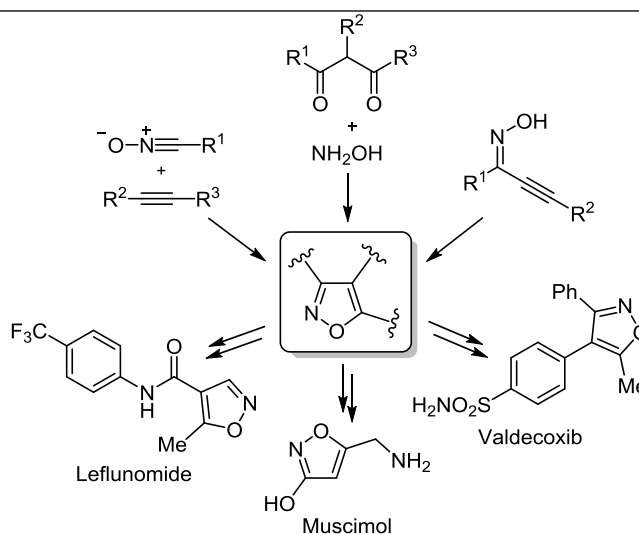


Основные направления и последние тенденции в синтезе и применении изоксазолов

Оксана Б. Бондаренко^{1*}, Николай В. Зык¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: bondarenko@org.chem.msu.ru

Поступило 21.02.2020
Принято 7.05.2020



Настоящий обзор обобщает основные направления и последние тенденции в синтезе изоксазолов, а также содержит примеры использования изоксазолов как биологически активных соединений в медицинской химии. При обсуждении классических методов синтеза изоксазолов основной акцент делается на проблему селективности превращений. Библиография – 112 литературных источников.

Ключевые слова: изоксазол, нитрилоксид, биологическая активность, конденсация, региоселективность, циклоприсоединение.

Изоксазолы составляют важный класс пятичленных N,O-содержащих гетероциклов – 1,2-азолов. Несмотря на то, что первые представители ряда изоксазола были синтезированы более ста лет назад, эти соединения до сих пор привлекают внимание исследователей благодаря синтетической доступности, своим особым химическим и биологическим свойствам и широкому практическому применению. Многие изоксазолы обладают разными видами биологической активности: антимикробной, противовирусной, противоопухолевой, противовоспалительной, иммуномодулирующей, противосудорожной, антидиабетической и др.,¹ благодаря чему на протяжении последних десятилетий неизменно являются объектом исследований в медицинской химии.² Среди 100 циклических систем, наиболее часто встречающихся в низкомолекулярных лекарственных препаратах, изоксазол занимает не последнее, 33-е

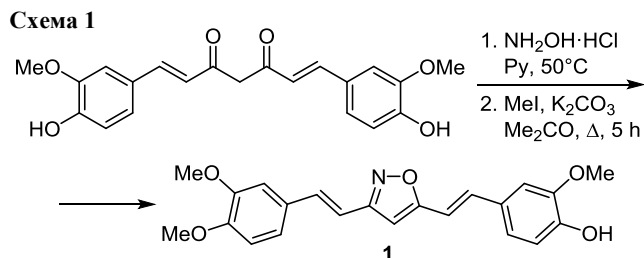
место.³ Наличие в изоксазольном цикле лабильной связи N–O, способной к размыканию, позволяет в результате ряда превращений получать разнообразные 1,3-бифункциональные производные карбонильных соединений,⁴ что делает изоксазолы особенно полезными в синтетическом плане.⁵ Неудивительно, что ежегодно появляется большое количество публикаций, посвященных синтезу новых представителей класса изоксазолов. Этой теме регулярно посвящаются обзорные статьи.⁶ Последней тенденцией являются работы, имеющие специализированный контент (функционализированные изоксазолы,⁷ нитроизоксазолы⁸ и 2,1-бензизоксазолы⁹), а также сообщения, в центре внимания которых изоксазолсодержащие соединения, проявляющие биологическую активность.^{1a,d,g,2j} Работы последнего типа, несомненно, способствуют активному развитию медицинской химии.

Среди многообразия превращений, приводящих к созданию изоксазольного цикла, можно выделить два основных подхода: это реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к ненасыщенным соединениям и конденсация гидроксиламина с β -дикетонами или их синтетическими эквивалентами – соединениями, содержащими трехуглеродный 1,3-диэлектрофильный фрагмент с sp - или sp^2 -гибридизацией атомов углерода. Сегодня оба эти превращения являются в достаточной степени универсальными и в равной мере пользуются популярностью у химиков-синтетиков. С момента появления оба метода были значительно усовершенствованы и модернизированы в ходе решения конкретных прикладных задач, а также с расширением возможностей органического синтеза. Примером тому могут служить работы по созданию комбинаторных библиотек изоксазолов с применением технологий твердофазного синтеза,¹⁰ которые позволяют значительно упростить процесс получения и выделения большого числа целевых соединений в многостадийных реакциях, что особенно важно для решения задач медицинской химии при поиске новых соединений-лидеров.

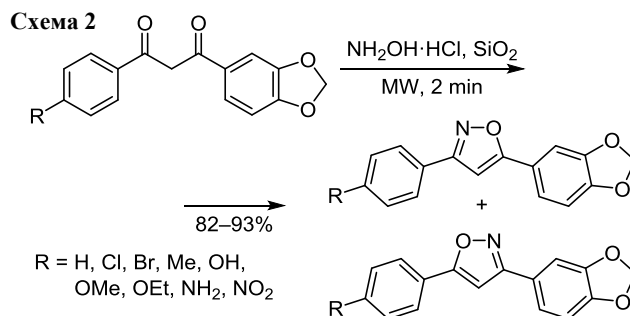
Настоящий обзор обобщает основные направления и последние тенденции в синтезе изоксазолов, а также альтернативные основным подходы к конструированию изоксазольного цикла. При обсуждении классических методов синтеза изоксазолов внимание авторов было сконцентрировано на проблеме селективности превращений. При изложении материала авторы старались использовать в качестве иллюстраций примеры, имеющие непосредственное отношение к медицинской химии.

Конденсация гидроксиламина с β -дикетонами и их синтетическими эквивалентами (селективность превращений)

Конденсация гидроксиламина с 1,3-дикарбонильными соединениями с целью синтеза замещенных изоксазолов представлена в современной литературе широким кругом разнообразных примеров. Прежде всего, в реакции используют собственно 1,3-дикетоны.¹¹ Изоксазол-содержащий аналог куркумина **1** (схема 1), встречающегося в растении *Curcuma longa*, проявил высокую антибактериальную активность против *M. tuberculosis*, оказавшись в 1131 раз активнее куркумина и в 18 раз активнее лекарственного препарата канамицин.^{11b}

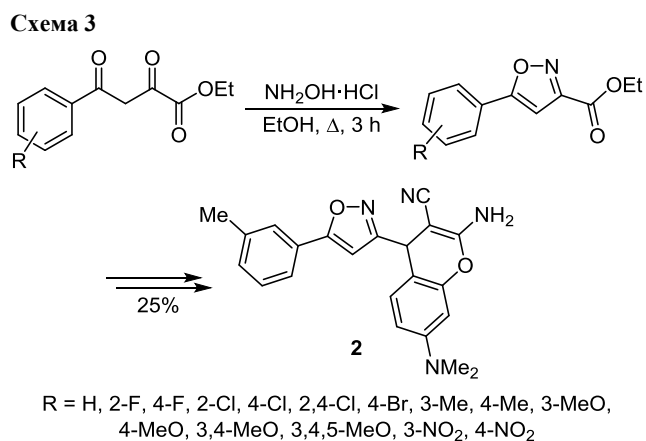


Довольно часто в случае несимметричных 1,3-дикетонов образуется смесь региоизомерных изоксазолов

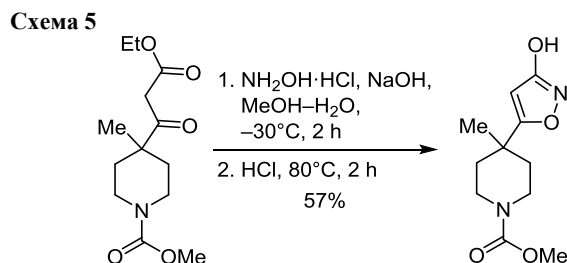
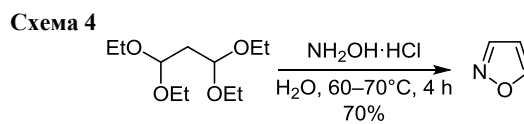


(схема 2), которые мало отличаются по своим физическим свойствам и, следовательно, трудноразделимы. Идентифицировать региоизомеры помогает метод масс-спектрометрии.¹²

Однако, если заместители при карбонильных группах сильно различаются по своему объему или природе, реакция протекает региоселективно.^{1b,2c,13} Замещенный 4-[5-(3-метилфенил)изоксазол-3-ил]хромен **2** (схема 3), один из 15 аналогов на основе изоксазола, проявил наиболее высокую цитотоксичность в отношении пяти линий раковых клеток: MCF-7, KB, HepG2, MDA-MB-231 и SK-N-MC.^{2c}

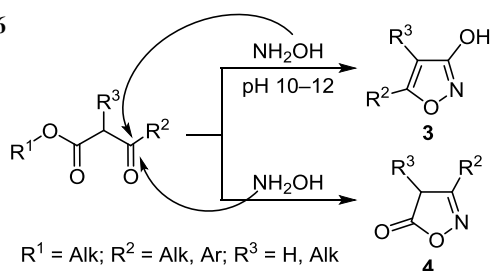


Кроме 1,3-дикетонов в реакциях с гидроксиламином применяются 3-оксоальдегиды или их ацетали¹⁴ (схема 4), а также β -кетоамиды¹⁵ и β -кетоэфиры карбоновых кислот.^{1c} Превращение β -кетоэфиров карбоновых кислот использовали в синтезе ряда потенциальных лигандов рецепторов γ -аминомасляной кислоты^{1c} (схема 5).



