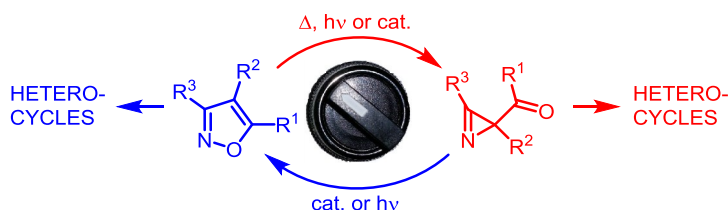


Изоксазол-азириновая изомеризация – переключатель реакционной способности в гетероциклическом синтезе

Екатерина Е. Галенко¹, Александр Ф. Хлебников^{1*}, Михаил С. Новиков¹

¹ Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: a.khlebnikov@spbu.ru

Поступило 6.05.2016
Принято 31.05.2016



Обобщены и систематизированы опубликованные в 1969–2015 гг. данные по термическим, фотохимическим и каталитическим взаимопревращениям изоксазол–2-карбонил-2*H*-азиринов и перспективы их использования в синтезе азотистых гетероциклов. Рассмотрены радикальные и перициклические стадии изомеризаций. Представлены относительные термодинамические стабильности изомерных изоксазолов и азиринов, рассчитанные методом в рамках теории функционала плотности. Библиография – 76 ссылок.

Ключевые слова: азиринов, гетероциклы, изоксазол, изомеризация, катализ, перициклические реакции, радикальные реакции, фотоизомеризация, 1,5-электроциклизация.

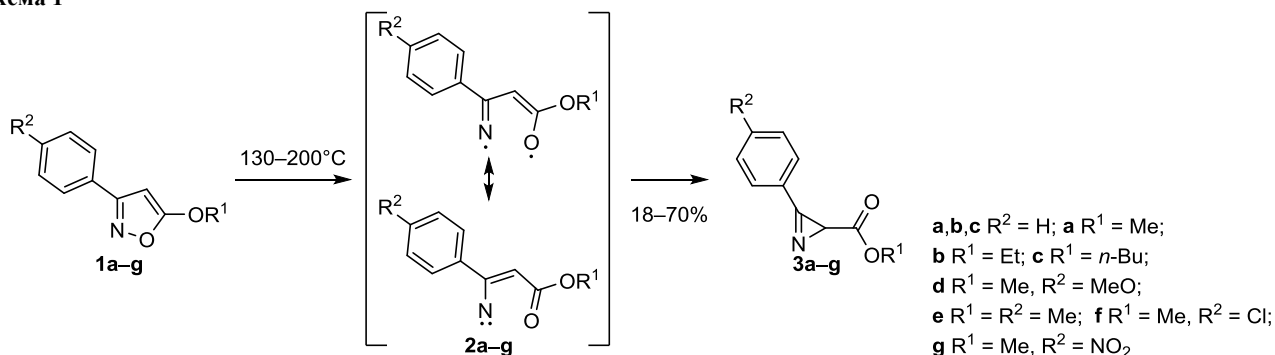
Изоксазолы¹ и 2*H*-азирины² широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. Поскольку при определенных условиях может быть реализовано взаимопревращение изоксазол – 2-карбонил-замещенный 2*H*-азиринов, эти два класса соединений могут рассматриваться как синтетически эквивалентные. Это позволяет выбирать изоксазол или азиринов в качестве исходного или промежуточного соединения в синтетической схеме в зависимости от их относительной доступности, устойчивости, специфической реакционной способности, толерантности к заместителям и других обстоятельств. Во многих случаях изоксазолы гораздо устойчивее, чем азирины по отношению ко многим реагентам,¹ что позволяет манипулировать заместителями в цикле, не вызывая его разрушения. С другой стороны, азирины, как правило, легче вступают в реакции с раскрытием цикла, обеспечивая возможность применения малоактивных селективных реагентов и использования мягких условий проведения реакций.² Комбинация этих двух различных типов реакционной способности изоксазолов и азиринов, учитывая возможность взаимопревращения изоксазол–азиринов, открывает перед химиком-синтетиком дополнительные возможности в конструи-

ровании сложных молекулярных систем. В статье рассмотрены закономерности термической, фотохимической и каталитической изоксазол-азириновой изомеризации, а также перспективы ее использования в синтезе азотистых гетероциклов.

