

Нетипичные трансформации 2-изоксазолинов

Е.В.Королева, Ф.А.Лахвич

Институт биоорганической химии Академии наук Белоруссии

220041 Минск, ул. Жодинская, 5/2, Белоруссия, факс (017-2)63-7274

Систематизированы данные о нетипичных превращениях 2-изоксазолинов, наблюдавшихся как при их получении традиционными методами, так и в различных реакциях, в основном с реагентами нуклеофильного характера. Обсуждены возможные механизмы таких реакций. Особое внимание уделено трансформациям 2-изоксазолинов под действием комплексных металлоорганических соединений.

Библиография — 78 ссылок.

Оглавление

I. Введение	31
II. Взаимодействие 2-изоксазолинов с основаниями	31
III. 1,4-Циклореверсия 2-изоксазолинов	32
IV. 1,3-Циклореверсия 2-изоксазолинов	38
V. Ароматизация 2-изоксазолинов	41

I. Введение

Изоксазолы и их дигидропроизводные — 2-изоксазолины (далее изоксазолины) — являются синтетическими предшественниками различных ациклических соединений. Они широко применяются в органическом синтезе для получения β -гидроксикетонов и β -дикетонов, γ -аминоспиртов, еноксимов, еноктонов, β -аминоенонов. Благодаря универсальному нитрилоксидному методу получения изоксазолов и изоксазолинов, а также латентной бифункциональности изоксазольного гетероцикла разработанный в последние двадцать лет, так называемый «изоксазолиновый путь»,¹ стал признанным методом полного синтеза природных соединений, в том числе антибиотиков, нуклеозидов, алкалоидов, витаминов, стероидов, простаноидов.

Применение изоксазолов в полном химическом синтезе природных соединений и связанные с ним аспекты получения и трансформаций изоксазолов и изоксазолинов ранее были отражены в ряде обзоров¹⁻⁵.

Большее внимание в этих обзорах уделено восстановительному расщеплению гетероцикла по связи N—O. Эта реакция является традиционным методом реализации латентной бифункциональности изоксазольного цикла. Реакции же изоксазолинов с нуклеофильными агентами, достаточно интенсивно изучавшиеся на первом этапе

исследований свойств и превращений изоксазольного цикла, после открытия селективных реакций восстановительного расщепления гетероцикла перестали привлекать внимание исследователей. Поэтому они не находили широкого синтетического применения, за исключением расщепления 3-замещенных изоксазолинов в гидроксинитрилы⁶ и 3-замещенных изоксазолинов в еноксимы.⁷

Однако в последнее время исследователи вновь проявили интерес к трансформациям изоксазолинов под действием нуклеофильных агентов. Причиной тому служит прежде всего применение в современном органическом синтезе, в том числе в химии изоксазолинов, новых реагентов, в частности, комплексных металлоорганических систем. Применение металлоорганических реагентов, в которых восстановительная способность сочетается с основными свойствами, привело к открытию трансформаций, нетипичных для изоксазолиновых соединений. В настоящем обзоре систематизирована и обсуждена информация о современном состоянии проблемы таких неординарных реакций изоксазолинов.

II. Взаимодействие 2-изоксазолинов с основаниями

Молекула 2-изоксазолина (1), имеющая два гетероатома с неподеленными электронными парами и ненасыщенную связь C=N, характеризуется неравномерным распределением электронной плотности по циклу и наличием потенциально подвижных («кислых») атомов водорода при атомах C(3), C(4) и C(5). Под действием основания может происходить их депротонирование, сопровождающееся генерированием одного из возможных циклических карбанионов (2a–e) (схема 1).

Склонность к расщеплению основаниями проявляют незамещенные в положениях 3 или 4 производные 2-изоксазолинов. Именно протоны при этих углеродных атомах являются наиболее «кислыми» с точки зрения распределения электронной плотности в молекуле изоксазолина. Так, незамещенные по атому C(3) изоксазолины при взаимодействии с основанием дают изоксазолиновый анион 2a. При последующем расщеплении связи N—O производное изоксазо-

Е.В.Королева. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии простагландинов ИБОХ АН Белоруссии. Телефон (017-2)63-7615.

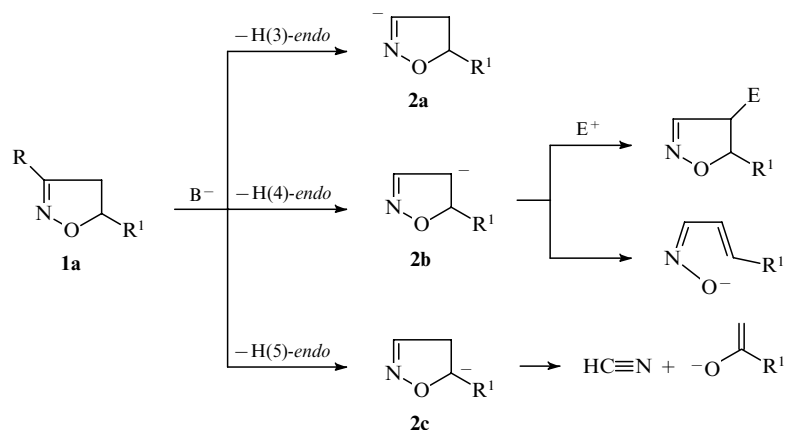
Область научных интересов: химия производных изоксазола и химический синтез простаноидов.

Ф.А.Лахвич. Член-корреспондент АН Белоруссии, доктор химических наук, заведующий той же лабораторией.

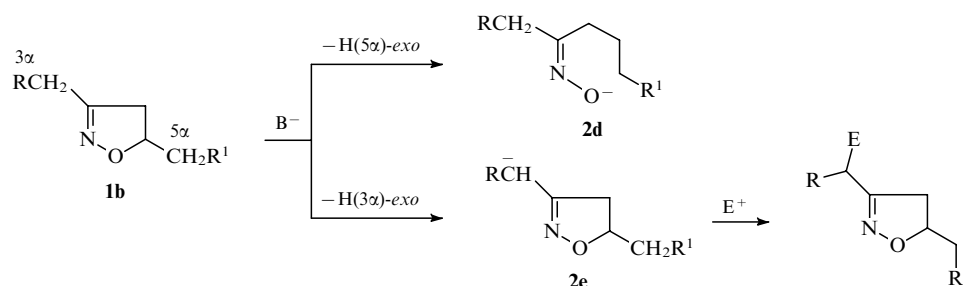
Область научных интересов: химия циклических β -ди- и β -трикетонов и проблемы их использования в синтезе природных соединений; синтез и структурно-функциональные аспекты простаноидов, стероидов и родственных низкомолекулярных биорегуляторов.

Дата поступления 6 марта 1996 г.

Схема 1

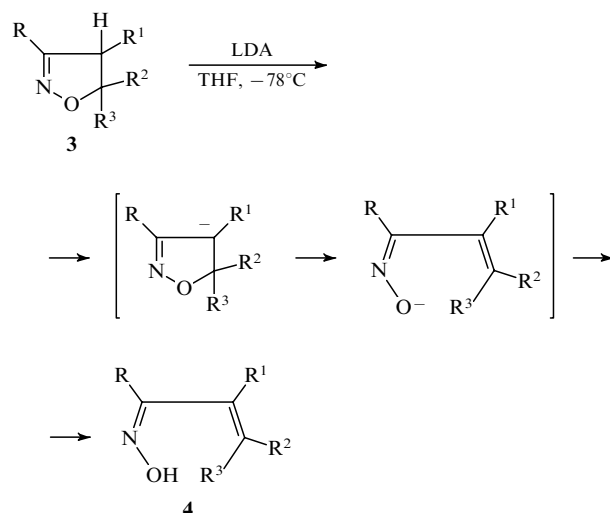


R = H (a).



лина превращается в соединение с гидроксинитрильной группировкой.^{6, 8–10}

3-Замещенные изоксазолины **3** расщепляются только в присутствии сильных оснований. Эта реакция была широко и последовательно изучена Джегером и соавт.^{2, 7, 11–13} На первой стадии под действием сильного основания происходит отрыв протона от атома C(4) (4-эндо-депротонирование) с образованием изоксазолининового аниона, типа **2b** (схема 1), который стабилен при $-60 \div -80^\circ\text{C}$, а при комнатной температуре расщепляется, давая нециклический еноксимат-анион и затем еноксим **4**.



Разработаны препаративные методы расщепления изоксазолинов в ненасыщенные оксими диизопропиламидом лития (LDA)^{7, 14} и димилнатрием,¹⁵ нашедшие применение в синтезе полифункциональных органических (в том числе природных) соединений.^{3, 16–18}

Если в изоксазолине имеются алкильные заместители, то с реакцией 4-эндо-депротонирования конкурирует экзо-депротонирование, однако установлено, что 4-эндо-протон имеет более высокую кислотность и в стандартных для этой

реакции условиях (-78°C , LDA) депротонируется первым.¹⁸ По способности отщепляться под действием оснований атомы водорода C-алкил-2-изоксазолинов образуют следующий ряд: 3-эндо > 4-эндо > 3-экзо > 5-эндо.

Джегер¹² предложил обобщенную схему, включающую четыре возможных направления трансформации 3-замещенного изоксазолинового гетероцикла, происходящие с участием оснований (см. схему 1). Подвижность протонов H(4) изоксазолинового цикла может быть использована для введения заместителей в молекулу изоксазолина методом так называемого «джегеровского алкилирования».^{7, 11–13, 17–19} Алкилирование анионов **2b** и **2e** электрофилами применяется для модификации гетероцикла и последующего генерирования из производного 2-изоксазолина функционализированного ациклического соединения.^{2, 3}

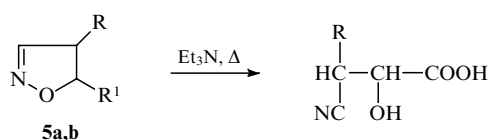
Из рассмотрения большого количества работ следует, что получение однозначного результата в реакциях с основаниями проблематично из-за многих факторов. Основными среди них являются строение субстрата и природа взаимодействующего с ним основания. Направление и легкость расщепления изоксазолинового цикла зависят от конкретного строения производного изоксазолина, прежде всего распределения электронной плотности в молекуле.^{20, 21} При этом наличие или отсутствие заместителей при углеродных атомах гетероцикла и их электронное влияние на цикл в конечном счете определяет место депротонирования под действием основания. Очевидно, что заместители, имеющие поляризованные связи, гетероатомы и т.д., могут критически повлиять на направление реакции. Такие ситуации и будут объектом дальнейшего обсуждения.

III. 1,4-Циклореверсия 2-изоксазолинов

Циклореверсия 2-изоксазолинов — распад гетероцикла по двум связям — нередко осложняет нормальный (типичный) процесс расщепления изоксазолинового цикла под действием основных реагентов (а также металлоорганических и некоторых других), обычно происходящий по одной из связей фрагмента N—O—C. Для изоксазолинов известны два (по числу имеющихся в гетероциклическом фрагменте связей C—C) типа циклораспада — 1,3 и 1,4.

При циклораспаде всегда происходит разрыв связи между гетероатомами, поскольку эта связь является наиболее уязвимым местом в цикле. Наиболее вероятно, что именно фрагмент $C=N-O$ цикла взаимодействует с реагентом. Так, отмечалось, что в реакциях восстановительного расщепления хелатирование различных восстанавливающих реагентов (например, комплексных гидридов металлов, катализаторов гидрирования и др.) осуществляется с помощью этого фрагмента молекулы изоксазолина.¹⁸ Местом второго разрыва цикла является одна из двух $C-C$ связей — $C(3)-C(4)$ при 1,3-циклореверсии и $C(4)-C(5)$ — при 1,4-циклореверсии. При взаимодействии с нуклеофилом (основанием) реакционным центром является углеродный атом, обладающий наиболее кислым протоном. Место второго разрыва цикла в значительной степени определяется конкретным строением молекулы изоксазолина, например, наличием заместителей, способных влиять на распределение электронной плотности при атомах цикла.

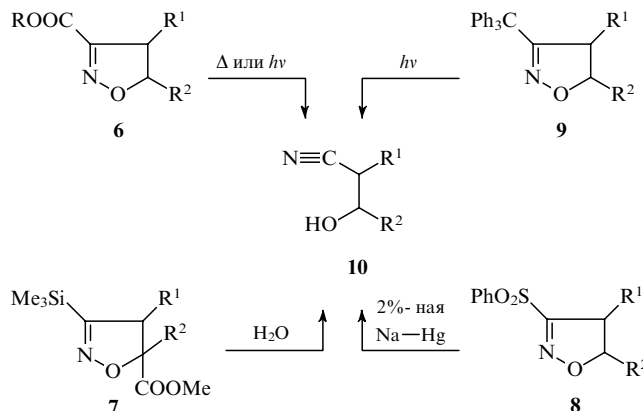
Так, в связи с циклореверсией, как правило сопутствующей основному (типичному) направлению реакции, существует проблема препаративного получения гидроксинитрилов из изоксазолинов. Высокостереоселективная реакция расщепления изоксазолинов в гидроксинитрилы была впервые описана Хьюзеном и соавт.⁶ для изоксазолин-5-карбоновой (**5a**) и 4-метилизоксазолин-5-карбоновой кислот (**5b**), которые при обработке триэтиламином количественно превращались соответственно в 2-гидрокси-3-цианопропионовую и 2-гидрокси-3-цианомасляную кислоты.⁶



R = H (a), CH₃ (b); R¹ = COOH.