Конденсация β -кетоэфиров карбоновых кислот с гидроксиламином в присутствии щелочи – исторически первый способ получения изоксазолов¹⁶ – остается одним из наиболее часто используемых подходов к их синтезу. Этот метод позволяет получать 3-гидроксиизоксазолы **3** с выходами от умеренных до высоких, однако зачастую сопровождается конкурентным процессом, приводящим к образованию изоксазол-5-онов **4** (схема 6). Образование соединений **3** или **4** во многом определяется условиями проведения реакции и обработки реакционной смеси (рН среды)¹⁷ и связано, вероятно, с тем, что гидроксилламин представляет собой бифункциональный нуклеофил. Зависимость селективности процесса от рН среды в этом случае может указывать на перемещение нуклеофильного центра с атома азота на атом кислорода при переходе к сильно щелочной среде.

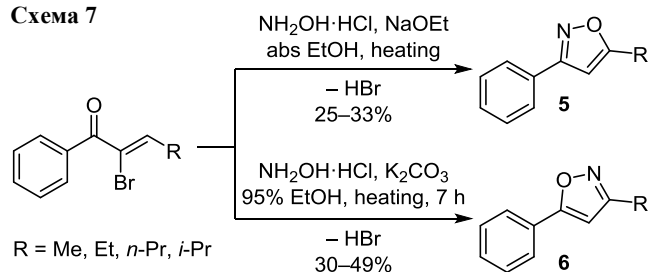
Схема 6



Для синтеза изоксазолов, помимо реакций с 1,3-дикарбонильными соединениями, используют также конденсацию гидроксилламина с соединениями, содержащими трехуглеродный 1,3-диэлектрофильный фрагмент с *sp*- или *sp*²-гибридизованными атомами углерода, например с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями. Первоначально образующиеся в ходе реакции изоксазолины, как правило, не выделяют, а окисляют *in situ* до соответствующих изоксазолов¹⁸ или проводят дополнительную стадию ароматизации гетероцикла путем элиминирования заместителей (часто спонтанного), находящихся в α - или β -положении к карбонильной функции.¹⁹

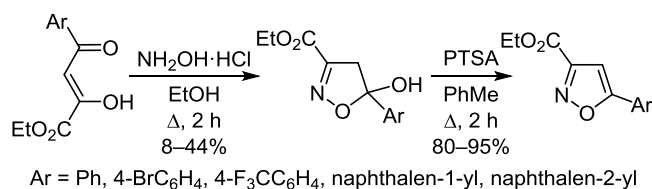
Отмечалось, что в реакции с енонами, в зависимости от условий проведения реакции (рН среды), происходит селективное образование изоксазолов **5** или **6** (схема 7), что, как и в случае β -кетоэфиров карбоновых кислот, может указывать на перемещение нуклеофильного центра в гидроксиллаmine с атома азота на атом кислорода при переходе к сильно щелочной среде.^{19b} С учетом этого факта взаимодействие гидроксилламина с енонами можно представить как результат 1,4-присоединения к сопряженной системе двойных связей.

Схема 7



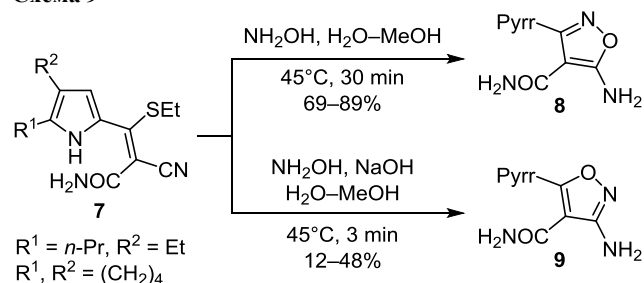
Как сопряженное присоединение с участием енолов, по-видимому, можно рассматривать отдельные случаи селективного взаимодействия 1,3-дикетонов с гидроксилламином^{2c,20} (схема 8). Взяв за основу это превращение, удалось синтезировать первую серию карбоксамидов изоксазолов, проявляющих ингибирующее действие в отношении гидролазы амидов жирных кислот.²¹

Схема 8



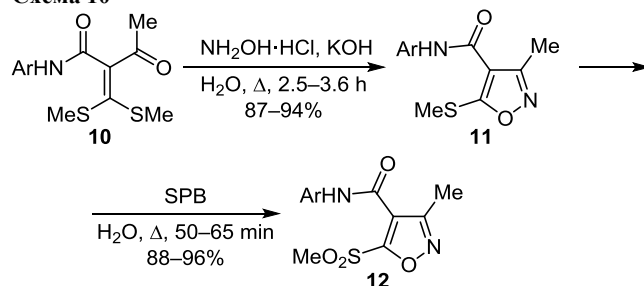
Описаны примеры, где в качестве уходящих групп, помимо брома, бензотриазолильной и гидроксильной групп, выступали амино- и алкилсульфанильные группы. Установлено, что этилсульфанильная группа в этенилпирроле **7** может замещаться как атомом N, так и атомом O гидроксилламина в зависимости от рН реакционной среды, тем самым обеспечивая селективное образование изоксазолилпиррола **8** или **9** соответственно (схема 9). Авторы показали, что в присутствии сильного основания (NaOH, KOH) в реакционной среде с рН ~ 10 –12 генерируется амингидроксид-анион, который выступает в качестве O-нуклеофила. В нейтральной или слабокислой среде более активным оказывается N-нуклеофильный центр гидроксилламина.²²

Схема 9



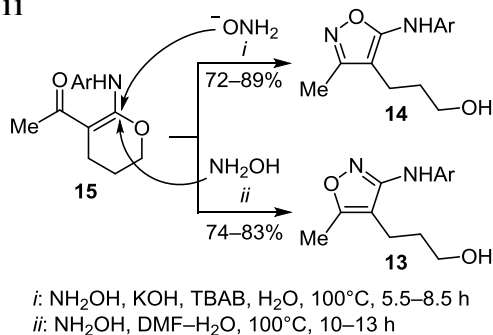
Сходную конденсацию гидроксилламина и дитиоацетата α -ацилкетена **10** с последующим окислением 5-(метилсульфанил)изоксазола **11** перборатом натрия (sodium perborate – SPB) в соответствующий сульфон **12** использовали для синтеза библиотеки тризамещенных высокофункционализированных изоксазолов²³ (схема 10).

Схема 10



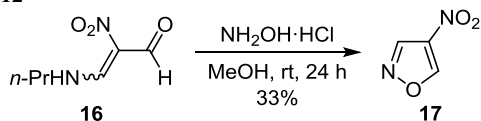
Предложены условия для эффективного высоко-региоселективного синтеза 3- и 5-аминоизоксазолов **13** и **14** из енаминонов **15** и гидроксилана. Отмечалось, что селективность образования 5-аминоизоксазолов **14** при взаимодействии енаминона **15** с гидроксиланом (схема 11) связана с генерированием амингидроксианиона (O-нуклеофила) при проведении реакции в присутствии KOH.²⁴

Схема 11



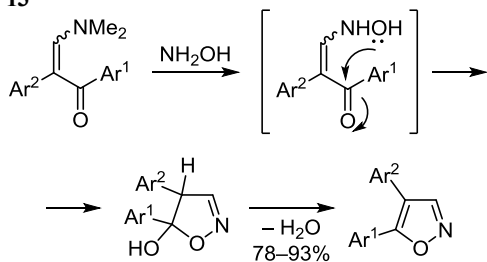
Иногда эффективнее оказывается использование енонов, чем 1,3-дикарбонильных соединений. Так, в реакции с бинуклеофильными реагентами в качестве синтетического эквивалента малондиальдегида был использован β -формиленамин **16**. В реакции с гидроксиланом был получен 4-нитроизоксазол (**17**) (схема 12), синтезировать который из нитромалондиальдегида не представлялось возможным.²⁵

Схема 12



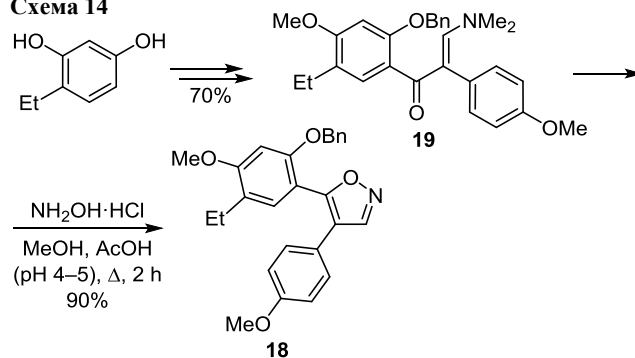
Ранее было показано, что в таких превращениях первоначально происходит переаминирование исходного енаминона, сопровождающееся последующей гетероциклизацией и ароматизацией²⁶ (схема 13).

Схема 13



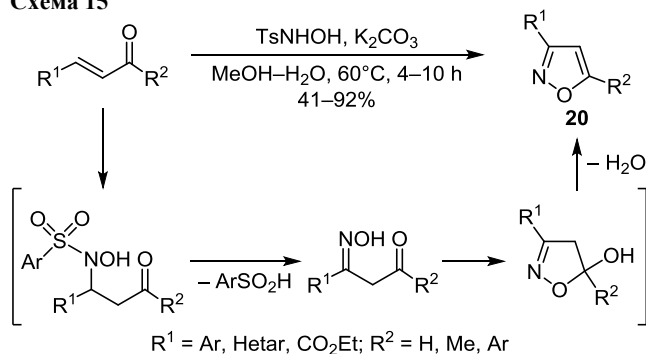
Этот подход использовался для получения 4,5-диарилизоказола **18**, прекурсора KRIBB3 – соединения, проявляющего антимиграционную и антимиотическую активность в отношении линии раковых клеток НСТ-116.²⁷ Следует заметить, что β -аминоеноны типа **19** (схема 14) легко и с высокими выходами образуются конденсацией диметилацетала *N,N*-диметилформамида с соответствующими диарилкетонами.^{26,27}

Схема 14



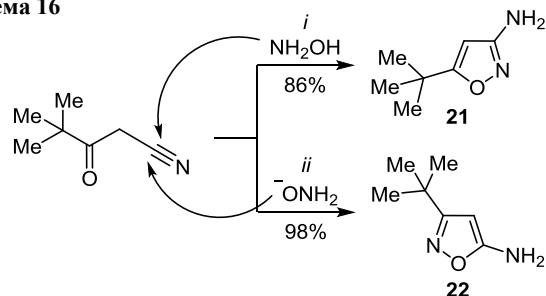
Если вместо гидроксилана в конденсацию ввести *N*-тозилгидроксилан, исчезает необходимость присутствия уходящей группы в молекуле карбонильного соединения. Эта простая и удобная реакция позволяет получать с высокими выходами 3-замещенные и 3,5-дизамещенные изоксазолы **20**²⁸ (схема 15).