Термически инициируемое взаимопревращение изоксазол–2*H*-азиринов

Первое термическое превращение изоксазола в 2*H*-азиринов продемонстрировал Нишиваки³ в 1969 г. на примере изомеризации 5-алкокси-3-арилизоксазолов **1a–g** в 2-алкоксикарбонил-3-арил-2*H*-азирины **3a–g** (схема 1). Было показано, что, в силу термической нестабильности азиринов, процесс изомеризации необходимо тщательно контролировать.⁴ Увеличение конверсии изоксазола при длительном нагревании без растворителя приводит к сильному осмолению реакционной смеси и уменьшению выхода азиринов. Температура реакции и скорость превращения при нагревании соответствующих изоксазолов напрямую зависят от заместителя в бензольном цикле. Так, азирины **3a–c** получены с выходами 50–70% при нагревании соответствующих изоксазолов **1a–c** при 200 °С в течение 0.5 ч, тогда как нагревание изоксазола **1d** при 180 °С

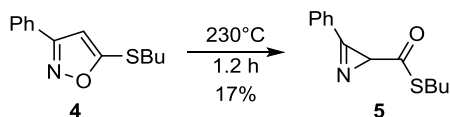
Схема 1



сопровождалось полным осмолением. Азириин **3d** получен с выходом только 33% при медленном нагревании изоксазола **1d** от 130 до 190 °С. Нагреванием изоксазолов **1e–g** при 200 °С удалось получить азирины **3e–g** с выходами 50, 62 и 18% соответственно.

Тиоаналог 5-алкоксиизоксазолов, 5-меркаптоизоксазол **4**, начинает изомеризоваться в азириин **5** с заметной скоростью при более высокой температуре (230 °С) (схема 2).⁴ В 1970 г.

Схема 2



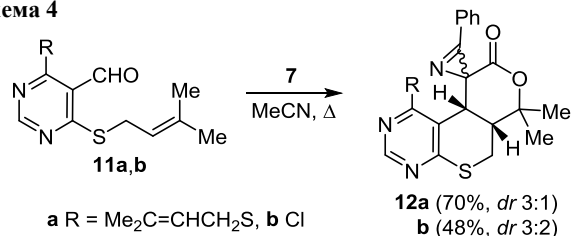
Нишиваки с сотр.⁴ предположили, что изомеризация изоксазолов в азирины происходит в результате гомолитического разрыва связи N–O с образованием бирадикала **2** и его последующей рециклизации (схема 1).

Изучение кинетики термической изомеризации изоксазолов **1a, d, e, f** и **1h** ($R^1 = Me$, $R^2 = Br$) показало, что донорные заместители в бензольном цикле облегчают изомеризацию, при этом константы скорости изомеризации коррелируют с σ^+ -константами *para*-заместителей.⁵ На этом основании исследователи сделали вывод, что изомеризация протекает через нитрен, а не бирадикал, так как только в этом случае, по их мнению, будет иметь место прямое полярное сопряжение заместителя в ароматическом цикле с положительным зарядом, возникающим на реакционном центре в переходном состоянии.⁵

В работе⁶ описано применение домино-процесса, включающего конденсацию Кнёвенагеля формилпиразола **6** с изоксазолоном **7** и последующую внутри-

молекулярную гетеро-реакцию Дильса–Альдера гетероцикла **8**, для синтеза конденсированного изоксазола **9** (схема 3). Было обнаружено, что при увеличении времени проведения реакции (кипячение в течение 5 сут в ацетонитриле или в течение 3 сут в толуоле) промежуточно образующееся тетрациклическое соединение **9** с 5-алкоксиизоксазольным фрагментом неселективно изомеризуется, образуя смеси стереоизомерных спиросочлененных азиринов **10**. В аналогичной реакции изоксазолон **7** с соединениями **11a, b**, пиридиновыми аналогами соединений **6**, промежуточные изоксазолы детектировать не удалось, поскольку они изомеризовались в азирины **12a, b** в условиях реакции⁷ (схема 4).

