data on the chemical properties of oximes and their derivatives widely used for the preparation of various nitrogen-containing acyclic and heterocyclic compounds are systematised and analysed. The polyfunctional nature of oximes is specially noted and their unique properties as reagents for targeted organic synthesis in the presence of bases are demonstrated.

Bibliography — 332 references.

Received 13th July 2005