Схема 15



Взаимодействие замещенных кетонитрилов с гидроксиланом может приводить к образованию 3- и/или 5-аминоизоксазолов. В общем случае предпочтительным оказывается образование 5-аминоизоксазолов в результате атаки N-нуклеофильного центра гидроксилана по наиболее электрофильному центру – карбонильной группе кетонитрила. Однако при наличии объемного *tert*-бутильного заместителя у карбонильного атома углерода происходит образование преимущественно 3-аминоизоксазола **21** (схема 16), что указывает на значительное влияние стерического фактора и предпочтительность атаки гидроксилана в данном случае по нитрильной группе. При этом также

Схема 16



i: $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, NaOH (1 equiv), H_2O , 100°C , 1 h
ii: $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, NaOH (2 equiv), H_2O , 100°C , 2.5 h

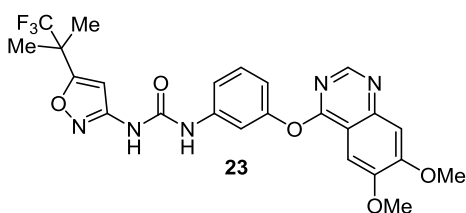
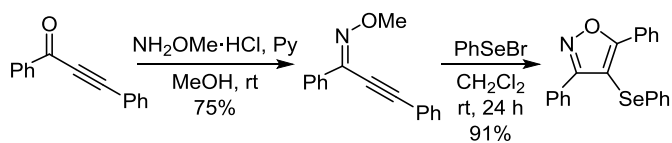


Рисунок 1. Производное изоксазола **23** с противоопухолевой активностью в отношении клеток карциномы человека.

отмечается, что в присутствии 2 экв. основания с количественным выходом образуется 5-амино-3-(*трет-бутил*)изоксазол (**22**), что позволяет предположить генерирование в реакционной среде *O*-нуклеофила с сохранением основного направления реакции по нитрильной группе²⁹ (схема 16). На основе этих выводов, варьируя условия реакции, была получена библиотека 3- и 5-аминоизоксазолов, что позволило провести оптимизацию зависимости структура–активность и выявить соединение-лидер **23** (рис. 1) для клинических испытаний селективной цитотоксичности в отношении раковых клеток, экспрессирующих мутантный ген *BRAF*^{V600E}.^{2b} В ряде случаев для селективного синтеза 3-аминоизоксазолов использовали тактику защиты карбонильной группы. Аминоизоксазолы успешно применяются в многокомпонентных каскадных конденсациях для создания пяти- и шестичленных гетероциклов.³⁰

В качестве диэлектрофилов в реакции с *O*-метилгидроксиламином использовали также ионы – соединения, содержащие карбонильную группу и тройную связь (схема 17). Привлекает то, что ионы достаточно доступны, например по реакции Соногаширы, катализируемой палладием или медью, или взаимодействием ацетиленидов с карбонильными соединениями с последующим окислением соответствующих пропаргиловых спиртов и др.³¹ Следует заметить, что, в отличие от енонов, циклизация оксимов ионов не происходит спонтанно, а требует дополнительной активации тройной связи и классифицируется по Болдуину как внутримолекулярная 5-*эндо-диг*-циклизация. Для инициирования циклизации применяли различные электрофилы (PhSeBr, ICl, I₂, Br₂).³²

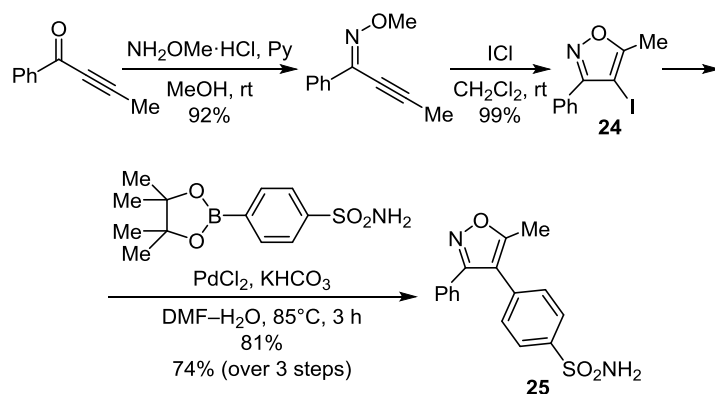
Схема 17



Полученный таким способом 4-иодизоксазол **24** использовали в реакции Сузуки–Мияуры. Так, в результате трехстадийной последовательности реакций был синтезирован нестероидный противовоспалительный препарат вальдекоксиб **25** с общим выходом 74%³³ (схема 18).

Соединения золота, палладия и меди также эффективно катализируют циклизации оксимов ионов.

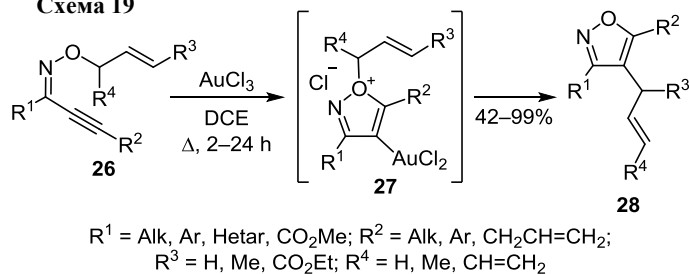
Схема 18



Исходное строение оксима предопределяет однозначное расположение заместителей в изоксазольном цикле. При катализе AuCl₃ были получены как 3- или 5-замещенные, так и 3,5-дизамещенные изоксазолы.³⁴ К недостаткам данного превращения можно отнести тот факт, что в циклизацию вступают исключительно оксимы с *син*-расположением тройной связи и гидроксильной группы.

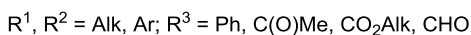
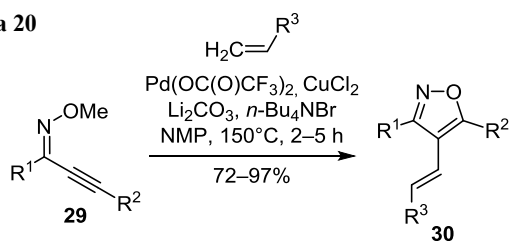
При введении в реакцию *O*-аллилированных оксимов пропинонов **26**, удалось осуществить гетероциклизацию с образованием хлорида изоксазол-4-илзолота(III) (**27**), из которого в результате последующей перегруппировки типа перегруппировки Кляйзена были получены тризамещенные изоксазолы **28**, содержащие аллильный фрагмент в положении 4 (схема 19). Реакция была опробована на широком круге субстратов и является примером эффективного способа синтеза тризамещенных изоксазолов, труднодоступных другими методами.³⁵

Схема 19



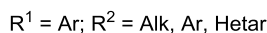
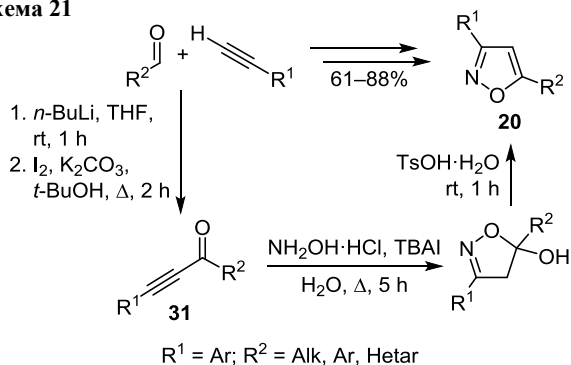
Одной из тенденций в современной органической химии является осуществление многостадийного синтеза в одnoreакторном режиме, что позволяет снижать материальные и временные затраты на проведение эксперимента, повышает общий выход реакции и соответствует требованиям зеленой химии. Несколько таких методик с участием ионов и пропаргиловых спиртов описано для получения изоксазолов. Синтез тризамещенных изоксазолов был выполнен в виде одnoreакторной реакции, катализируемой Cu(OTf)₂.³⁶ В результате катализируемых палладием одnoreакторных каскадных процессов *O*-метилированные оксимы пропинонов **29** были превращены в тризамещенные изоксазолы **30**³⁷ (схема 20).