Схема 4



Изоксазолы, содержащие 5-аминозаместитель, также относительно легко изомеризуются в соответствующие азирины. Так 2*H*-азирины **14**, содержащие в положении 2 амидную группу, генерированы термоллизом 5-аминоизоксазолов **13** и использованы для синтеза тетрагидро-1,2,4-триазин-6-онов **15**⁸ (схема 5). 2-Карбамоил-2*H*-азирины **14** термически нестабильны, и их удалось получить только путем тщательного подбора температуры термоллиза изоксазолов **13**: кипячение в тетралине, 207 °С ($R = H$ (выход 73%), Cl (выход 36%)); кипячение в декалине, 186 °С ($R = Me$ (выход 52%)). Азирины **14**

Схема 3

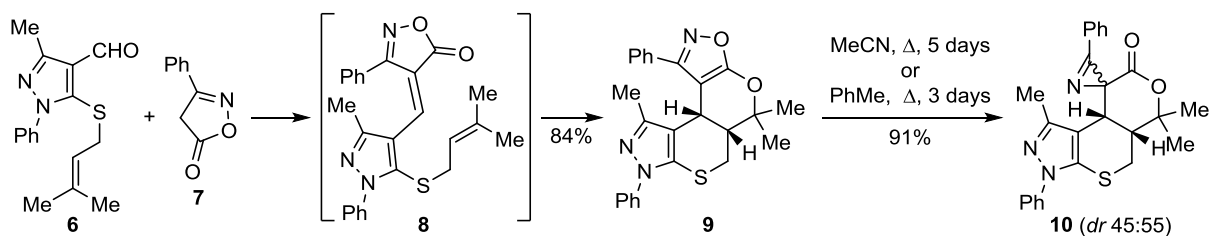


Схема 5

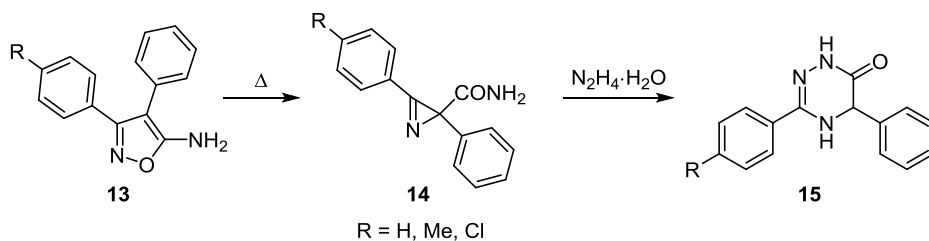


Схема 6

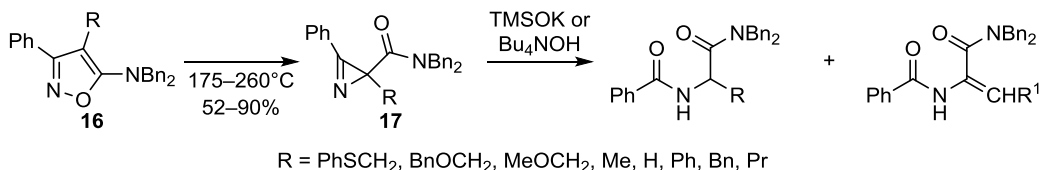
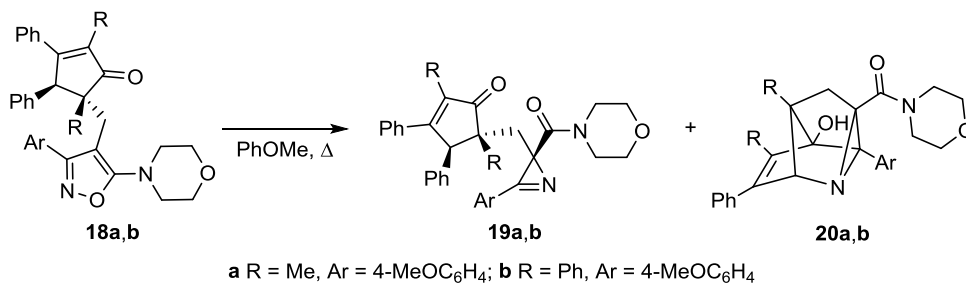


Схема 7



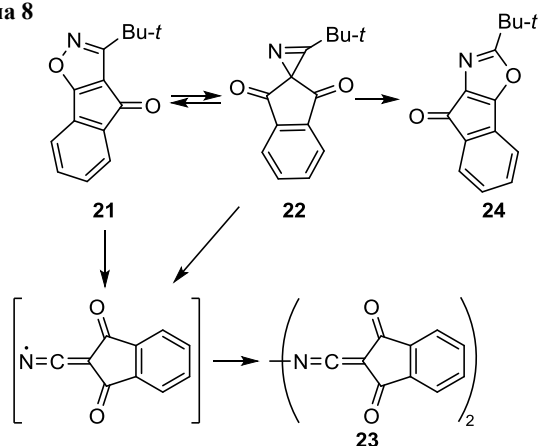
образуются из изоксазолов **13** и при фотолизе, но их выходы в этом случае значительно ниже.⁸

Термическое превращение изоксазолов в азирины было использовано в синтезе ключевых структурных элементов циклопептидных алкалоидов, амидов аминокислот.⁹ Было найдено, что при кратковременном нагревании изоксазолов **16** при 175–260 °C без растворителя в инертной атмосфере азирины **17** образуются с выходами 52–90% (схема 6). В то же время термолиз или фотолиз растворов соединений **16** приводит к ослоблению реакционной смеси и значительному снижению выходов азиринов **17**.