Аналогично происходило расщепление других 3-незамещенных изоксазолинов под действием оснований.^{22,23} Последовательность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к олефинам и последующего расщепления получаемых при этом изоксазолинов основанием представляет собой достаточно простой, универсальный и стереоспецифичный метод получения соединений с вицинальной гидроксинитрильной группировкой.

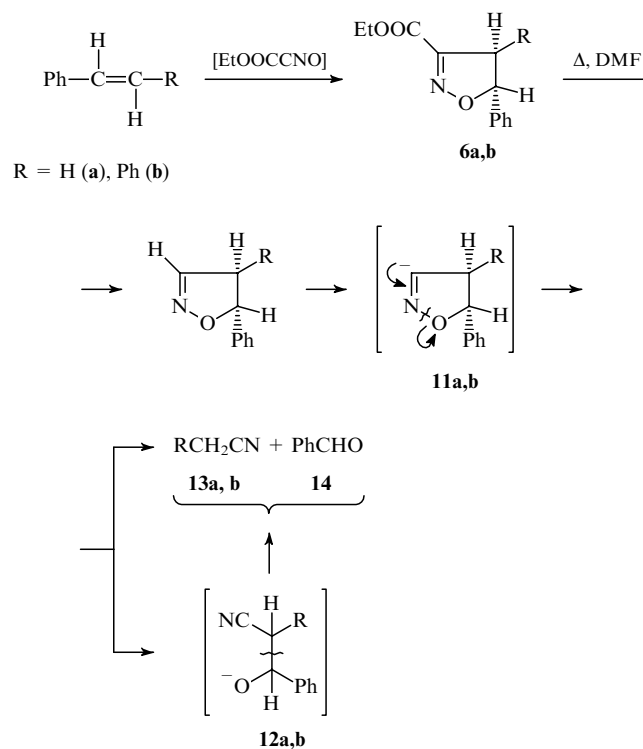
Границы применения этого метода были расширены за счет использования 3-замещенных 2-изоксазолинов **6-9**, которые могли при определенных условиях генерировать 3-незамещенный изоксазолин **5** либо соответствующий анион или радикал. Так, фотолитическое или пиролизическое декарбоксилирование изоксазолин-3-карбоновых кислот и их производных **6** сопровождалось одновременным рас-



щеплением гетероцикла с образованием β-гидроксинитрилов **10**.²⁴⁻²⁶ Аналогично расщеплялись 3-трифенилметил-2-изоксазолины **9**,²⁷ 3-триалкилсилил-2-изоксазолины **7**²⁸ и производные 3-фенилсульфонилизоксазолинов **8**.^{22,25} Эти методы явились полезными для решения целого ряда синтетических задач и широко используются в синтезе полифункциональных соединений.^{6,10,25,28-33} Соединения **5-9** в указанных реакциях ведут себя одинаково и, как будет показано ниже, имеют сходные механизмы расщепления (циклораспада) изоксазолинового гетероцикла. Поэтому вся группа этих реакций, включая взаимодействие с нуклеофильными агентами, пиролизическое и фотолитическое расщепление, рассматривается в одном разделе.

При пиролизическом декарбоксилировании производных изоксазолин-3-карбоновой кислоты, не содержащей ароматических заместителей, β-гидроксинитрил **10** образуется с количественным выходом. Однако во многих случаях, наряду с гидроксинитрилами **10** образуются и другие продукты. При нагревании этилового эфира 5-фенилизоксазолин-3-карбоновой кислоты **6a** до 120–130°C с выходом 65–90% образуется гидроксинитрил **10** (R¹ = H, R² = Ph) и следы бенzalдегида. Эфир изоксазолин-3-карбоновой кислоты **6b**, полученный на основе *trans*-стильбена (R = Ph), в тех же условиях с количественным выходом дает смесь (1 : 1) фенилацетальдегида (**13**) и бенzalдегида (**14**) — продуктов распада цикла по связям N–O (анион **11b**) и C(4)–C(5) (алкоксид-ион **12b**) (схема 2).²⁶

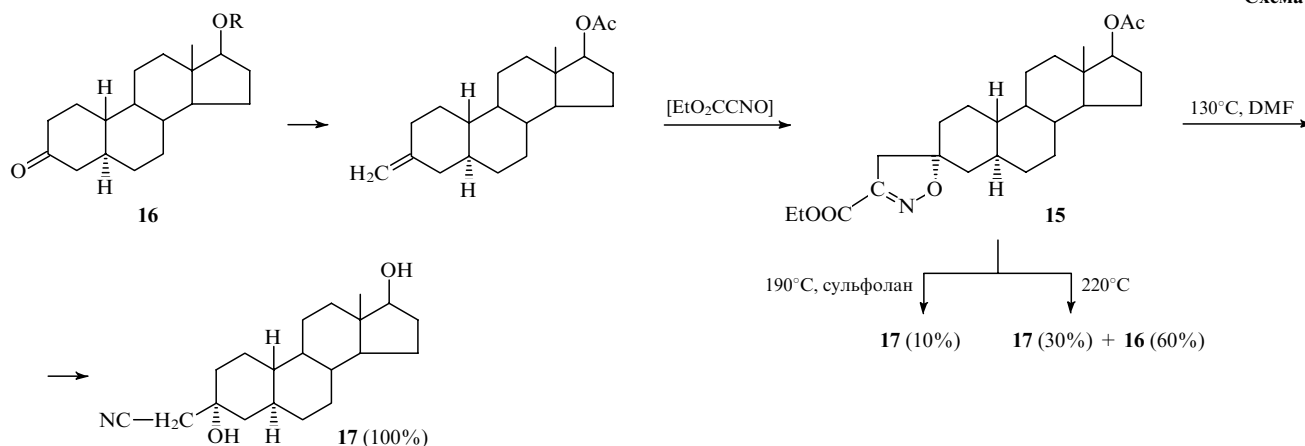
Схема 2



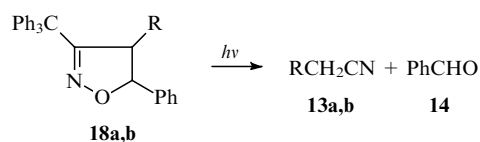
Стероидный изоксазолин **15**, полученный на основе кетона **16** (1 ч, 130°C, ДМФА) дает с количественным выходом гидроксинитрил **17**. Однако при 220°C образуется 30% гидроксинитрила **17** и 60% кетона **16**, а при 190°C в сульфолане за 30 мин образуется всего 10% гидроксинитрила (схема 3).²⁶

В условиях фотолиза 3-трифенилметил-5-фенилизоксазолин (**18a**) и 3-трифенилметил-4,5-дифенилизоксазолин (**18b**), полученные из стирола и *trans*-стильбена соответственно, давали различные количества бенzalдегида. Стероидный

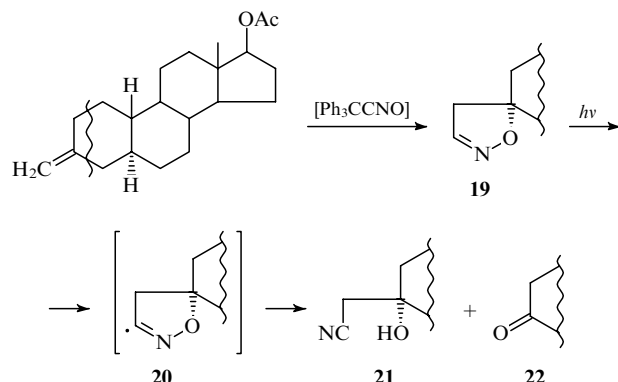
Схема 3



изоксазолин **19** в этих условиях превращался (через радикал **20**) в смесь кетона **22** (до 48%) и гидроксинитрила **21** (до 5%).²⁷

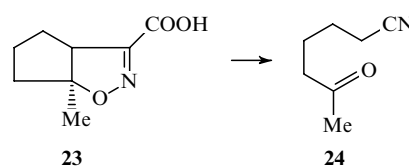


R = H (a); R = Ph (b).



Механизм циклораспада, предложенный Кауфманном и Кальдовой,^{26,27} включает генерирование циклического карбаниона **11**. Последующий разрыв наиболее слабой связи N—O приводит либо к нециклическому алкоксид-иону **12**, либо, в зависимости от прочности связи C(4)—C(5), происходит синхронная фрагментация гетероцикла с образованием нитрила **13** и альдегида **14**. Таким образом, цикловерсия карбаниона **11** может происходить либо последовательно **11** → **12** → **13** + **14**, либо синхронно **11** → **13** + **14** (см. схему 2). Очевидно распад генерированного фотолитически радикала **20** происходит по аналогичной схеме.

Результат конверсии 3-фенилсульфонилизоксазолинов **8a–h** зависит от структуры заместителей при атомах C(4) и C(5) гетероцикла (табл. 1). Так, реакция фенилсульфонилпроизводных **8a–f** с амальгамой натрия дает с выходами 83–94% соответствующие гидроксинитрилы в виде единственных диастереомеров. Интересно, что в то время как 3-фенилсульфонилпроизводное **8f** расщепляется в соответствующий гидроксинитрил **10f**, изоксазолин-3-карбоновая кислота (**23**) при декарбонировании дает только продукт циклораспада по связи C(4)—C(5) — 6-оксогептанонитрил (**24**).²⁵



3-Фенилсульфонил-4,5-дифенилизоксазолины **8g,h** при обработке амальгамой натрия дают те же продукты цикловерсии (**13b** и **14**^{22,23}), которые образуются при декарбонировании 4,5-дифенилизоксазолин-3-карбоновой кислоты.²⁶ Состав продуктов расщепления изоксазолинов основаниями зависит также от pH среды — при использовании фосфатного буфера образуется смесь гидроксинитрила, бензильного спирта (продукт последующего восстановления бензальдегида амальгамой натрия) и фенилацетальдегида. Отмечено, что при pH > 10 образуются в основном продукты цикловерсии, при pH < 9 — гидроксинитрилы (процесс конверсии при этом незначителен). Поскольку в водном растворе гидроксида натрия конверсия гидроксинитрилов, полученных из изоксазолинов **8g,h**, в бензальдегид и фенилацетальдегид происходила за несколько минут, можно предположить, что последние являются продуктами ретроальдольной реакции гидроксинитрила, образовавшимися вследствие лабильности гидроксинитрила в отношении оснований. Однако вполне вероятно, что и N—O-расщепление изоксазолинового цикла в гидроксинитрил и конкурирующей с ним процесс цикловерсии протекают по единому механизму, в котором цикловерсия — один из путей стабилизации циклического карбаниона **11** или ациклического алкоксид-иона **12**.

Анион **11**, который был постулирован для циклораспада изоксазолин-3-карбоновых кислот **6**,^{26,27} по-видимому, является промежуточным при расщеплении 3-незамещенных (**5**),⁶ 3-фенилсульфонил- (**8**)²² и 3-триметилсилилизоксазолинов (**7**),²⁸ хотя прямое доказательство такого механизма не получено. Генерирование изоксазолинииевого аниона **11** из 3-фенилсульфонил-, 3-триметилсилил- и 3-карбоксиизоксазолинов происходит путем расщепления связи C(3)—X (X = S, Si, C). Следует отметить, что сходство продуктов наблюдаемых реакций свидетельствует в пользу общего интермедиата, которым может быть соответствующий 3-незамещенный изоксазолин, генерирующий анион (либо радикал). В тех случаях, когда наблюдается разрыв связи C(4)—C(5), а β-гидроксинитрил термически стабилен в реакционных условиях, можно постулировать протекание цикло-распада через промежуточное образование ациклического алкоксид-иона **12**.²⁶ Другой возможный механизм этой реакции — согласованная цикловерсия карбаниона **11** с образованием соединений **13** и **14**.²⁵

Таблица 1. Расщепление 3-фенилсульфонилизоксазолинов **8a–h** амальгамой натрия²¹ до гидроксинитрилов **10a–h**.

3-Фенилсульфонил-изоксазолины 8	β -Гидроксинитрилы 10	Выход, %
		91
		94
		89
		86
		83
		93
		0
		0

Расщепление алкоксида-иона **12** должно быть очень быстрым и конкурировать с протонированием. Так, наблюдалась конверсия β -гидроксинитрила **10f** в кетонитрил **24** при действии основания (170°C), и этот факт согласуется с быстрым разрывом связи C(4)–C(5) в алкоксидионе.²² Авторы полагают, что в процессе декарбоксилирования алкоксид-ион **12** генерируется первоначально в возбужденном состоянии, и такой «горячий» алкоксидион легче подвергается фрагментации.

Если рассматривать изоксазолины как латентную форму β -гидроксикетонов, а процесс образования изоксазолинов и их расщепления в гидроксикетоны как эквивалент альдольной конденсации, то 1,4-цикловерсия, в сущности, является ретроальдольным распадом.