Схема 20



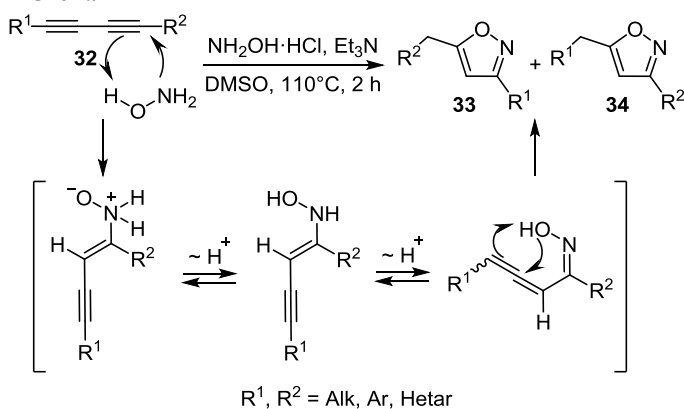
Однореакторным синтезом из терминальных алкинов, альдегидов и гидроксилamina с высокой региоселективностью и хорошими выходами были получены 3,5-дизамещенные изоксазолы (схема 21). Примечательно, что в предложенных условиях взаимодействие гидроксилamina с иноном **31** начинается с атаки нуклеофилом тройной связи. Высказано предположение, что решающее влияние на направление присоединения гидроксилamina к инону оказывает добавление H_2O к реакционной смеси.³⁸

Схема 21



Описано получение 3,5-дизамещенных изоксазолов из 1,3-диенов **32** и гидроксилamina в результате межмолекулярного гидроаминирования по Коупу (схема 22). В отличие от приведенных выше методов с участием тройных связей, этот процесс обладает рядом очевидных преимуществ: является одностадийным, базируется на доступных 1,3-диенах и не требует специальных исходных материалов, проводится в мягких условиях без катализа сильными минеральными кислотами или основаниями, а также не требует

Схема 22



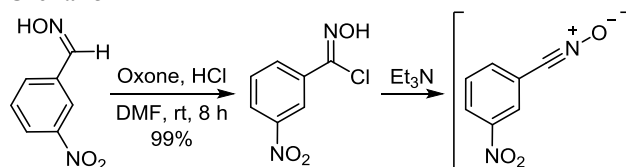
катализа переходными металлами. Разработаны и условия для однореакторного синтеза изоксазолов с выходами до 95% непосредственно из алкинов. Следует, однако, заметить, что в случае несимметрично замещенных диенов **32** в результате реакции образуется смесь региоизомерных изоксазолов **33** и **34** (схема 22), что снижает препаративную ценность метода.³⁹

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к ненасыщенным соединениям (современные модификации)

Производные изоксазола могут быть получены путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к алкинам. Данная реакция обладает большим синтетическим потенциалом в связи с возможностью варьирования как нитрилоксидного прекурсора, так и диполярофила.

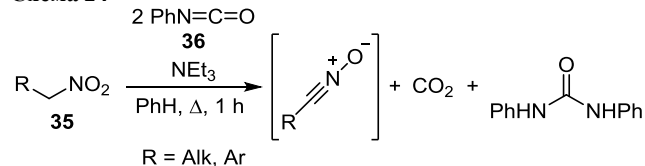
Для генерирования нитрилоксидов обычно используют три метода. Первый метод состоит из дегидрохлорирования геминальных хлоральдоксимов, которые практически с количественными выходами получают окислительным хлорированием соответствующих оксимов, используя для этого NCS ,⁴⁰ $t\text{-BuOCl}$, NaOCl или Оксон.⁴¹ В качестве дегидрохлорирующего агента чаще всего применяют Et_3N (схема 23). Используя хлорамин-Т, который выполняет одновременно роль и хлорирующего агента, и основания, получают нитрилоксиды напрямую из альдоксимов, минуя стадию выделения хлоральдоксимов, что в целом повышает выходы продуктов циклоприсоединения.⁴²

Схема 23



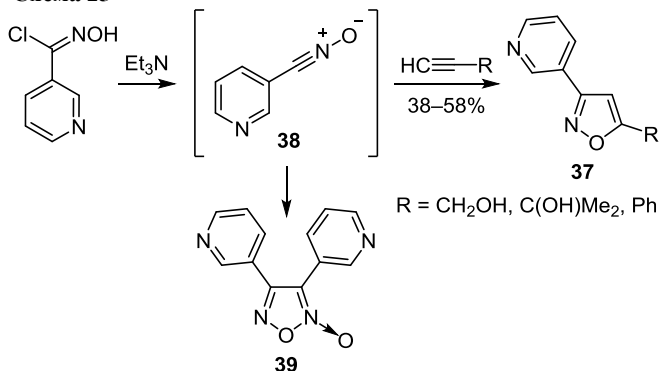
Второй метод генерирования нитрилоксидов основан на окислении оксимов соединениями поливалентного иода (PhICl_2 , $\text{PhI}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$, $\text{PhI}(\text{OC}(\text{O})\text{Me})_2$)⁴³ или NaBrO_2 .⁴⁴ В качестве третьего метода используется дегидратация нитросоединений **35** фенилизотианом (**36**)⁴⁵ (схема 24). Известны и другие реагенты, которые позволяют осуществить это превращение, – $\text{Ac}_2\text{O}-\text{NaOAc}$, $\text{AcCl}-\text{NaOMe}$, POCl_3 ,⁴⁶ ClCO_2Et или фенилсульфохлорид,⁴⁷ а также 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан.⁴⁸

Схема 24



Для синтеза замещенных 3-(пиридин-3-ил)изоксазолов **37** – новых ингибиторов агрегации тромбоцитов была выбрана реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием пиридиннитрилоксида **38** (схема 25).

Схема 25

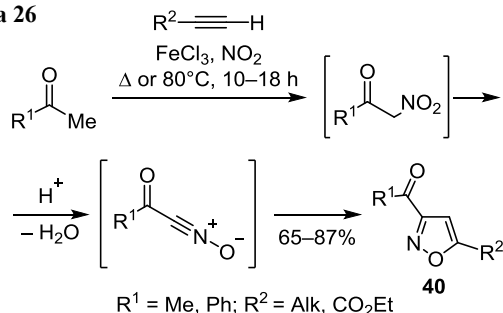


Низкая токсичность этих соединений позволяет рассматривать их как потенциальные антитромбозные препараты.⁴⁹

Следует заметить, что нитрилоксиды являются исключительно реакционноспособными соединениями, которые, как правило, не могут быть выделены в свободном состоянии и легко димеризуются с образованием фуроксанов **39** (схема 25), что в случае малоактивных диполярфилов может значительно снижать выходы целевых изоксазолов.⁴⁹ Для достижения высоких выходов изоксазолов нитрилоксиды генерируют *in situ* в присутствии ненасыщенного соединения, с которым они немедленно вступают в реакцию циклоприсоединения. Сообщается, что проведение синтезов при микроволновом облучении значительно сокращает время реакции и, соответственно, уменьшает выходы побочных фуроксанов.⁵⁰

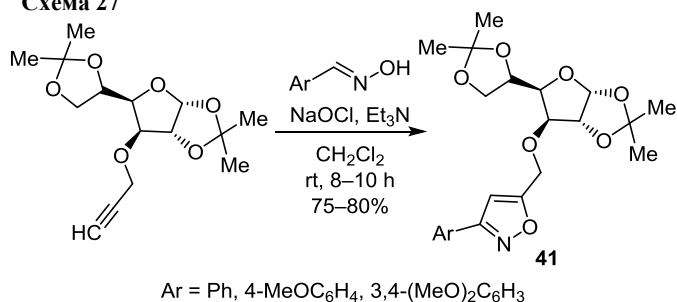
Часто синтезы изоксазолов проводят в виде однореакторных процессов. Предложен метод однореакторного синтеза 3-ацилизоксазолов **40** из алкинов и метилкетонов под действием нитрующих агентов – солей церия: [(NH₄)₂Ce(NO₃)₆] и [(NH₄)₂Ce(NO₃)₅·4H₂O].⁵¹ Позднее было предложено использовать в этом синтезе менее токсичные и более дешевые соли железа (схема 26). Было показано, что использование системы FeCl₃–NO₂ обеспечивает высокие выходы изоксазолов **40** (до 87%) и позволяет попутно утилизировать токсичный NO₂. В случае монозамещенных алкинов реакция протекает региоселективно.⁵²

Схема 26



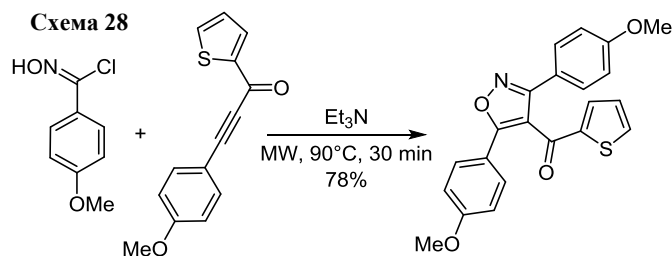
Синтез изоксазолилуголевых конъюгатов **41** из соответствующих терминальных алкинов (схема 27) отличается высокой региоселективностью циклоприсоединения.^{41b}

Схема 27



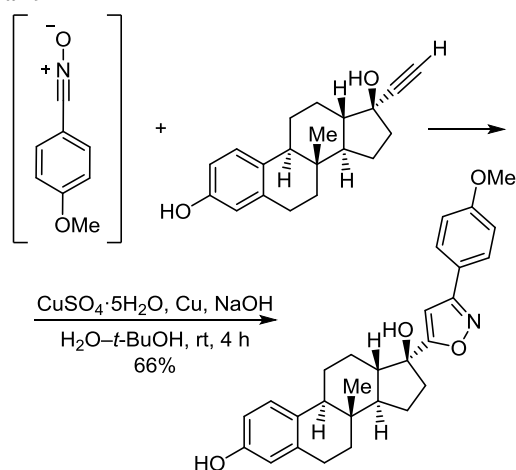
В случае дизамещенных алкинов циклоприсоединение с участием нитрилоксидов зачастую проходит неселективно и приводит к образованию смеси региоизомерных изоксазолов, что несколько снижает ценность метода. Реакция протекает с хорошей региоселективностью не только в случае монозамещенных алкинов,⁵³ но также когда диполярфил содержит электроноакцепторные группы, что связано, вероятно, с электронными эффектами заместителя⁵⁰ (схема 28).

Схема 28



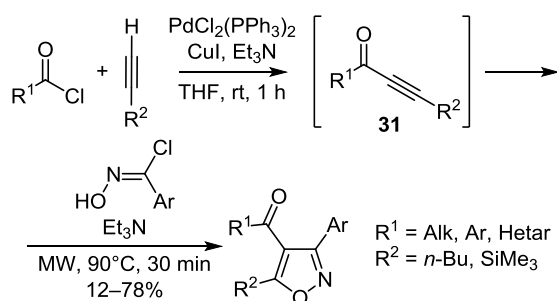
Решить проблему низкой региоселективности можно, используя катализ солями одновалентной меди. В этом случае циклоприсоединение протекает высокорегииоселективно (схема 29), и в результате с высокими выходами образуются исключительно 3,5-дизамещенные изоксазолы. Нитрилоксиды в этом примере получали непосредственно из альдегидов без выделения промежуточных соединений путем последовательной обработки гидросиламином и хлорамином-Т. Таким образом, данный метод синтеза 3,5-дизамещенных изоксазолов является примером трехстадийного однореакторного процесса.⁴²

Схема 29



В синтезе изоксазолов с образованием промежуточных нитрилоксидов также широко используют замещенные иноны. В отличие от гетероциклизации с участием гидроксилamina, этот метод позволяет сохранить карбонильную группу в качестве заместителя в образующемся гетероцикле. Превращение, изображенное на схеме 28, также является второй стадией одно-реакторного двустадийного синтеза, начинающегося с кросс-сочетания ацилхлоридов с алкинами в условиях реакции Соногаширы. Образующиеся замещенные пропионы **31** без выделения вводят в реакцию с нитрилоксидами, генерируемыми *in situ* в условиях микроволнового облучения (схема 30). Как отмечалось, реакцию отличают высокая хемо- и региоселективность.⁵⁰

Схема 30



Проведение реакции с соединениями, содержащими различные функциональные группы, является одним из преимуществ синтеза с участием нитрилоксидов перед методом Кляйзена и позволяет получать функционализированные изоксазолы. Приведенные далее примеры иллюстрируют широкие возможности метода, которые обеспечиваются разнообразием нитрилоксидов и диполярофилов. В качестве последних используются не только алкины, но и алкены, содержащие хорошо уходящие группы, например енольные формы карбонильных соединений, открывающие путь к полициклическим изоксазолам **42**⁵⁴ (схема 31), или виниловые эфиры **43**, иммобилизованные на полимерной подложке.⁵⁵ Образующиеся в ходе синтеза изоксазолины **44** легко превращаются в изоксазолы **45** в результате расщепления эфирной

Схема 31

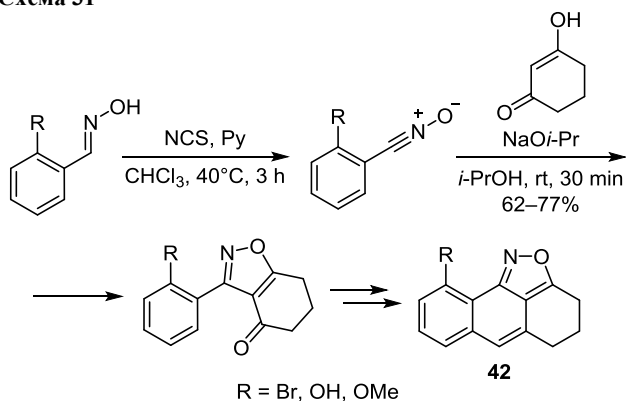
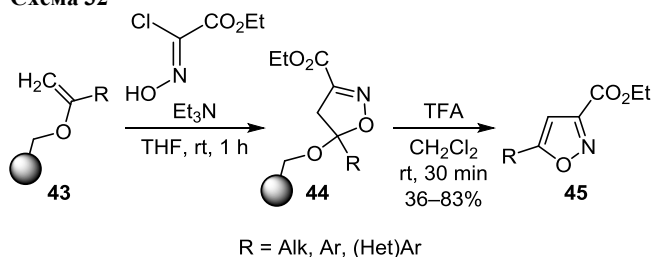


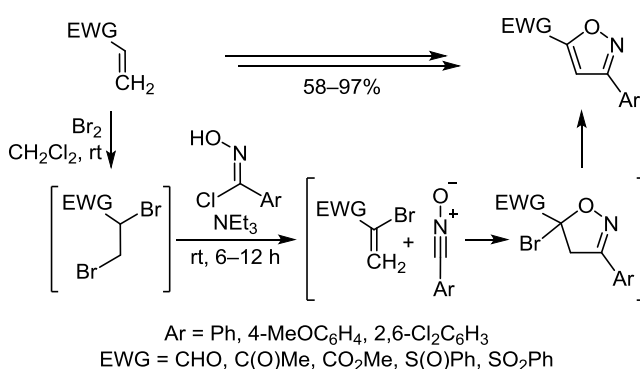
Схема 32



связи в слабнокислой среде при снятии молекулы с подложки (схема 32).

Для синтеза изоксазолов часто используют алкенил-бромиды. Реакции характеризуются высокой региоселективностью превращения⁵⁶ (схема 33).

Схема 33



Отмечалось, что присутствие брома в α -положении к карбонильной группе (соединение **46**) меняет региоселективность циклоприсоединения на противоположную. Строение соединений **47** и **48** (схема 34) установлено методом РСА. Заметим, что при синтезе соединений **48** происходит спонтанное выделение НВг из промежуточно образующихся 5-бромизоксазолинов **49**.⁵⁷ Более устойчивые 4-бромизоксазолины **50**, полученные в результате внутримолекулярной циклизации оксимов **51** с участием нитрилоксидов, превращали в соответствующие изоксазолы **52** под действием Ag_2CO_3 ⁵⁸ (схема 35).

Схема 34

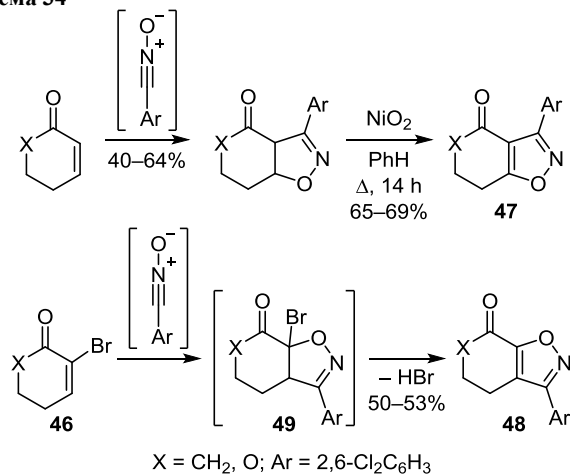
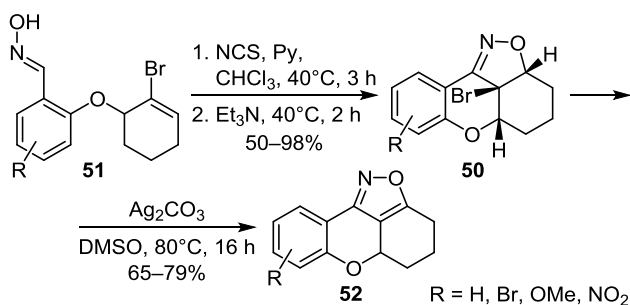
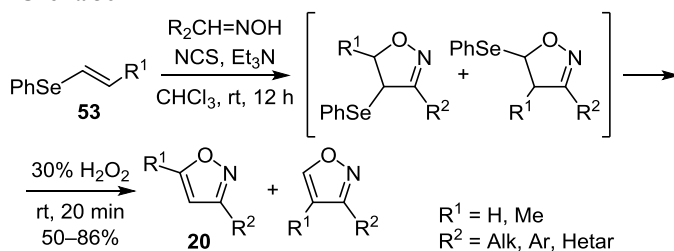


Схема 35



В качестве диполярфила также были использованы винилфенилселениды **53**. Реакции протекали в мягких условиях с высокими выходами продуктов ($R^1 = H$, 78–86%) для широкого круга оксимов. Однако в случае дизамещенных алкенов **53** в качестве существенного недостатка следует отметить низкую региоселективность процесса (схема 36). Тем не менее для монозамещенных алкенов отсутствие региоселективности на стадии циклоприсоединения компенсируется в ходе последующей ароматизации гетероцикла.⁵⁹

Схема 36



В качестве диполярфилов в синтезе изоксазолов можно использовать нитрилы **54** в присутствии сильного основания, роль которого сводится к депротонированию нитрила и генерированию нитрилоксида из α -хлороксида **55**. В результате с высокими выходами (51–91%) региоселективно образуются 5-аминоизоксазолы **56**⁶⁰ (схема 37).