Кроме рассмотренных случаев 1,4-цикловерсии изоксазолинового цикла, когда генерирование изоксазолинового аниона типа **2a** происходит с участием нуклеофильных

реагентов, известен и другой вариант 1,4-цикловерсии изоксазолинов, который представляет собой распад изоксазолинового цикла, происходящий без депротонирования и сопровождающийся образованием двух карбонильных соединений. Примеры такого циклораспада наблюдались как конкурирующие процессы при расщеплении изоксазолинов поликарбонилами металлов.^{34–38}

В 1984–1987 гг. были разработаны препаративные методы термолитического и фотолитического расщепления изоксазолинов в β -гидроксикетоны в присутствии поликарбонил металлов.^{34, 35, 37} Однако эта реакция не проходит однозначно. Так, в случае фенилзамещенных изоксазолинов **25a, b** образуются альдегиды **26** и кетоны **27** — продукты ретроальдольного распада гетероцикла по связям N–O и C(4)–C(5) (схема 4). Изоксазолины, не содержащие заместителя при атоме C(5), дополнительно к продуктам 1,4-цикловерсии дают соответствующие β -гидроксикетоны **28** или аминокетоны. Установлено также, что 1,4-цикловерсия является основным направлением расщепления изоксазолинов Mo(CO)₆ в безводной среде.³⁷

В табл. 2 приведены выходы продуктов фотолитического (под действием Fe(CO)₅) и термического (под действием Fe₂(CO)₉) расщепления 2-изоксазолинов **25a–i**.³⁴ Представленные результаты могут быть объяснены с помощью механизма циклораспада, приведенного на схеме 4. Наиболее вероятным считается распад через промежуточный комплекс **29** и его расщепление с образованием биполярного комплекса **30**, быстрый гидролиз которого приводит к β -гидроксикетону **28**. В безводной среде наблюдается распад по связи C(4)–C(5). *n*-Донорный комплекс **29** изоксазолина с Fe(CO)₄, генерируемый из Fe(CO)₅ фотохимически или из Fe₂(CO)₉ термически, расщепляется в интермедиаты **30** или **31**, которые далее распадаются с образованием альдегида **26** и винилнитренового комплекса **32** (либо его протонированной формы **33**). Фактором, способствующим легкому расщеплению связи N–O, вероятно, является делокализация π -*d*-электронов от Fe на π^* -орбиталь фрагмента C=N–O гетероцикла. В метаноле (или в присутствии воды) комплекс **32** подвергается восстановлению с образованием имина **34** (главный путь), или происходит внедрение карбонила с образованием винилизоцианата **35** (минорный путь). Выделение стабильного метилмезилкетимина в случае изоксазолина **25g** доказывает промежуточное образование соответствующего имина **34**. В присутствии воды винилизоцианат **35a** (R¹ = Ph) разлагается до кетона **27a** через промежуточную кислоту **36**, а в метаноле дает 1-фенилвинилкарбамат **37a**. Имин **34a** гидролизуеться при обработке водой (или в

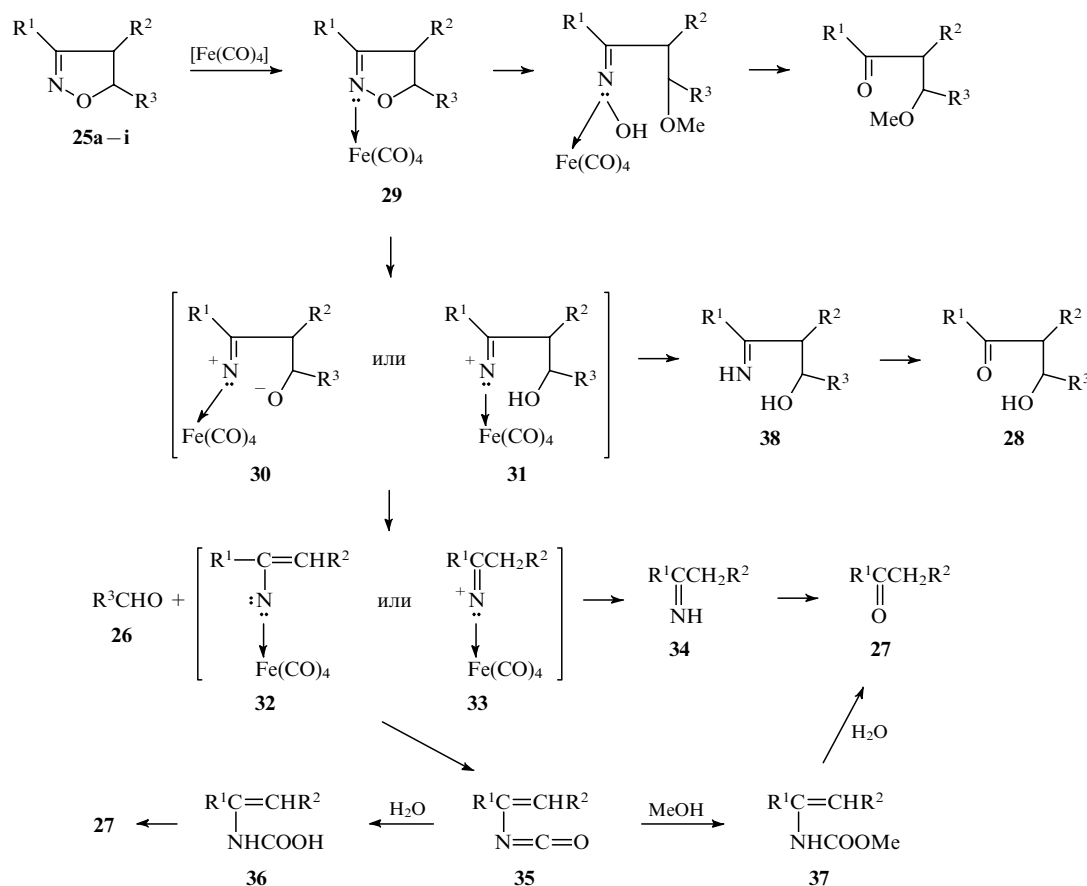
Таблица 2. Расщепление 2-изоксазолинов поликарбонилами железа при фотолитизе.³⁴

Соединения 25	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выходы продуктов, %		
					26	27	28
a	Ph	H	Ph	24	57	69	—
a^a	Ph	H	Ph	6	73	81	—
b	Ph	Ph	Ph	10	62	96	—
b^a	Ph	Ph	Ph	3	42	84	—
c	Ph	H	Hexyl	24	52	86	—
c^a	Ph	H	Hexyl	4	—	53	30
d	Me	H	Ph	2	53 ^b	57 ^b	—
e	Me	H	Hexyl	6	61 ^b	54 ^b	—
f	Ph	H	Vinyl	24	54 ^b	78 ^b	—
g	Mes	H	Ph	6	6	58	91
h	Ph	H	H	19	см. ^c	35	60
i	Ph	Me	H	5	см. ^c	45	40

^a Термическая обработка. ^b Выделен в виде 2,4-ДНФ.

^c Не выделялся.

Схема 4



ее присутствии), давая кетон **27a**. Таким образом, интермедиаты **32** (или **33**) очень лабильны в протонных средах или в присутствии следов воды. Карбамат **37** также может гидролизироваться в кетон **27**. Образование последнего может проходить и через последовательные трансформации интермедиатов **32** (или **33**) в имин **34**.³⁴

Природа заместителя при атоме C(3), по-видимому, существенно не влияет на путь реакции. Так, результаты реакции для 3-метил- (**25e**) и 3-фенилзамещенных (**25a**) изоксазолинов сопоставимы (см. табл. 2). Вероятно, замещение при атоме C(5) наиболее важно для расщепления связи C(4)–C(5). Отсутствие заместителей при атоме C(5) препятствует ее разрыву. Так, для незамещенных по атому C(5) 2-изоксазолинов **25h,i** выход продуктов распада альдольного типа — ацетофенона **27h** и пропиофенона **27i** — составлял ~ 40%, а соответствующие гидроксикетоны **28h,i** были получены с выходами ~ 50%. Очевидно, в этих случаях энергетический барьер для распада связи C(4)–C(5) выше,

Таблица 3. Расщепление 2-изоксазолинов **39a–d** поликарбонилами железа при фотолизе.³⁴

Соединения 39	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выходы продуктов, %	
					40	44
a	H	H	OAc	6	80	0
a^a	H	H	OAc	3	79	0
b	H	H	OEt	24	76	0
c	H	Et	–N(–CH ₂ –) ₄	24	35	51
d	Me	Me	–N(–CH ₂ –) ₄	20	0	72

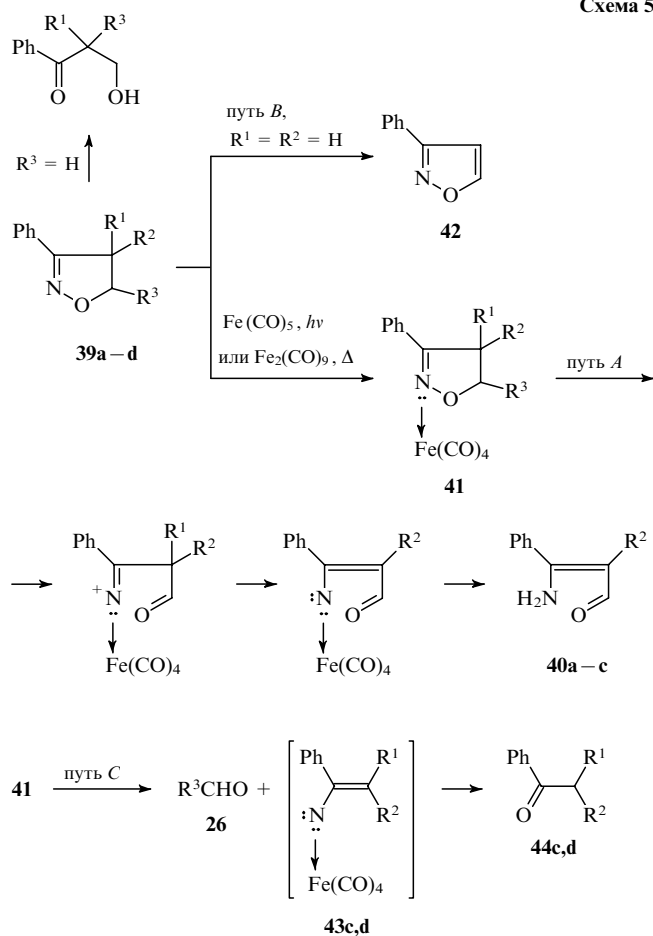
^a Термическая обработка.

чем у 3-замещенных изоксазолинов **25a–g**, и распад типа **30(31) → 26 + 32(33)** с элиминированием молекулы альдегида конкурирует с расщеплением через гидроксимин **38** в гидроксикетон **28**. Облучение изоксазолинов **25h,i** с Fe(CO)₅ в метаноле не вызывает реверсии альдольного типа.

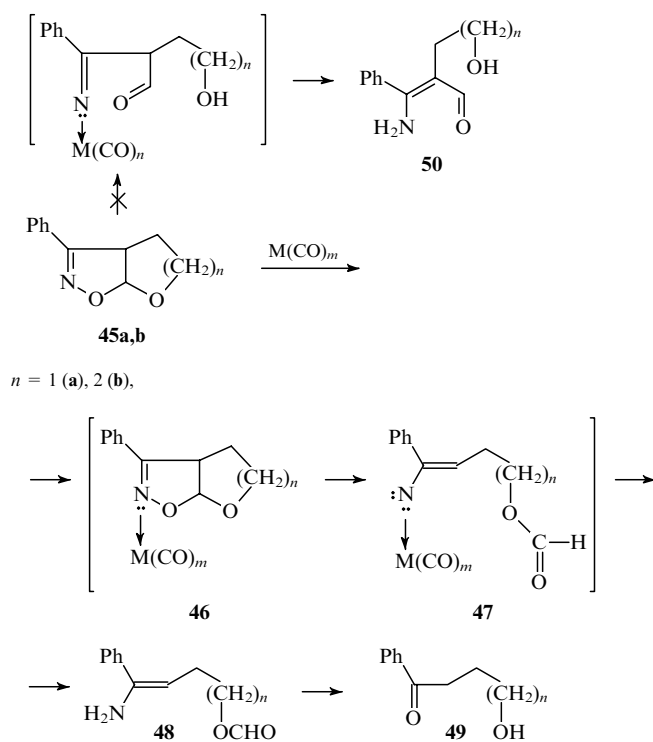
Реакции изоксазолинов **39a–c**, имеющих при атоме C(5) ацетокси-, этокси- или аминогруппы, с поликарбонилами металлов в аналогичных условиях приводят к β-аминоенонам **40a–c** с хорошими выходами (табл. 3).^{34,36} Енаминокетон **40** может образовываться из комплекса **41** путем расщепления по связи N–O и последующего элиминирования AcO- или EtO- групп с образованием винилнитренного комплекса (путь A, схема 5), подобного комплексу **31**. Альтернативный путь получения енаминокетонов **40**³³ (путь B, схема 5) через элиминирование AcOH или EtOH из изоксазолинов с промежуточным образованием соответствующих изоксазолов **42** и их распадом под действием поликарбонил металлов описан в работе³⁹. Этот путь, вероятно, аналогичен ароматизации 2-изоксазолинов, которая будет рассмотрена ниже. Путь C, указанный на схеме 5, аналогичен распаду изоксазолинов **25a–g** и проходит через элиминирование альдегида **26** с образованием винилнитренного комплекса **43**, который далее переходит в кетон **44**. Для изоксазолина **39c**, имеющего при атоме C(5) пирролидино-вый заместитель, выделены продукты превращения как по пути A, так и по пути C. На направление реакции влияют также заместители при атоме C(4) гетероцикла. Для 4,4-диметил-5-пирролидино-2-изоксазолина (**39d**) реализуется только путь C с образованием кетона **44d**, так как при R¹ ≠ H маловероятно элиминирование молекулы третичного амина.

В реакциях конденсированных изоксазолинов — 3-фенил-3a,4,5,6a-тетрагидрофуоро- (**45a**) и 3-фенил-3a,5,6,7a-тетра-

Схема 5



гидро-4*H*-пирано[3,2-*d*]изоксазолов (**45b**) с поликарбониллами металлов основным превращением является цикловерсия.^{35, 36}

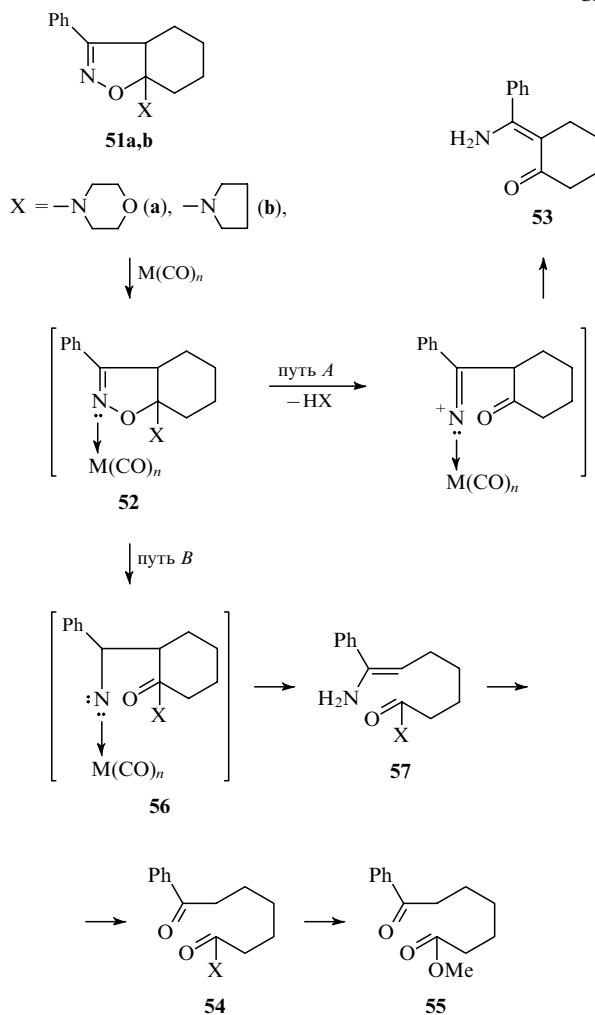


$\text{M}(\text{CO})_m = \text{Fe}(\text{CO})_4, \text{Mo}(\text{CO})_6; [\text{Fe}_2(\text{CO})_9, \Delta \rightarrow \text{Fe}(\text{CO})_4];$
 $\text{Fe}(\text{CO})_5, \Delta \rightarrow \text{Fe}(\text{CO})_4$.

Распад идет через образование *n*-донорного комплекса **46**, расщепляющегося до нитренного комплекса **47**, дальнейшее восстановление которого приводит к енамину **48**, гидролизующемуся в реакционных условиях в гидроксикетон **49**. При этом альтернативный путь с образованием енаминокетона **50** вследствие расщепления связи N—O изоксазолина и связи C—O пирана не реализуется в отличие от расщепления 5-этокси- или 5-ацетоксиизоксазолинов.

Аналогичные реакции с 7*a*-морфолино- (**51a**) и 7*a*-пирролидино-3-фенил-3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагидробенз[*d*]изоксазолами (**51b**) дают в зависимости от условий продукты **53** и/или **55**. С $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (термическая обработка) или $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (фотолиз) идет преимущественный распад по пути A (схема 6) с образованием енаминокетона **53** в результате расщепления связи N—O и элиминирования амина HX. При обработке изоксазолинов **51** гексакарбонил молибдена в метаноле дополнительно к продуктам **53** и **55** образуется небольшое количество оксоамида **54**. Распад промежуточного комплекса **52** по связям N—O и C(3*a*)—C(7*a*) может также происходить через интермедиат **56**, восстановление которого и последующий гидролиз дает енаминоамид **57** (путь B, схема 6). Производное **55** получается в результате метанолиза амидной группировки соединения **54**.³⁵

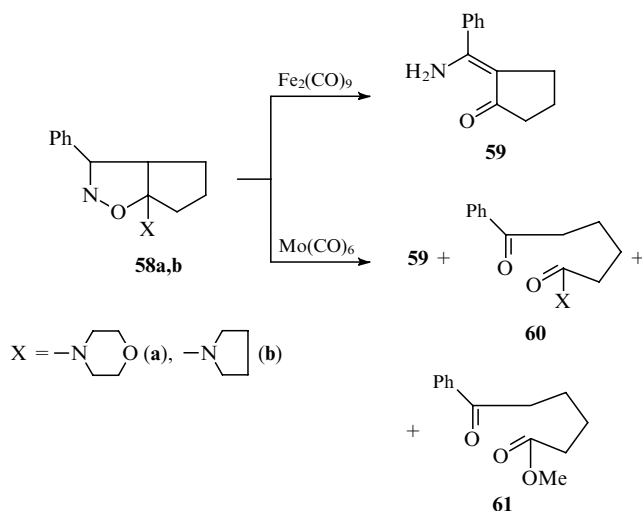
Схема 6



$\text{M}(\text{CO})_n = \text{Mo}(\text{CO})_6, \text{Fe}(\text{CO})_4$.

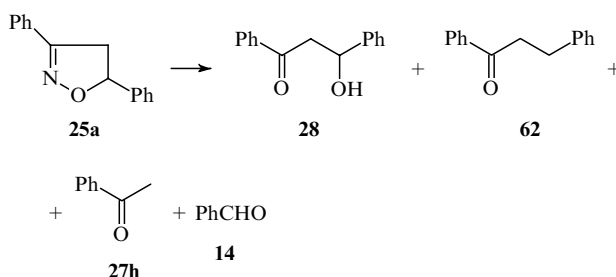
С другой стороны, реакция 6*a*-морфолино- (**58a**) и 6*a*-пирролидино-3-фенил-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-циклопент[*d*]изоксазолинов **58b** с $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ идет очень медленно и енаминокетоны **59** получают наряду с большим количеством

непрореагировавших изоксазолинов. В то же время аминокетон **59**, амид **60** и эфир **61** легко образуются с $\text{Mo}(\text{CO})_6$.³⁵



В рассмотренных случаях выявлена зависимость направления распада изоксазолинов от длины 4,5-полиметиленовой цепи. По мнению авторов, состав продуктов не зависит от строения элиминирующей группы X. Однако разрыв связи N—O с одновременным элиминированием гетероциклического амина и образованием енаминокетонов **59** становится основным направлением для конденсированных изоксазолинов **58**.

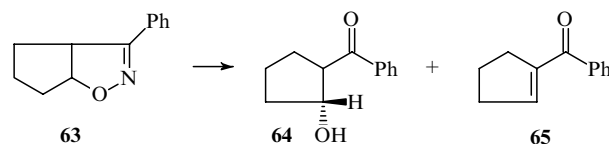
Следует отметить, что цикловерсия, осложняющая процесс расщепления 3-фенилзамещенных изоксазолинов, нехарактерна для 3-алкилзамещенных. В последнем случае расщепление гетероцикла поликарбонилами металлов идет



	Метод	Остаток исходного, %	Выходы продуктов, %		
			28	62	27h 14
25a	A ^a	27–30	21–39	16–27	2 2
	B ^b	—	16	20	25 13

^a A — $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{MeCN})_3$. ^b B — $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN, H_2O , 1.5 ч.

традиционно с образованием соответствующих гидроксикетонов и енонов. Для блокирования цикловерсии, имеющей место при взаимодействии 3,5-дифенилзамещенных 2-изоксазолинов **25** с поликарбонилами металлов, предложена модифицированная методика, в которой реагентом является комплекс $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{MeCN})_3$.³⁸ В этом случае доля продуктов цикловерсии **14** и **27h** при расщеплении 3,5-дифенил-2-изоксазолина **25a** снижается с 40 до 4%.

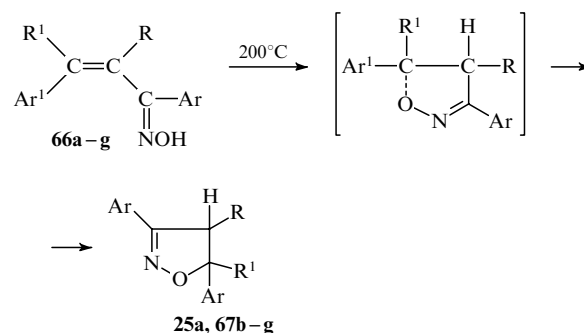


63	Метод	Остаток исходного, %	Выходы продуктов, %	
			64 (цис : транс)	65
63	A	45–52	27–38 (1.5)	10–17
	B	32	24 (5)	10

IV. 1,3-Цикловерсия 2-изоксазолинов

Если рассмотренная выше 1,4-цикловерсия 2-изоксазолинов является ретроальдольным распадом, то 1,3-цикловерсия — процесс, обратный внутримолекулярному циклоприсоединению. Такая реакция ретро-1,3-диполярного внутримолекулярного циклоприсоединения прежде всего наблюдается при синтезе изоксазолинов из оксимов.

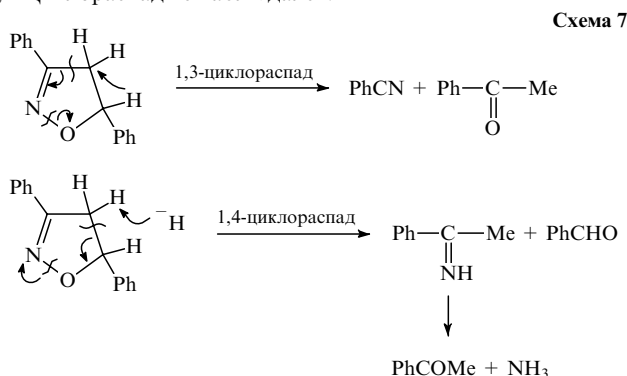
Шоттер с соавт.⁴⁰ при изучении термической циклизации оксимов **66a–g** наблюдали 1,3-цикловерсию изоксазолинов. При температурах $\sim 300^\circ\text{C}$ из оксимов получены продукты фрагментации промежуточно образующихся изоксазолинов, претерпевающих 1,3-цикловерсию.⁴⁰ При циклизации оксимов **66a,b** при 200°C эти изоксазолины были выделены и затем при 300°C превращены в те же продукты, что и при термической циклизации оксимов (300°C).



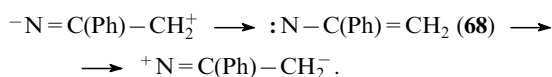
Ar = Ar¹ = Ph: R = R¹ = H (a); R = Br, R¹ = H (b);
 R = H, R¹ = Me (c); R = Me, R¹ = H (d);
 R = R¹ = H; Ar = *p*-MeOC₆H₄, Ar¹ = Ph (e);
 Ar = Ph, Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄ (f);
 R = Me, R¹ = H, Ar = Ph, Ar¹ = 2-тиенил (g).

Так, оксим бензальацетофенона **66a** при нагревании при 280°C дает 36% бензонитрила, 30% ацетофенона, 4% бензальдегида, 6% бензоата аммония, воду и аммиак. Сначала при 200°C из этого оксима образуется 3,5-дифенилизоксазолин **25a**, который при дальнейшем нагревании до 280°C дает продукты 1,3- (бензонитрил и ацетофенон) и 1,4-циклораспада (бензальдегид и ацетофенонимин). Последний легко гидролизует в ацетофенон и аммиак. Таким образом, предполагается, что пиролиз оксимов идет через промежуточное образование изоксазолинов с их последующим циклораспадом по двум направлениям. Для 1,3-цикловерсии предложена схема, включающая гидридный сдвиг. Предполагают, что процесс 1,4-циклораспада является восстановительным и состоит в переносе гидрид-иона, однако источник гидрид-иона не найден (схема 7). Выделение изоксазолина **67c** с выходом 65% и отсутствие продуктов циклораспада при пиролизе оксима **66c** подтверждает предложенный механизм. Вероятно, в данном случае невозможен постулированный гидридный сдвиг. При проведении реакции с оксимом **66d** выделены бензонитрил (50%) и пропиофенон (56%) — про-

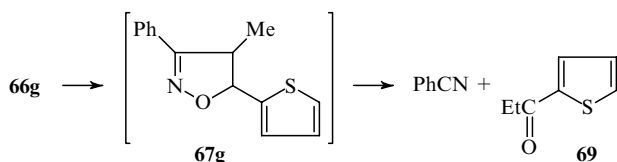
дукты 1,3-циклораспада промежуточно образующегося 2-изоксазолина **67d**, а также 3,5-дифенил-4-метилизоксазол — продукт ароматизации этого изоксазолина. 1,4-Циклораспад не наблюдался.