(3+2)-Циклоприсоединение может с успехом применяться для синтеза бензизоксазолов. С этой целью

Схема 37

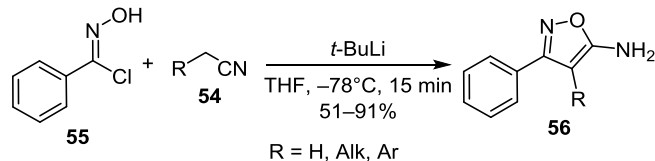
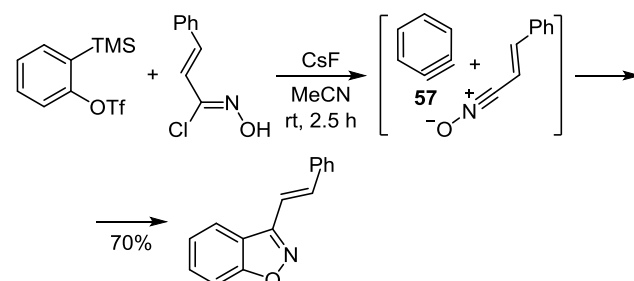


Схема 38



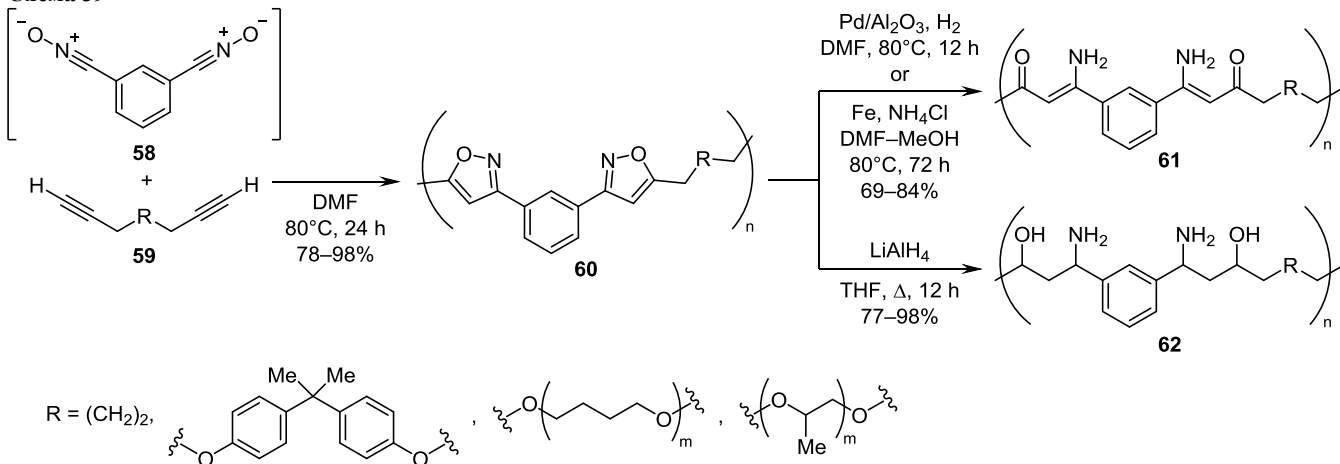
использовали замещенные *o*-(триметилсилил)фенилтрифлаты и α -хлоральдоксими, а в качестве основания – CsF, при этом как дегидробензол **57**, так и разные нитрилоксида генерировались в ходе реакции⁶¹ (схема 38).

Реакция нитрилоксида **58** с алкинами **59** была использована в качестве ключевого этапа в синтезе полиизоксазолов **60**. Последующая трансформация изоксазольного цикла приводила к образованию полифункционализированных полимеров **61** и **62**⁶² (схема 39).

Прочие методы синтеза изоксазолов

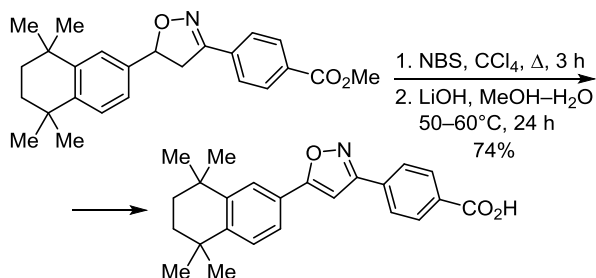
Одним из методов синтеза изоксазолов является окисление (дегидрирование) изоксазолинов. Изоксазолины – 4,5-дигидроизоксазолы – легко образуются в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам, поскольку двойная связь более реакционноспособна в реакциях с нитрилоксидами, чем тройная. Циклоприсоединение с образованием изоксазолина проводят также в тех случаях, когда алкен оказывается более доступным, чем соответствующий алкин. Для окисления изоксазолинов в соответствующие изоксазолы применяли DDQ, H_2CrO_4 , $KMnO_4$, O_2 , γ - MnO_2 , хлоранил, а также нитрозилсерную кислоту.⁶³ Ароматизацию 4,5-дигидроизоксазо-

Схема 39



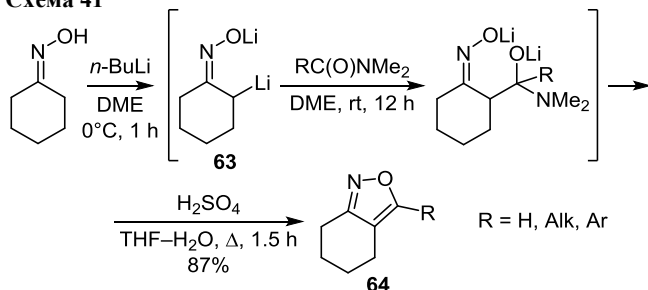
лов в изоксазолы можно осуществить также путем галогенирования–элиминирования (схема 40), что использовали при разработке лигандов рецепторов ретиновой кислоты, обладающих мощной апоптотической активностью.^{2d}

Схема 40



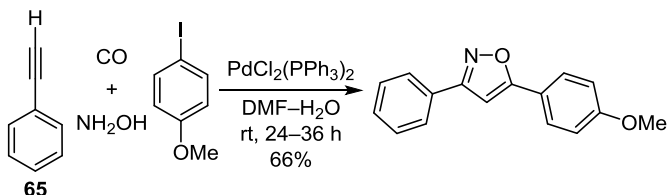
Известен способ синтеза изоксазолов из оксимов кетонов ацилированием амидами. Так, *син*-1,4-дипитиевая соль **63** позволяет получать изоксазолы **64** (схема 41). Применяя на второй стадии ДМФА, можно синтезировать незамещенные по положению 5 изоксазолы.⁶⁴

Схема 41



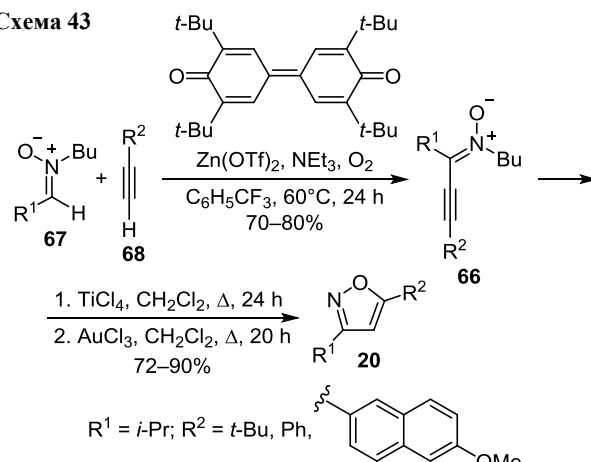
В результате одnoreакторного четырехкомпонентного сочетания терминального алкина **65**, арилиодида, CO и гидроксилана были синтезированы 3,5-диарил-изоксазолы (схема 42). Достоинством разработанного метода является использование только простых и коммерчески доступных реагентов. Реакция, однако, представлена лишь двумя примерами изоксазолов, и выходы продуктов умеренные.⁶⁵

Схема 42



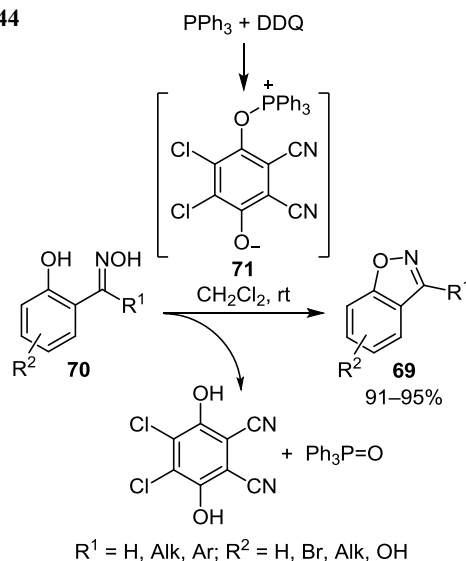
В качестве источника гетероатомов в синтезе 3,5-дизамещенных изоксазолов **20** были также использованы нитроны **66** (схема 43). Скелет молекулы для последующей 5-эндо-диг-циклизации был сконструирован путем окислительного кросс-сочетания нитронов **67** с терминальными алкинами **68**. Ключевую стадию гетероциклизации катализировали AuCl₃.⁶⁶

Схема 43



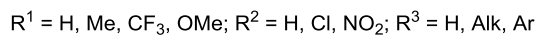
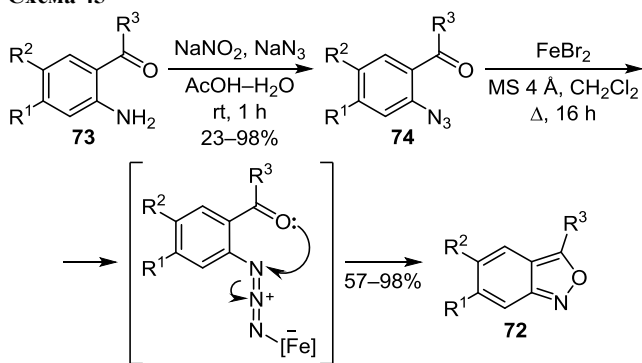
Альтернативным подходом к созданию изоксазолов является образование связи N–O в ходе синтеза гетероцикла. Описано получение 1,2-бензизоксазолов **69** из 2-гидроксиарилальдоксимов и -кетоксимов **70** в присутствии аддукта **71**, образованного из PPh₃ и DDQ (схема 44). Превращение протекает в мягких условиях в нейтральной среде, не требует основного катализа и приводит к образованию изоксазолов **69** с высокими выходами.⁶⁷

Схема 44



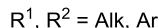
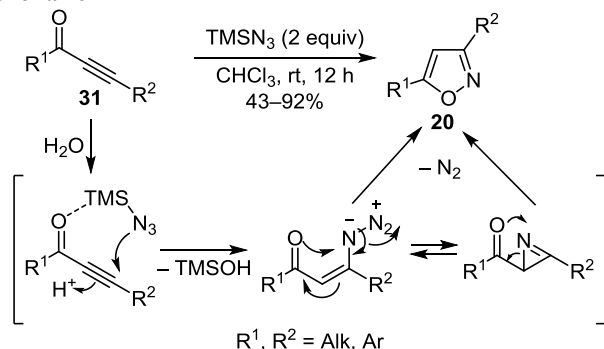
Дополнением к приведенному выше примеру является синтез 2,1-бензизоксазолов **72**. Сущность метода заключается в двустадийном превращении коммерчески доступных *o*-аминоацетофенонов **73** через диазотирование в соответствующие азиды **74**, которые затем подвергались каталитическому разложению с участием FeBr₂ и в результате внутримолекулярной циклизации превращались в 2,1-бензизоксазолы **72** (схема 45). На широком круге примеров показано, что реакция толерантна к большому числу функциональных групп, что открывает доступ к обширной библиотеке замещенных 2,1-бензизоксазолов.⁶⁸ Данное превращение успешно дополняет синтез бензизоксазолов из нитрилоксидов.