По аналогии с поведением других пятичленных гетероциклических систем, авторы полагают, что оба пути циклораспада (1,3 и 1,4) являются примерами ретро-1,3-дипольного циклоприсоединения. Однако образующийся при 1,3-циклораспаде дипольный ион $^+\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-\text{O}^-$ не имеет четырех π -электронов в системе связей $\text{C}-\text{C}-\text{O}$, необходимых для превращения в альтернативную каноническую структуру $^-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-\text{O}^+$, а в случае первоначально образующегося при 1,4-циклореверсии винилнитрена **68** такой процесс изомеризации реален:



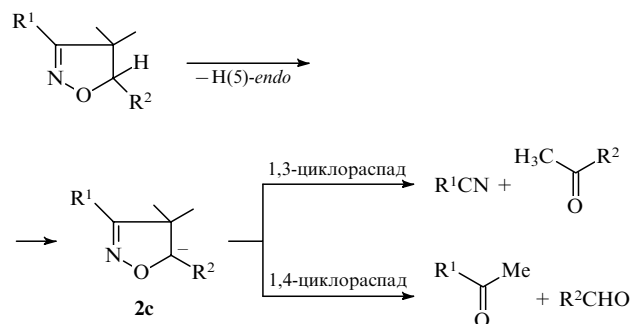
Для оксима 2-метил-1-фенил-3-(тиен-2-ил)проп-2-ен-1-она **66g** в условиях термической циклизации⁴⁰ соответствующий изоксазолин **67g** выделить не удалось, очевидно, из-за большой склонности последнего к циклораспаду — были получены только бензонитрил и соответствующий кетон **69**.



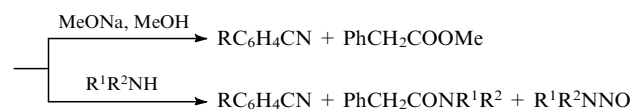
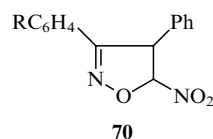
Следует отметить, что среди продуктов пиролиза оксимов не были найдены бензонитрилоксид и олефин — продукты циклореверсии по третьему из возможных направлений, так называемому «3,5-ретрогранангеровскому присоединению». Такой распад не наблюдался и в других случаях. Очевидно, этот процесс маловероятен из-за энергетической выгоды прямой реакции.

Из исследований взаимодействия 3-замещенных изоксазолинов с основаниями известны другие примеры 1,3-циклореверсии. 1,3-Циклореверсия изоксазолинов под действием оснований связана с возможностью генерирования аниона при атоме С(5) изоксазолина. Известно, что наиболее кислыми протонами являются протон при атоме С(3) у 3-незамещенных изоксазолинов и протон при атоме С(4) — у 3-замещенных изоксазолинов.^{7,18} 5-эндо-Депротонирование обычно нехарактерно. Оно может реализоваться лишь в изоксазолиновых структурах, в которых, с одной стороны, затруднено депротонирование при других углеродных атомах; а с другой — при атоме С(5) находятся заместители, способные облегчить стабилизацию образующегося аниона. Так, значительное увеличение кислотности протона Н(5) могут вызывать электроакцепторные заместители при атоме С(5).⁴¹ Действительно, изоксазолины, имеющие электроакцепторные заместители, оказались весьма склонными

к такому циклораспаду. Распад генерируемого в результате С(5)-депротонирования под действием нуклеофила циклического карбаниона **2c** далее может происходить по схеме

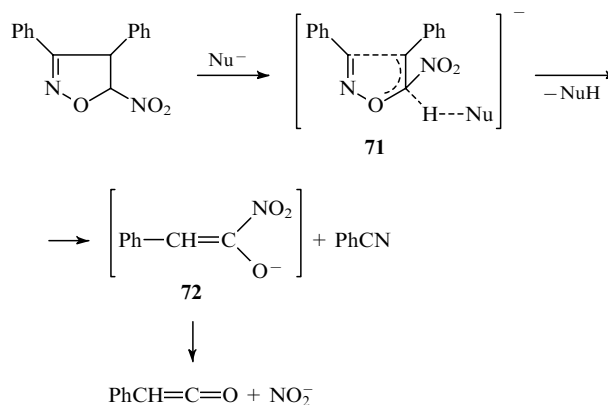


Бараньски и Чолевка⁴² наблюдали 1,3-циклореверсию в условиях реакции Нефа. Это первый пример такой реакции. При обработке 3,4-диарил-5-нитроизоксазолинов **70** стехиометрическим количеством NaOMe в абсолютном метаноле были получены ароматический нитрил и метиловый эфир фенилуксусной кислоты; аналогичная реакция с Et₃N или циклическими аминами в апротонных растворителях приводит к нитрилу и соответствующим амидам.⁴²



Поскольку уже было известно, что 5-нитроизоксазолины легко элиминируют азотистую кислоту с образованием соответствующих изоксазолов⁴³⁻⁴⁶ (см. также гл.V), предположили, что циклораспаду предшествует ароматизация гетероцикла в результате элиминирования азотистой кислоты. Образующиеся изоксазолы в дальнейшем могут разрушаться под действием нуклеофила. Однако состав продуктов реакции исключал промежуточное образование изоксазолов. Кроме того, в отличие от 4-нитро-2-изоксазолинов, 5-нитроизоксазолины не ароматизируются под действием MnO₂.⁴⁷

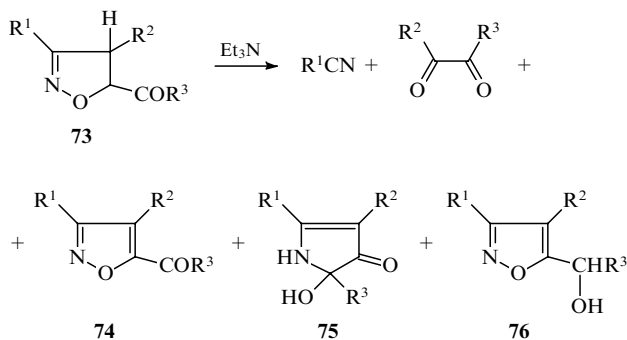
По мнению авторов, наиболее вероятным механизмом 1,3-циклореверсии нитроизоксазолинов является синхронный E₂-процесс с переносом протона Н(5) к нуклеофилу, разрыв связей N—O и C(3)—C(4) в образующемся интермедиате **71** и изменение порядка связей C=N и C(4)—C(5). Последующие трансформации ациклического аниона **72**



заключаются в элиминировании нитрит-аниона и образовании кетена.⁴²

Следует отметить, что окончательный выбор в пользу одного из предложенных альтернативных механизмов сделать трудно, поскольку сложно провести границу между способностью 5-нитроизоксазолинов к ароматизации и их склонностью претерпевать циклораспад. Очевидно, ароматизация и циклораспад — конкурирующие процессы, и состав продуктов определяется как конкретным строением субстрата, так и природой действующего нуклеофильного агента.

К C(5)-депротонированию склонны также 5-ацилизоксазолины **73**, которые под действием различных оснований превращаются в изоксазолы **74**, **76** и распадаются до нитрилов, α -дикетонов, Δ^2 -пирролин-4-онов **75**.^{41, 48} 5,5-Дизамещенные изоксазолины стабильны в этих условиях из-за невозможности C(5)-депротонирования.⁴¹

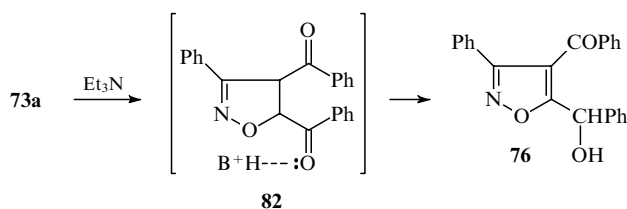


При C(5)-депротонировании 5-ацилизоксазолинов **73** в метаноле образуется примерно 8% изоксазолов **74** и **75**, а в бензоле их количество возрастает до 70%. Механизм образования 5-гидрокси-2-пирролин-4-она **75** может быть представлен схемой 8. Под действием оснований происходит C(5)-депротонирование изоксазолина **73** с образованием аниона **77**, расщепление его по связи N—O до аниона **78** и репротонирование в равновесную смесь **74** \rightleftharpoons **79** \rightleftharpoons **75**. Про-

дукты фрагментации, нитрил и α -дикетон получают по той же схеме по пути либо *A*, либо *B*. Путь *A*, по-видимому, предпочтительнее пути *B*, включающего симметричную цикloreверсию через активированный комплекс **80**. Однако выбор между возможными путями сделать трудно, так как оба соответствующих переходных состояния для **78** и **80** обладают близкой энергией.⁴⁸

Поскольку спектры ПМР изоксазолинов **73** не показывают дейтеробмен с D₂O при добавлении триэтиламина, можно предположить, что равновесия **73** \rightleftharpoons **77** не существует, а самой медленной стадией процесса является депротонирование. Так как нет достаточных доказательств образования аниона **77**, то не исключен распад по пути *C*. С другой стороны, если игнорировать путь *B* и считать единственно возможным путь *A*, то распад изоксазолинового цикла с образованием иминодикетона **79** должен лучше проходить в бензоле, чем в метаноле, поскольку в переходном комплексе **78** существует общая ионная пара с триэтиламином (см. схему 8).

В соответствии с этим предположением образование с высоким выходом изоксазола **76** при циклораспаде 4,5-дифенил-3-фенил-2-изоксазолина (**73a**) (R¹ = R³ = Ph, R² = C(=O)Ph) в реакции с триэтиламином лучше объясняется образованием переходного состояния **82**.⁴⁸



1,3-Цикloreверсия 3-R-5-(пиридил-4)изоксазолинов **83a–c**, приводящая к образованию нитрилов **84a–c** и 4-ацетилпиридина, происходит при взаимодействии этих изоксазолинов с основаниями (бутиллитием и димсилнатрием) и К-селектридом,^{49, 50} в то время как их аналоги **83d,e**

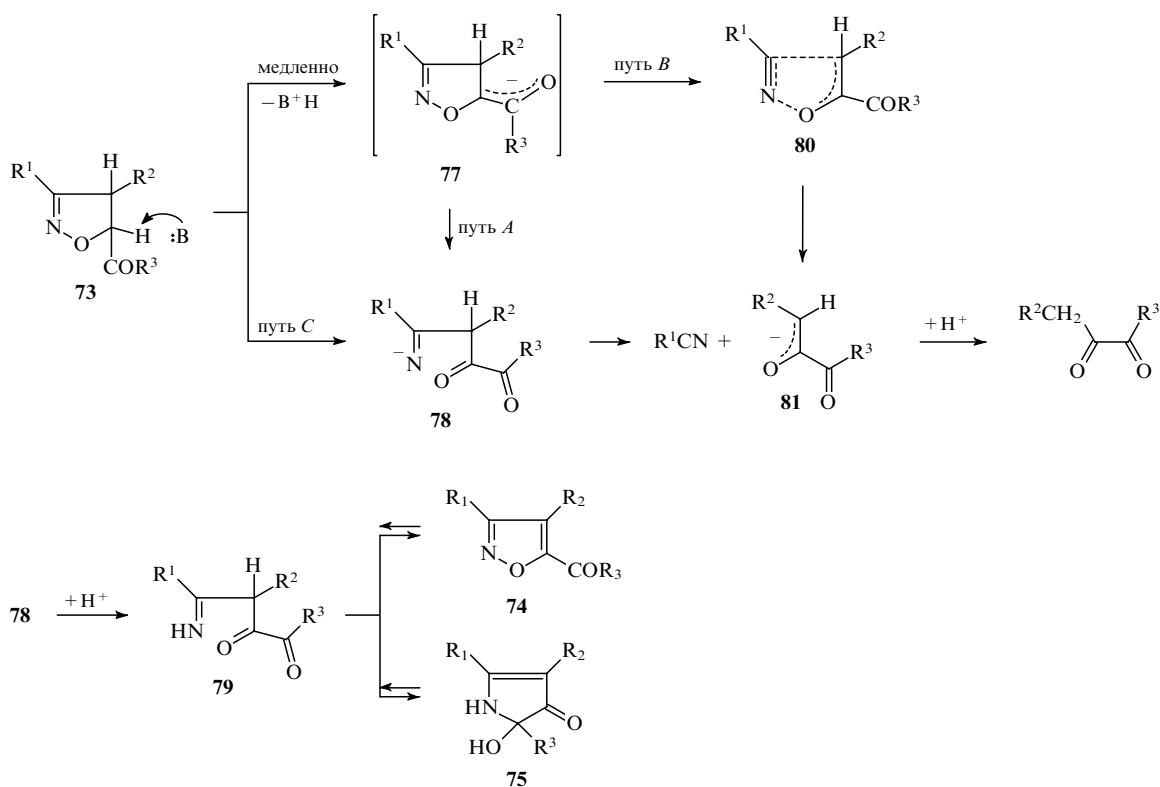
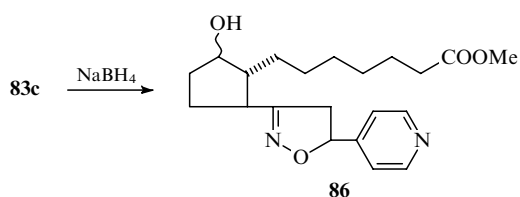
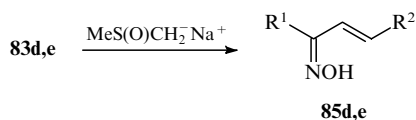
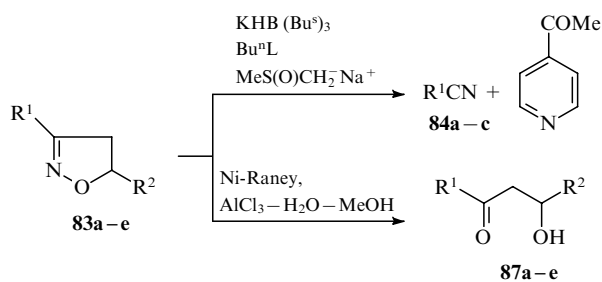
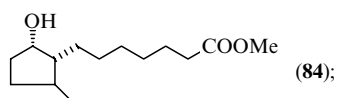
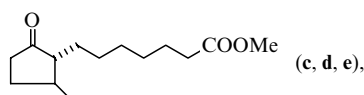


Схема 8

реагируют в соответствии с описанными в литературе схемами с образованием еноксимов **85d,e**.^{2, 3, 15, 51}



$\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$ (a), $-(\text{CH}_2)_4\text{COOMe}$ (b),

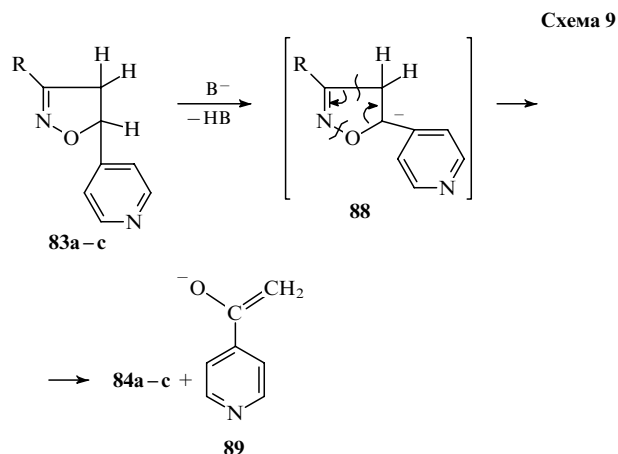


$\text{R}^2 = \text{пиридил-4}$ (a-c), Ph (d), $-\text{CH}_2\text{OPh}$ (e).