Схема 45



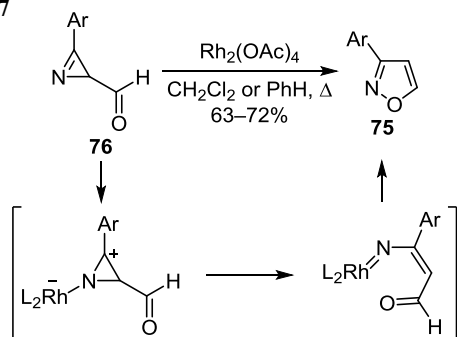
В литературе известны примеры использования азидов как источника азота в синтезе замещенных изоксазолов **20** из инонов **31**⁶⁹ (схема 46). Реакция протекает без участия катализатора и характеризуется умеренными и высокими выходами продуктов с различными заместителями.

Схема 46



Также описан синтез изоксазолов **75** в результате катализируемой родием перегруппировки 2-формил-азириннов **76** (схема 47), полученных из β -бром-акролеина и NaN_3 . Предполагаемый механизм реакции включает первоначальную координацию родиевого комплекса по иминной связи с последующим раскрытием азиринового цикла.⁷⁰

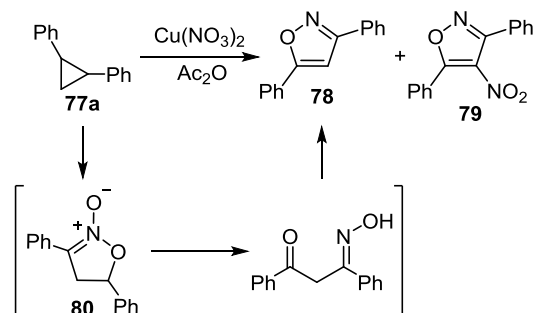
Схема 47



Образование изоксазолов отмечалось в реакциях нитрования/нитрозирования арилциклопропанов. Впервые об этом упоминается в работе, в которой при попытке нитрования 1,2-дифенилциклопропана (**77a**)

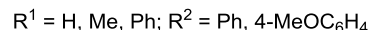
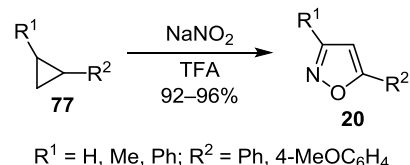
вместо ожидаемых продуктов нитрования ароматических циклов была получена смесь изоксазолов **78** и **79**. Реакция представлена несколькими примерами на 1,2-диарилциклопропанах. Установлено, что взаимодействие протекает через промежуточное образование нитроциклопропана, который затем, претерпевая ряд превращений предположительно с участием *N*-оксида изоксазолина **80**, рециклизуется в изоксазол **78**⁷¹ (схема 48). Изомеризация нитроциклопропанов в *N*-оксиды изоксазолинов – циклические нитроны – хорошо известна.⁷²

Схема 48



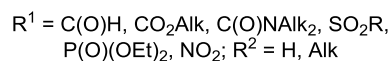
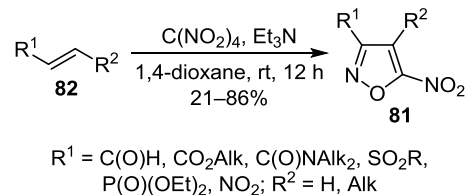
В избытке нитрующего реагента NaNO_2 в трифторуксусной кислоте 1,2-дизамещенные циклопропаны **77** количественно превращались в 3,5-дизамещенные изоксазолы **20**⁷³ (схема 49). Для синтеза изоксазолов **20** успешно использовали и нитрозилсерную кислоту, которая выступает одновременно и как нитрующий реагент, и как окислитель. Преимуществами данного метода являются простота синтеза и доступность исходных соединений – 1,2-дизамещенных циклопропанов **77** и нитрозилсерной кислоты.⁷⁴

Схема 49



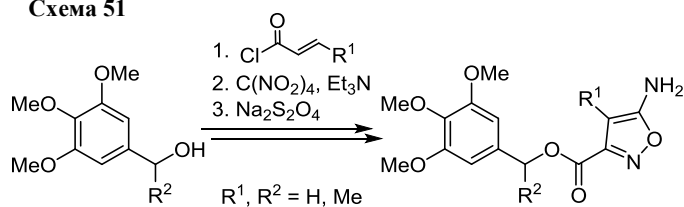
Широкий круг функционализированных 5-нитроизоксазолов **81** был получен взаимодействием электрофильных алкенов **82** с тетранитрометаном в присутствии Et_3N ⁷⁵ (схема 50).

Схема 50



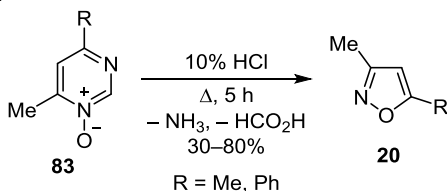
Эта реакция стала ключевой стадией в трехстадийном синтезе 5-аминоизоксазолов, проявляющих антимитотическую⁷⁶ (схема 51) и противовирусную активность.⁷⁷

Схема 51



Описано также получение изоксазолов **20** в результате кислотного гидролиза *N*-оксидов пиримидинов **83**⁷⁸ (схема 52).

Схема 52



Из представленного обзора следует, что в настоящее время существует несколько универсальных подходов к синтезу изоксазольного цикла. Тем не менее, учитывая неослабевающий интерес медицинской химии и фармакологии к изоксазолсодержащим структурам, растет потребность в эффективных высокорегioselektивных превращениях с их участием. В плане модификации и функционализации изоксазолсодержащих соединений требованиям эффективного синтеза отвечают галогенизоксазолы. Способам синтеза и применению галогенизоксазолов будет посвящено наше следующее сообщение.

Список литературы

- (a) Sysak, A.; Obminska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 292. (b) Palin, R.; Abernethy, L.; Ansari, N.; Cameron, K.; Clarkson, T.; Dempster, M.; Dunn, D.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; MacLean, J.; Everett, K.; Feilden, H.; Ho, K.-K.; Kultgen, S.; Littlewood, P.; McArthur, D.; McGregor, D.; McLuskey, H.; Neagu, I.; Neale, S.; Nisbet, L.-A.; Ohlmeyer, M.; Pham, Q.; Ratcliffe, P.; Rong, Y.; Roughton, A.; Sammons, M.; Swanson, R.; Tracey, H.; Walker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 892. (c) Jackson, P. L.; Hanson, C. D.; Farrell, A. K.; Butcher, R. J.; Stables, J. P.; Eddington, N. D.; Scott, K. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 42. (d) Pairas, G. N.; Perperopoulou, F.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 408. (e) Frolund, B.; Jorgensen, A. T.; Tagmose, L.; Stensbol, T. B.; Vestergaard, H. T.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Sanchez, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2454. (f) Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; Shaik, T. B.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Bhadra, M. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 691. (g) Chikkula, K. V.; Raja, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, *9*(7), 13.
- (a) Trefzger, O. S.; das Neves, A. R.; Barbosa, N. V.; Carvalho, D. B.; Pereira, I. C.; Perdomo, R. T.; Matos, M. F. C.; Yoshida, N. C.; Kato, M. J.; de Albuquerque, S.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *93*, 313. (b) Rowbottom, M. W.; Faraoni, R.; Chao, Q.; Campbell, B. T.; Lai, A. G.; Setti, E.; Ezawa, M.; Sprankle, K. G.; Abraham, S.; Tran, L.; Struss, B.; Gibney, M.; Armstrong, R. C.; Gunawardane, R. N.; Nepomuceno, R. R.; Valenta, I.; Hua, H.; Gardner, M. F.; Cramer, M. D.; Gitnick, D.; Insko, D. E.; Apuy, J. L.; Jones-Bolin, S.; Ghose, A. K.; Herbertz, T.; Ator, M. A.; Dorsey, B. D.; Ruggeri, B.; Williams, M.; Bhagwat, S.; James, J.; Holladay, M. W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1082. (c) Akbarzadeh, T.; Rafinejad, A.; Mollaghasem, J. M.; Safavi, M.; Fallah-Tafti, A.; Pordeli, M.; Ardestani, S. K.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 386. (d) Simoni, D.; Roberti, M.; Invidiata, F. P.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Mazzali, A.; Rossi, M.; Grimaudo, S.; Capone, F.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Raimondi, M. V.; Landino, M.; D'Allesandro, N.; Tolomeo, M.; Arindam, D.; Lu, S.; Benbrook, D. M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2308. (e) Bamborough, P.; Diallo, H.; Goodacre, J. D.; Gordon, L.; Lewis, A.; Seal, J. T.; Wilson, D. M.; Woodrow, M. D.; Chung, C.-W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 587. (f) Frolund, B.; Greenwood, J. R.; Holm, M. M.; Egebjerg, J.; Madsen, U.; Nielsen, B.; Braüner-Osborne, H.; Stensbol, T. B.; Krogsgaard-Larsen, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5391. (g) Dragovich, P. S.; Prins, T. J.; Zhou, R.; Brown, E. L.; Maldonado, F. C.; Fuhrman, S. A.; Zalman, L. S.; Tuntland, T.; Lee, C. A.; Patick, A. K.; Matthews, D. A.; Hendrickson, T. F.; Kosa, M. B.; Liu, B.; Batugo, M. R.; Gleeson, J.-P. R.; Sakata, S. K.; Chen, L.; Guzman, M. C.; Meador, J. W., III; Ferre, R. A.; Worland, S. T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1607. (h) Xin, Z.; Zhao, H.; Serby, M. D.; Liu, B.; Schaefer, V. G.; Falls, D. H.; Kaszubska, W.; Colins, C. A.; Sham, H. L.; Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1201. (i) Burmistrov, V.; Morisseau, C.; Danilov, D.; Harris, T. R.; Dalinger, I.; Vatsadze, I.; Shkineva, T.; Butov, G. M.; Hammock, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5514. (j) Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H.-Z.; Chen, Y.; Sun, H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065. (k) Liu, W.; Lau, F.; Liu, K.; Wood, H. B.; Zhou, G.; Chen, Y.; Li, Y.; Akiyama, T. E.; Castriota, G.; Einstein, M.; Wang, C.; McCann, M. E.; Doebber, T. W.; Wu, M.; Chang, C. H.; McNamara, L.; McKeever, B.; Mosley, R. T.; Berger, J. P.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8541. (l) Shailaja, M.; Manjula, A.; Rao, B. V.; Praseeda, B.; Reddy, B. M. *Indian J. Chem.* **2011**, *50B*, 214.
- Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
- The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*; Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003, p. 138.
- (a) Baldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 857. (b) Lakhvich, F. A.; Koroleva, E. V.; Akhrem, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 359. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 435.] (c) Yu, J.; Folmer, J. J.; Hoesch, V.; Doherty, J. *Drug Metab. Dispos.* **2011**, *39*, 302.
- (a) Giomi, D.; Cordero, F. M.; Machetti, F. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, vol. 4, p. 365. (b) Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Rostovskii, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335. [Успехи химии **2015**, *84*, 335.]
- Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159.
- Vasilenko, D. A.; Sedenkova, K. N.; Kuznetsova, T. S.; Averina, E. B. *Synthesis* **2019**, 1516.
- Kotov, A. D.; Proskurina, I. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 698. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 698.]
- (a) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 652. (b) Shen, D.-M.; Shu, M.; Chapman, K. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2789.

11. (a) Das, J.; Pany, S.; Panchal, S.; Majhi, A.; Rahman, G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6196. (b) Changtam, C.; Hongmanee, P.; Suksamrarn, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4446. (c) Griesbeck, A. G.; Franke, M.; Neudörfel, J.; Kotaka, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 127. (d) Khlebnikova, T. S.; Piveň, Yu. A.; Isakova, V. G.; Baranovsky, A. V.; Lakhvich, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1254. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1254.]
12. (a) Сагинова, Л. Г.; Кухарева, И. Л.; Лебедев, А. Т.; Шабаров, Ю. С. *Журн. орган. химии* **1991**, 27, 1852. (b) Chauhan, S. S.; Joshi, Y. C. *Rasayan J. Chem.* **2008**, 1, 475.
13. Valizadeh, H.; Amiri, M.; Gholipur, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 108.
14. Tarsio, P. J.; Nicholl, L. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 192.
15. Lautens, M.; Roy, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 555.
16. Claisen, L.; Stock, R. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 130.
17. (a) Katritzky, A. R.; Barczynski, P.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4037. (b) Jacobsen, N.; Kolind-Andersen, H.; Christensen, J. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1940.
18. Kurangi, R. F.; Kawthankar, R.; Sawal, S.; Desai, V. G.; Tilve, S. G. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 585.
19. (a) Patrick, D. A.; Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Kumar, E. V. K. S.; Lombardy, R. J.; Jones, S. K.; Bridges, A. S.; Zhirnov, O.; Hall, J. E.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tidwel, R. R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2468. (b) Kashima, C.; Shirai, S.-I.; Yoshiwara, N.; Omote, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 826. (c) Katritzky, A. R.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M. V.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6787.
20. Andrzejak, V.; Millet, R.; El Bakali, J.; Guelzim, A.; Gluzok, S.; Chavatte, P.; Bonte, J.-P.; Vaccher, C.; Lipka, E. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 32.
21. Andrzejak, V.; Muccioli, G. G.; Body-Malapel, M.; El Bakali, J.; Djouina, M.; Renault, N.; Chavatte, P.; Desreumaux, P.; Lambert, D. M.; Millet, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3777.
22. Sobenina, L. N.; Drihkov, V. N.; Mikhaleva, A. I.; Petrova, O. V.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4841.
23. Savant, M. M.; Pansuriya, A. M.; Bhuva, C. V.; Kapuriya, N.; Patel, A. S.; Audichya, V. B.; Pipaliya, P. V.; Naliapara, Y. T. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 176.
24. Xiang, D.; Xin, X.; Liu, X.; Zhang, R.; Yang, J.; Dong, D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 644.
25. Nishiwaki, N.; Ogihara, T.; Takami, T.; Tamura, M.; Ariga, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8382.
26. Olivera, R.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Solans, X.; Urtiaga, M. K.; Arriortua, M. I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6398.
27. Lee, H. K.; Yun, E.; Min, J. H.; Yoon, K. S.; Choung, D.-H.; Lee, S. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 1890.
28. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3982.
29. Takase, A.; Murabayashi, A.; Sumimoto, S.; Ueda, S.; Makisumi, Y. *Heterocycles* **1991**, 32, 1153.
30. Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Sysoiev, D.; Glasnov, T.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 78. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 78.]
31. Waldo, J. P.; Mehta, S.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 658.
32. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5203.
33. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643.
34. Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**, 777.
35. Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2594.
36. Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9344.
37. She, Z.; Niu, D.; Chen, L.; Gunawan, M. A.; Shanja, X.; Hersh, W. H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3627.
38. Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2049.
39. Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2418.
40. Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.
41. (a) Kim, J. N.; Ryu, E. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6649. (b) Vaidya, V. V.; Wankhede, K. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 138. (c) Lee, G. A. *Synthesis* **1982**, 508.
42. Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7761.
43. (a) Radhakrishna, A. S.; Sivaprakash, K.; Singh, B. B. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1625. (b) Jawalekar, A. M.; Reubsat, E.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3198. (c) Sanders, B. C.; Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbua, N. E.; Arumugam, S.; Guo, J.; Boltje, T. J.; Popik, V. V.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 949.
44. Moriya, O.; Nakamura, H.; Kageyama, T.; Urata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3987.
45. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339.
46. Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283.
47. Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Shibafuchi, H.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2827.
48. Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852.
49. Демина, О. В.; Вржещ, П. В.; Ходонов, А. А.; Козловский, В. И.; Варфоломеев, С. Д. *Биоорган. химия* **1995**, 21, 933.
50. Willy, B.; Rominger, F.; Müller, T. J. *Synthesis* **2008**, 293.
51. Itoh, K.; Horiuchi, C. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1671.
52. Itoh, K.; Sakamaki, H.; Nakazato, N.; Horiuchi, A.; Horn, E.; Horiuchi, C. A. *Synthesis* **2005**, 3541.
53. Yuan, Q.; Liu, Z.; Xiong, C.; Wu, L.; Wang, J.; Ruan, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3427.
54. Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 391.
55. Barrett, A. G. M.; Procopiou, P. A.; Voigtmann, U. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3165.
56. Xu, J.; Hamme, A. T., II *Synlett* **2008**, 919.
57. Easton, C. J.; Hughes, C. M.; Tiekink, E. R. T.; Lubin, C. E.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3589.
58. Castillo-Contreras, E. B.; Stahl, A. M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7250.
59. Sheng, S.-R.; Liu, X.-L.; Xu, Q.; Song, C.-S. *Synthesis* **2003**, 2763.
60. Bourbeau, M. P.; Rider, J. T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3679.
61. Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1180.
62. Lee, Y.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecules* **2009**, 42, 7709.
63. (a) Desai, V. G.; Tilve, S. G. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3017. (b) Bondarenko, O. B.; Komarov, A. I.; Kuznetsova, L. I.; Nikolaeva, S. N.; Gavrilova, A. Yu.; Zyk, N. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 517. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 517.]
64. Hoskin, D. H.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5222.
65. Ahmed, M. S. M.; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4487.
66. Murarka, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2746.

67. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8247.
68. Stokes, B. J.; Vogel, C. V.; Urmezis, L. K.; Pan, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2884.
69. (a) Kumar, G. R.; Kumar, Y. K.; Reddy, M. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6589. (b) Andreev, M. V.; Medvedeva, A. S.; Larina, L. I.; Demina, M. M. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 175.
70. Брахма, С.; Рай, Дж. К. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 311.
71. Сычкова, Л. Д.; Шабаров, Ю. С. *Журн. орган. химии* **1985**, 21, 292.
72. O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7341.
73. Saginova, L. G.; Alhamdan, M.; Petrosyan, V. S. *Moscow Univ. Chem. Bull., Ser. Khim.* **1994**, 35, 186. [*Вестн. МГУ, Сер. 2: Химия* **1994**, 35, 186.]
74. Bondarenko, O. B.; Komarov, A. I.; Karetnikov, G. L.; Nikolaeva, S. N.; Zyk, N. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68, 1200. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 1200.]
75. Volkova, Y. A.; Averina, E. B.; Vasilenko, D. A.; Sedenkova, K. N.; Grishin, Yu. K.; Bruheim, P.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3192.
76. Vasilenko, D. A.; Averina, E. B.; Zefirov, N. A.; Wobith, B.; Grishin, Yu. K.; Rybakov, V. B.; Zefirova, O. N.; Kuznetsova, T. S.; Kuznetsov, S. A.; Zefirov, N. S. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 228.
77. Vasilenko, D. A.; Dueva, E. V.; Kozlovskaya, L. I.; Zefirov, N. A.; Grishin, Yu. K.; Butov, G. M.; Palyulin, V. A.; Kuznetsova, T. S.; Karganova, G. G.; Zefirova, O. N.; Osolodkin, D. I.; Averina, E. B. *Bioorg. Chem.* **2019**, 87, 629.
78. Kato, T.; Yamanaka, H.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3593.