Примечательно, что натрийборгидридное восстановление изоксазолина **83c** происходит с образованием продукта восстановления карбонильной группы **86**. При восстановительном расщеплении (Ni/Ренея, AlCl_3 , $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$) 5-пиридилизоксазолины **83a-c** и 5-фенил(феноксиметил)изоксазолины **83d,e** дают β -гидроксикетоны **87**, что соответствует типичной схеме расщепления изоксазолинов под действием реагентов такого типа.^{1, 3}

Получение разных продуктов в реакции с нуклеофильными агентами для 5-пиридилизоксазолинов **83a-c**, с одной стороны, и изоксазолинов **83d,e**, с другой, свидетельствует об участии в ней заместителя при атоме C(5). В случае производных **83a-c** образуются продукты циклораспада изоксазолинового фрагмента, а наблюдаемая кетон-нитрильная 1,3-цикловерсия 5-(пиридил-4)-2-изоксазолинов сходна с цикловерсией 5-ацил- и 5-нитро-2-изоксазолинов и, очевидно, происходит по схеме 9.

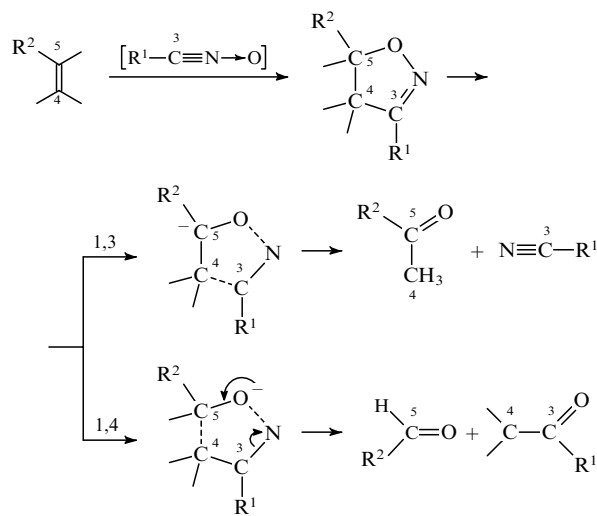
Первой стадией 1,3-цикловерсии 5-пиридил-2-изоксазолинов **83a-c** является генерирование аниона **88** под действием оснований. Последующее перераспределение электронной плотности в изоксазолиновом фрагменте приводит к разрыву связей N-O и C(3)-C(4). Движущей силой циклораспада является образование из фрагмента N-C(3)-R стабильной молекулы соответствующего нитрила **84**. Фрагмент C(4)-C(5)-O, первоначально несущий отрицательный заряд, в результате циклораспада превращается в енолят-анион **89** и далее в ацетилпиридин. Следует отметить, что так или иначе, все ранее наблюдавшиеся случаи 1,3-цикловерсии в реакциях с основаниями, по видимому, идут с участием изоксазолинового аниона, пути



стабилизации которого зависят от конкретных условий и реагентов.

Взаимодействие соединений **83d,e** с бутиллитием и диметилнатрием происходит через промежуточное образование аниона типа **2b** (см. гл. II), который в зависимости от условий может регенерироваться в исходный изоксазолин (BuLi , -78°C), либо расщепляться по связи C(5)-O, образуя стабильный еноксим **85** (диметилнатрий, 20°C).

В заключение следует отметить, что последовательность [2+3]-циклоприсоединение \rightleftharpoons депротонирование \rightleftharpoons [2+3]-цикловерсия представляет собой потенциально полезный метод для окислительного расщепления олефиновой связи с одновременным наращиванием углеродной цепи на ее концах. Это так называемый метод «непрямого карболического расщепления двойной связи».^{52, 53}

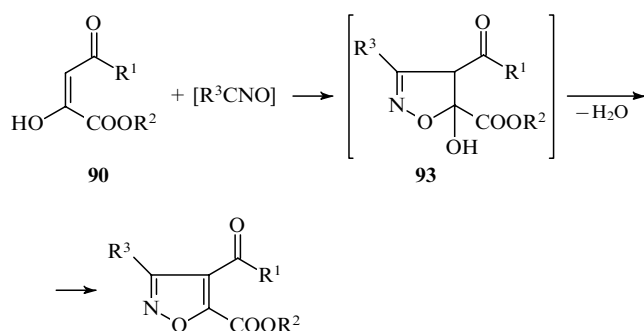


V. Ароматизация 2-изоксазолинов

Тенденция к формированию или удлинению системы сопряженных связей за счет образования гетероароматического цикла может быть одной из причин превращения изоксазолинов в изоксазолы. Другой причиной таких превращений, как правило, является наличие в одном из положений углеродного остова изоксазолинового гетероцикла заместителя, представляющего собой «легко уходящую» группу. Такие заместители могут элиминироваться спонтанно в ходе образования изоксазолинов или при действии на них реагентов, стимулирующих процесс элиминирования.

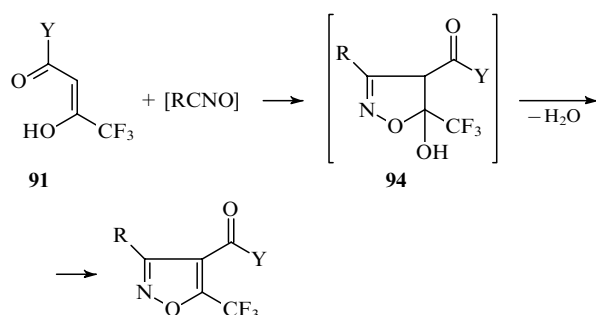
Так, ароматизация изоксазолинов в соответствующие изоксазолы часто наблюдается в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к енонам, 1,3-дионам и их производным.⁵⁴⁻⁵⁹ Ароматизация циклоаддуктов, обра-

зующихся в результате присоединения нитрилоксидного диполя по двойной связи енольной формы β -дикарбонильных соединений **90–92**, происходит через элиминирование молекулы воды из промежуточных 5-гидрокси-2-изоксазолинов типа **93–95**.

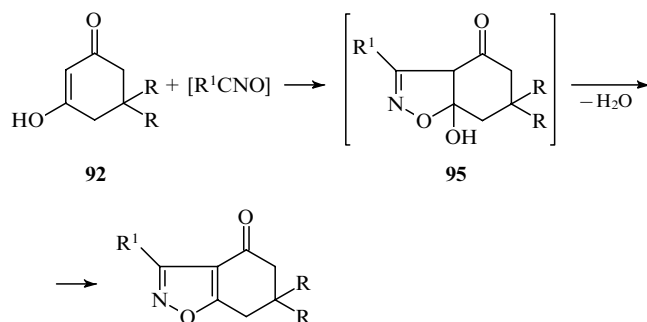


$\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et};$

$\text{R}^3 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2, \text{C}(\text{O})\text{Me}, \text{COOEt}, \text{C}(\text{O})\text{Ph},^{54}$

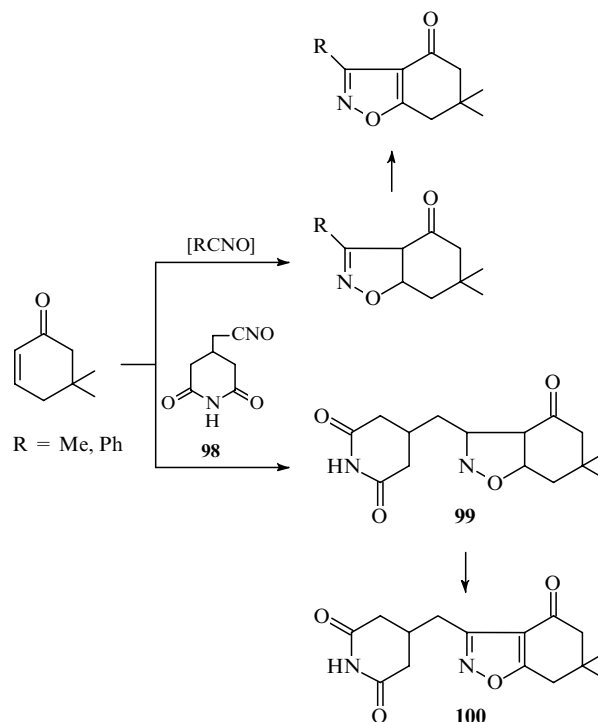
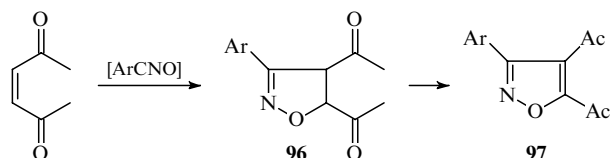


$\text{Y} = \text{OAlk}, \text{Ar}, \text{тиенил-2}; \text{R} = \text{Alk}, \text{Ar},^{55}$

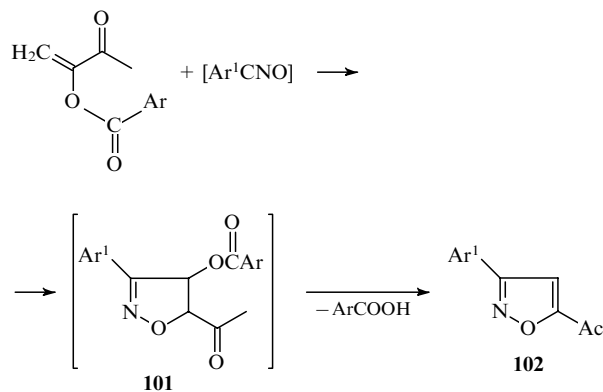


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Ar}.^{56, 57}$

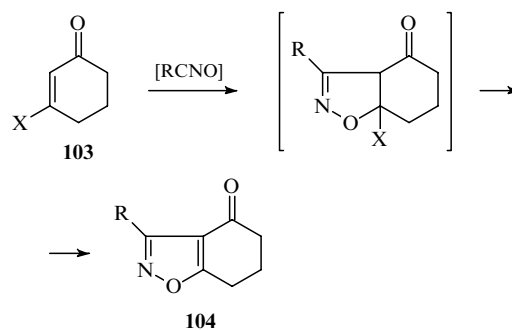
Ароматизация циклоаддуктов с енонами является результатом окислительной трансформации.^{58, 59} Можно предположить, что ароматизация 4,5-диацетил-2-изоксазолина **96** в 4,5-диацетилизоксазол **97** протекает по аналогичному механизму.⁶⁰ В реакции нитрилоксида **98** с 5,5-диметил-2-циклогексеноном образуется изоксазолин **99**, однако он легко превращается в соответствующий изоксазол **100** при очистке на колонке или при кипячении в *tert*-бутиловом спирте в присутствии хлоранила.^{61, 62}



Легкость элиминирования заместителя при атоме С(5) изоксазолина обусловлена не только влиянием реакционной среды, но и наличием легко уходящих групп, например, таких как ацилокси-, алкокси- и аминогруппы. Так, попытка синтезировать изоксазолин **101** из соответствующих енона и нитрилоксида привела к получению 5-ацилизоксазола **102**.⁶³



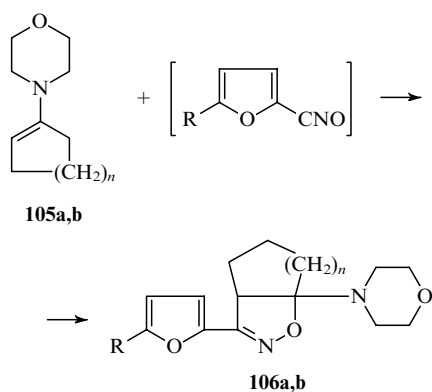
К легко элиминируемым из изоксазолиновой молекулы группам относятся в первую очередь остатки вторичных аминов. Спонтанная ароматизация гетероцикла наблюдалась в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрил-



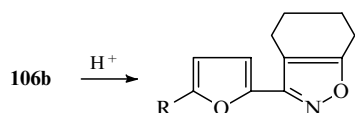
$\text{R} = \text{Me}, \text{Ar}, 3\text{-O}_2\text{NAr}; \text{X} = \text{NH}_2, -\text{N}(\text{ring}), -\text{N}(\text{ring})\text{O}, -\text{OCOMe}, \text{Cl}, \text{OMe}.$

оксида к производным циклического енона **103**, причем самые высокие выходы изоксазолов **104** наблюдались в случаях циклоприсоединения к енаминокетонам **103**.⁵⁷

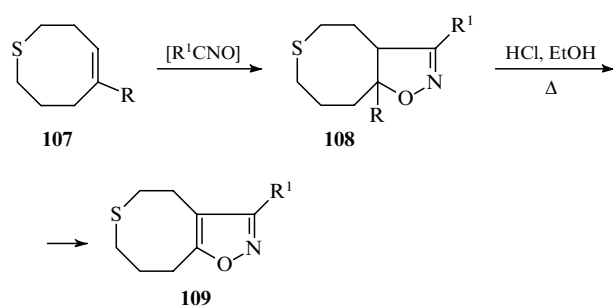
При синтезе конденсированных 4,5-циклоалканоизоксазолинов на основе енаминов циклических кетонов ароматизация циклогексаноизоксазолинов типа **106** наблюдалась в том случае, когда в качестве диполя выступал енамин циклогексана **105b**. Соответствующие изоксазолины **106a** были получены в реакции с енамином циклопентанона **105a**. Препятствием для ароматизации производных изоксазолинов **106a**, по-видимому, является увеличение напряжения образующейся бициклической системы.⁶⁴



$n = 1$ (a), 2 (b),

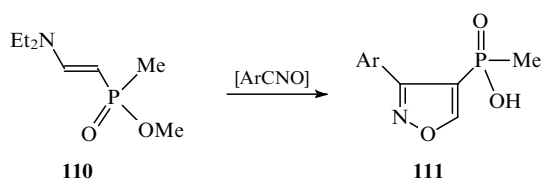


Производные 5-амино-2-изоксазолинов легко ароматизируются при действии кислотных реагентов. Так, полученные по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения аддукты **108** ароматических нитрилоксидов и енаминов 8-членного гетероциклического кетона **107** превращались в изоксазолы **109** под действием HCl путем элиминирования заместителя при атоме C(5) изоксазолинового цикла.⁶⁵

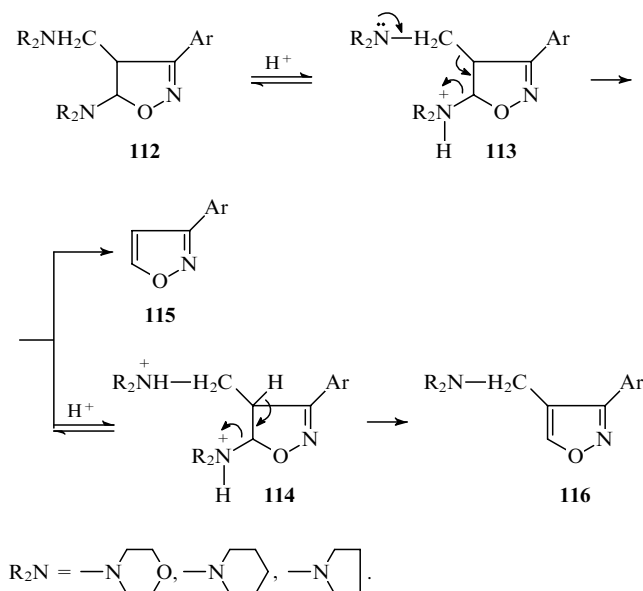


$\text{R} = \text{NMe}_2, -\text{N} \square, -\text{N} \square \text{O}; \text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4.$

Ароматизация изоксазолинового цикла наблюдалась в ходе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к енамину **110**.⁶⁶

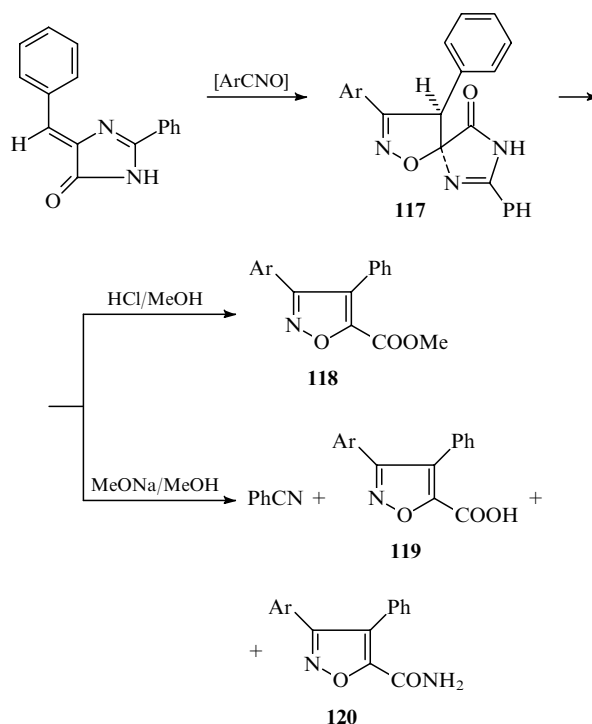


Элиминирование азагетероцикла из 5-(азагетарил-1)-4-аминометил-3-арил-2-изоксазолинов **112**, проходящее при кипячении с соляной кислотой, приводит к образованию 4-аминометил-3-арилизоксазола **116** и 3-арилизоксазола **115**.⁶⁷ Предложенный в работе⁶⁷ механизм кислотно-катализируемой ароматизации включает промежуточное образование протонированных интермедиатов **113** и **114**, причем образование 3-арилизоксазола **115** представлено как результат ретрореакции Манниха.



Следует отметить, что при кипячении изоксазолинов **112** в метанольном растворе гидроксида натрия реакция останавливается на стадии образования изоксазолов **116**, а продолжительное нагревание с метилатом натрия приводит к продуктам расщепления гетероцикла по связи N—O.

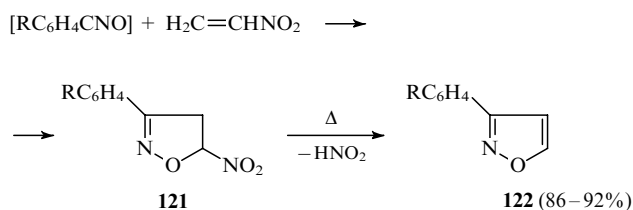
Интересно также рассмотреть ароматизацию изоксазолинов **117**, полученных путем 1,3-диполярного циклоприсое-



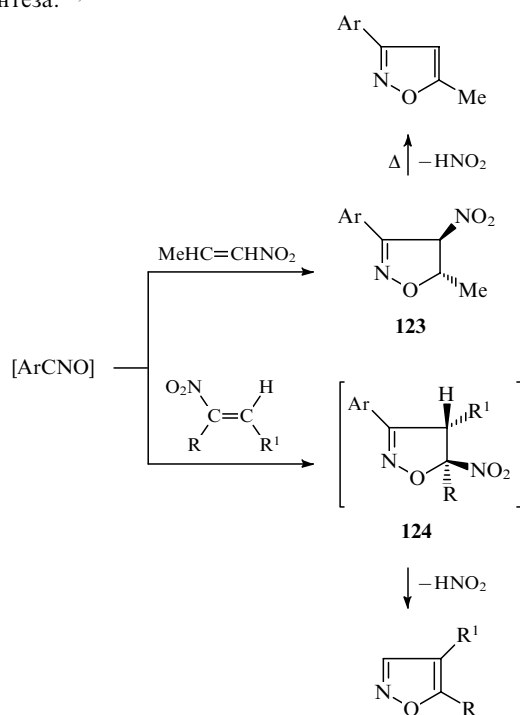
$\text{Ar} = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2.$

динения. Они стабильны при хроматографической очистке на силикагеле, не взаимодействуют с нуклеофильными реагентами, но легко превращаются в изоксазолы **118–120** при гидролизе в кислой или щелочной среде. В данном случае ароматизация изоксазолина **117** проходит путем элиминирования фрагментов лактамного цикла, образующихся при гидролитическом расщеплении азлактонного заместителя при атоме C(5).⁶⁸

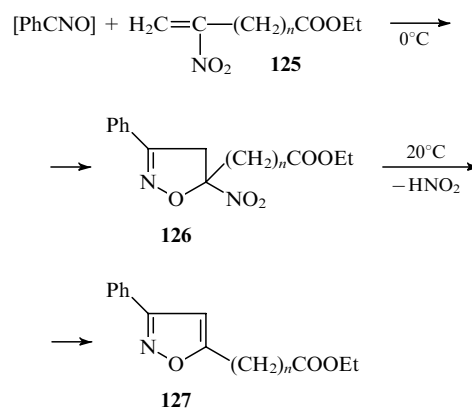
Нестабильность 4- и 5-нитро-2-изоксазолинов неоднократно наблюдалась при их синтезе из нитрилоксидов и нитроалкенов, когда первичный продукт циклоприсоединения — соответствующий изоксазолин — превращался в изоксазол с элиминированием азотистой кислоты.⁴⁶ Некоторые нитроизоксазолины, образующиеся по этой реакции, достаточно стабильны в условиях синтеза, однако быстро ароматизируются при нагревании. Так, взаимодействием ароматических нитрилоксидов с нитроэтиленом получены 5-нитро-2-изоксазолины **121**, которые при кипячении в толуоле с высокими выходами превращаются в изоксазолы **122**.^{43, 44}



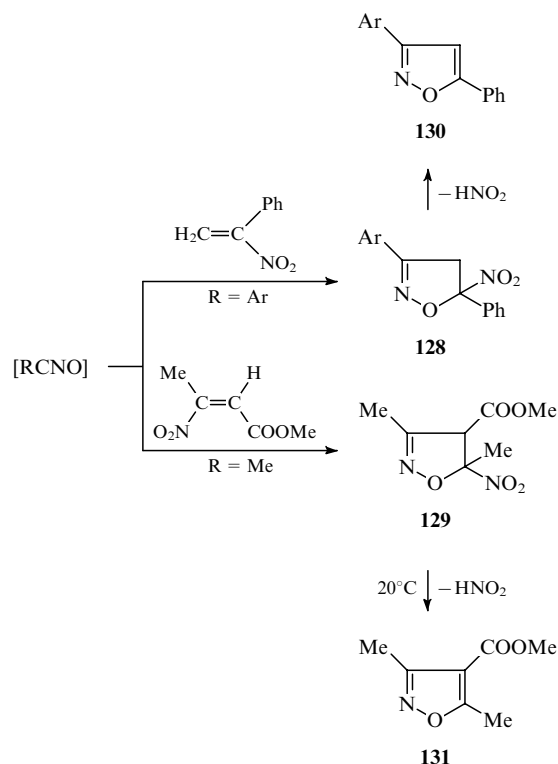
Способность к элиминированию азотистой кислоты у различных замещенных 4- и 5-нитроизоксазолинов различна. Так, 4-нитро-5-метил-2-изоксазолин **123** ароматизируется при продолжительном нагревании, а производные 5-нитро-2-изоксазолина **124** спонтанно ароматизируются в условиях синтеза.^{45, 46}



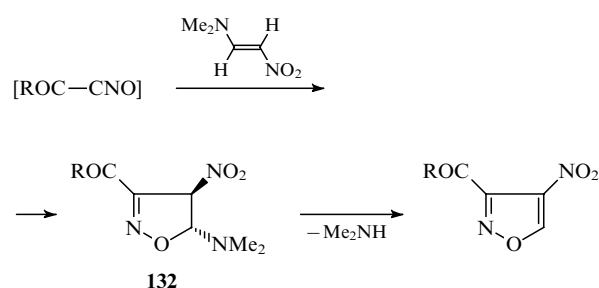
Бензонитрилоксид в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с α -замещенными нитроэтиленами типа **125** при 0°C дает изоксазолины **126**, которые при 20°C самопроизвольно превращаются в изоксазолы **127** с элиминированием нитрогруппы.⁶⁹



Нитрогруппа легче отщепляется от изоксазолинов, чем циано- и карбоксигруппы.^{70, 71} Так, происходит предпочтительное элиминирование нитрогруппы от атома C(5) 5-нитро-5-алкил(арил)изоксазолинов **128, 129** с образованием соответствующих 3,5-диарил- **130**⁷² или 3,5-диалкилизоксазолов **131**.^{72, 73}

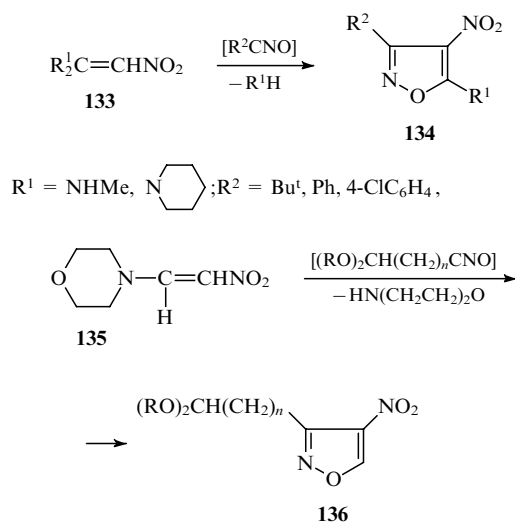


Однако если в молекуле образующегося изоксазолина, например 4-нитро-5-диметиламиноизоксазолина **132**, есть аминогруппа, то именно она элиминирует при ароматизации.^{74, 75}



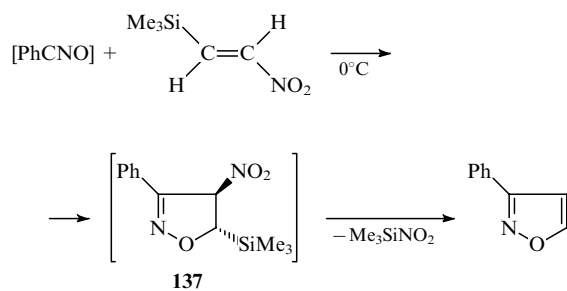
В реакциях β,β -диаминонитроэтиленов **133** с нитрилоксидами образуются 5-амино-4-нитро-3-R-изоксазолы **134**,

которые являются продуктами элиминирования одной молекулы амина.⁷⁶ В случае 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к нитроолефину **135** также получается изоксазол **136** в результате предпочтительного элиминирования морфолина.⁷⁴



Аддукты бензонитрилоксида с галогеннитроэтиленами ароматизируются, образуя 4- и 5-нитроизоксазолы, что объясняется способностью промежуточных изоксазолинов легче элиминировать молекулу галогеноводорода, чем HNO_2 .⁴⁶ Следует отметить, что спонтанное элиминирование галогеноводорода в условиях нитрилоксидного синтеза наблюдалось во многих случаях, где в качестве диполярофилов использовали галогеноолефины.^{57,77} Таким образом, нестабильные 4- и 5-нитроизоксазолы в ряде случаев могут быть получены путем циклоприсоединения к нитроолефинам, содержащим в качестве заместителя группу, которая элиминируется легче, чем нитрогруппа.⁴⁶

Нитрогруппа может отщепляться не в виде азотистой кислоты, а образовывать устойчивое соединение с другим заместителем изоксазолинового цикла. Такая способность к элиминированию оказывается полезной при синтезе некоторых изоксазолов. Например, при синтезе 3-фенилизоксазола нитрилоксидным методом, из образующегося на первой стадии 2-изоксазолина **137** одновременно отщепляются заместители от атомов C(4) и C(5).⁷⁸



По способности отщепляться заместители 2-изоксазолина можно расположить в следующий ряд: $\text{NR}_2 > \text{Hal}$, $\text{OR} > \text{NO}_2 > \text{CN}$, COOR .

Ароматизация изоксазолинов наблюдалась либо в условиях нитрилоксидного синтеза, либо под действием реагентов, в основном кислотного характера. Спонтанная ароматизация изоксазолинов, образующихся в качестве промежуточных аддуктов нитрилоксидного синтеза, происходит с участием оснований и при наличии у атома C(5) легко отщепляемого основанием водорода. Ароматизация амина-

замещенных изоксазолинов, как правило, происходит в условиях протонного катализа.

Как уже отмечалось выше, вполне вероятно, что ароматизация некоторых 5-замещенных-2-изоксазолинов является причиной образования необычных продуктов расщепления при взаимодействии с поликарбонилами металлов (см. гл. III). Так, описанная в работах^{34,39} реакция образования енаминокетонов при обработке изоксазолинов поликарбонилами железа или молибдена, очевидно, происходит через промежуточное элиминирование 5-ацилокси-, 5-этоксигрупп или 5-пирролидинильного заместителя, поскольку обычными продуктами расщепления N—O-связи изоксазолинов должны были быть соответствующие гидроксикетоны.

Конкурирующий процесс ароматизации является причиной превращения 5-аминоизоксазолинов в енаминокетоны, причем ароматизация становится основным направлением при взаимодействии изоксазолинов с гексакарбонилем молибдена. Тенденция к ароматизации реализуется и для 4,5-диацилизоксазолинов. В их реакциях с основанием наряду с продуктами 1,3-циклораспада выделены ароматические изоксазолы (см. гл. IV). В этом случае ароматизация является результатом гидридных сдвигов, происходящих с участием ацильных заместителей, либо аналогична окислительной трансформации, наблюдавшейся у аддуктов нитрилоксидного синтеза.

Рассмотренные примеры свидетельствуют о конкуренции ароматизации изоксазолинов с процессами 1,4- или 1,3-циклораспада, особенно для производных изоксазолинов, имеющих в качестве заместителей легко уходящие группы.

Литература

1. A.P.Kozikowski. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984)
2. V.Jäger, H.Grund, V.Bub, W.Schwab, I.Müller, R.Schohe, R.Franz, R.Ehrler. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **92**, 1039 (1983)
3. Ф.А.Лахвич, Е.В.Королева, А.А.Ахрем. *Химия гетероцикл. соединений*, 435 (1989)
4. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, G.P.Pollini, D.Simoni. *Synthesis*, 857 (1987)
5. P.Grunanger, P.Vita-Finzi. In *The Chemistry of Heterocycle Compounds. Vol. 49*. (Ed. E.Taylor). Wiley, New York, 1991
6. R.Huisgen, M.Christl. *Chem. Ber.*, **106**, 3291 (1973)
7. V.Jäger, W.Schwab. *Tetrahedron Lett.*, 3129 (1978)
8. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач. *Химия гетероцикл. соединений*, 1155 (1981)
9. M.Christe, B.Mattauch, H.Irngartinger, A.Gomann. *Chem. Ber.*, **119**, 956 (1986)
10. N.B.Das, K.B.G.Torssell. *Tetrahedron*, **39**, 2247 (1983)
11. V.Jäger, V.Buss, W.Schwab. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 601 (1981)
12. H.Grund, V.Jäger. *Liebigs Ann. Chem.*, 80 (1980)
13. V.Jäger, V.Buss, W.Schwab. *Liebigs Ann. Chem.*, 122 (1980)
14. V.Jäger, H.Grund. *Angew. Chem.*, **88**, 27 (1976)
15. Ф.А.Лахвич, Т.В.Янкова, Е.В.Королева, А.А.Ахрем. *Химия гетероцикл. соединений*, 1698 (1987)
16. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1389 (1990)
17. D.P.Curran, J.-C.Chao. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3036 (1987)
18. A.P.Kozikowski, A.K.Ghosh. *J. Org. Chem.*, **49**, 2762 (1984)
19. R. Annunziata, M.Cinquini, F.CoZZi, L.Raimondi. *Tetrahedron*, **42**, 2129 (1986)
20. A.Alberola, L.Carlo, M.T.R.Rodriguez, M.C.Sanudo. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 537 (1995)
21. A.Alberola, L.Carlo, M.T.R.Rodriguez, M.C.Sanudo. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 445 (1992)
22. P.A.Wade, J.F.Berezna. *J. Org. Chem.*, **52**, 2973 (1987)
23. R.Huisgen, M.Christl. *Angew. Chem.*, **79**, 471 (1967)
24. G.W.Moersch, E.L.Wiffle, W.A.Neuklis. *J. Org. Chem.*, **32**, 1387 (1967)
25. A.P.Kozikowski, M.Adamczik. *J. Org. Chem.*, **48**, 366 (1983)

26. J.Kalvoda, H.Kaufmann. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 209 (1976)
27. H.Kaufmann, J.Kalvoda. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 210 (1976)
28. A.Brandi, F.De Carlo, A.Guarna, G.Speroni. *Synthesis*, 719 (1982)
29. S.Kanemasa, O.Tsuge. *Heterocycles*, **30**, 719 (1990)
30. B.M.Trost, L.Li, S.D.Guile. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8745 (1992)
31. S.Yang, W.Hayden, K.Faber, H.Griengl. *Synthesis*, 365 (1992)
32. P.A.Wade, M.K.Pillay. *J. Org. Chem.*, **46**, 5425 (1981)
33. G.Gerali, G.Panini, A.Ius, G.Sportoletti. *Farm. Sci. Ed.*, **24**, 299 (1969)
34. M.Nitta, T.Kobayashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2103 (1984)
35. M.Nitta, A.Yi, T.Kobayashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 991 (1985)
36. M.Nitta, T.Kobayashi. *Chem. Lett.*, 51 (1983)
37. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, S.Manfredini, D.Simoni. *Synthesis*, 276 (1987)
38. A.Guarna, A.Goti, A.Guidi, A.Brandi, F.De Carlo. *Synthesis*, **175**, (1989)
39. M.Nitta, T.Kobayashi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 878 (1982)
40. R.G.Shotter, D.Sesardic, P.H.Wright. *Tetrahedron*, **31**, 3069 (1975)
41. G.Bianchi, R.Gandolfi, P.Grunanger. *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 49 (1968)
42. A.Baranski, E.Cholewka. *Pol. J. Chem.*, **61**, 631 (1987)
43. A.Baranski, G.A.Shvekngheimer. *Pol. J. Chem.*, **56**, 459 (1982)
44. G.A.Shvekngheimer, A.Baranski, M.Grzegozek. *Synthesis*, 611 (1976)
45. A.Baranski. *Pol. J. Chem.*, **56**, 1585 (1982)
46. А.Бараньски, В.И.Келарев. *Химия гетероцикл. соединений*, 445 (1990)
47. A.Baranski, E.Cholewka. *Polish. J. Chem.*, **62**, 275 (1988)
48. G.Bianchi, A.Gamba-Invernizzi, R.Gandolfi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1757 (1974)
49. F.A. Lakhvich, E.V. Koroleva, Ya.M.Katok. *Mendeleev Commun.*, 227 (1994)
50. Е.В.Королева, Я.М.Каток, Ф.А.Лахвич. *Журн. орг. химии*, **33**, (1997) (в печати)
51. Ф.А.Лахвич, Е.В.Королева, И.П.Антоневич, Т.В.Янкова. *Журн. орг. химии*, **26**, 1683 (1990)
52. R.Gudai, T.K.DasGupta, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **55**, 2205 (1972)
53. E.Schauman. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **95**, 995 (1986)
54. J.N.Kim, E.K.Ryu. *Heterocycles*, **31**, 663 (1990)
55. P.Bravo, D.Diliddo, G.Resnati. *Heterocycles*, **34**, 1703 (1992)
56. K.Harada, E.Kaji, S.Zen. *Nippon Kagaku Kaishi*, 1195 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 150508 (1981)
57. A.A.Akhrem, F.A.Lakhvich, V.A.Khripach, I.V.Klebanovich. *Synthesis*, 43 (1978)
58. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач. *Химия гетероцикл. соединений*, 901 (1974)
59. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач, И.Б.Клебанович. *Докл. АН СССР*, **216**, 1045 (1974)
60. G.Adembri, A.Di.Tommaso, L.R.Lampariello, M.Scotton. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1621 (1986)
61. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач, И.В.Клебанович. *Tetrahedron Lett.*, 3983 (1976)
62. А.А.Ахрем, Ф.А.Лахвич, В.А.Хрипач, И.Б.Клебанович. *Химия гетероцикл. соединений*, 230 (1979)
63. R.Jimenes, L.Perez, J.Tamariz, H.Salgado. *Heterocycles*, **35**, 592 (1993)
64. A.Krutosikova, J.Kovac, M.Dandarova, M.Valentiny. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 288 (1978)
65. N.Almirante, L.Forti. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1121 (1984)
66. T.M.Balthaazor, R.A.Flores. *J. Org. Chem.*, **45**, 529 (1980)
67. D.Pocqar, L.-M.Rossi, P.Trimarco, L.Vago. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 881 (1980)
68. N.G.Argyropoulos, E.Coutouli-Argyropoulou, C.Siacavara. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2097 (1990)
69. M.Von Muhlstadt, B.Schulze. *J. Prakt. Chem.*, **56**, 745 (1971)
70. A.Baranski. *Pol. J. Chem.*, **56**, 257 (1982)
71. S.B.Bautz, N.F.Blom, J.C.A.Boeyens, J.P.Michael. *South Afr. J. Chem.*, **35**, 166 (1982)
72. A.Baranski. *Pol. J. Chem.*, **60**, 419 (1986)
73. K. Harada, E.Kaji, Sh.Zen. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3296 (1980)
74. J.F.W.Keana, G.M.Little. *Heterocycles*, **20**, 1291 (1983)
75. D.R.Britelli, G.A. Boswell. *J. Org. Chem.*, **46**, 316 (1981)
76. S.Rajappa, D.G.Advani, R.Sreenivasan. *Synthesis*, 656 (1974)
77. R.V.Stevens, R.F.Albizati. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4587 (1984)
78. A.Padwa, J.G.MacDonald. *J. Org. Chem.*, **48**, 3189 (1983)

UNUSUAL TRANSFORMATIONS OF 2-ISOXAZOLINES

E.V.Koroleva, F.A.Lakhvich

*Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of Belorussia
5/2, Ul. Zhodinskaya, 220041 Minsk, Belorussia, Fax +7(017-2)63-7274*

The data on unusual transformations of 2-isoxazolines, observed both during their preparation by traditional methods and in various reactions, mostly with nucleophilic reagents, are considered systematically. Possible mechanisms of these reactions are considered. The attention is concentrated on the transformations of 2-isoxazolines under the action of complex organometallic compounds.

Bibliography — 78 references.

Received 6th March 1996