5-Морфолинзамещенные изоксазолы **18a,b** изомеризуются в соответствующие азирины в кипящем анизоле (154 °C)¹⁰ (схема 7). Так, нагревание изоксазола **18a** в течение 14 ч привело к образованию азирина **19a** (выход 43%). Эпимер азирина **19** претерпевает внутримолекулярное (4+2) циклоприсоединение к енольной форме циклопентенонового фрагмента с образованием 2-азатетрацикло[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,7}]нонана **20a** (выход 3%). Кипячением соединения **18b** в анизоле в течение 4 ч получены соединения **19b** (выход 17%) и **20b** (выход 10%).

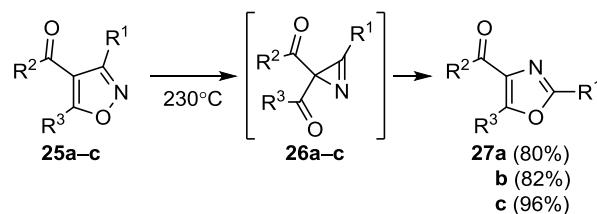
Известен только один пример термической изомеризации изоксазола с углеродным заместителем в положении 5 цикла в азиринов (схема 8). Флеш-вакуумный пиролиз (FVP) изоксазола **21** при 300–500 °C привел к образованию азирина **22** и димера **23**.¹¹ Конверсия изоксазола **21** и выходы продуктов **22**, **23** зависят от температуры пиролиза: оптимальной для образования азирина **22** оказалась температура 350 °C. Было установлено, что при более высоких температурах (≥400 °C) происходит изомеризация азирина **22** в оксазол **24**. Димер **23** является основным продуктом при 500 °C (соотношение **23**:**24** = 7:3).

Схема 8



Предполагается, что термическая изомеризация 4-ацил-изоксазолов **25a–c** в оксазолы **27a–c** протекает через промежуточное образование 2,2-диацил-2*H*-азиринов **26a–c**¹² (схема 9). Позднее азиринов **26b** был синтезирован и его кипячение в MeOH действительно привело к оксазолу **27b** с выходом 50%.¹³

Схема 9



a R¹ = R² = R³ = Ph; b R¹ = R² = R³ = Me; c R¹ = Ph, R² = R³ = Me

Схема 10

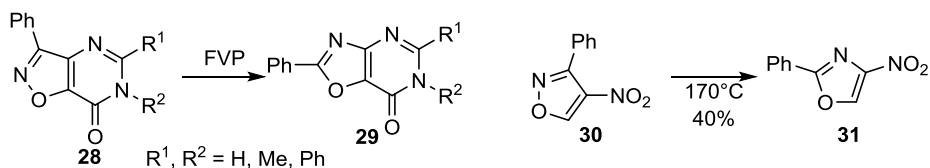
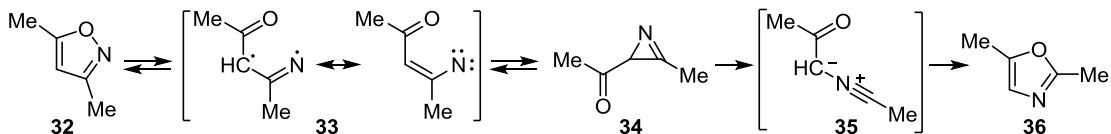


Схема 11



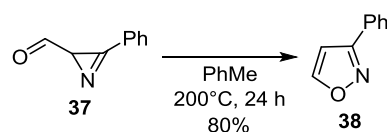
Термическая изомеризация изоксазолов в оксазолы обычно требует высоких температур и используется существенно реже, чем фотохимическая. Так, флеш-вакуумный пиролиз 3-фенилизоксазола (750 °C)¹⁴ и 3-метил-5-этилизоксазола (500–600 °C)¹⁵ приводит к 2-фенилоксазолу и 2-метил-5-этилоксазолу соответственно. В результате флеш-вакуумного пиролиза изоксазоло[4,5-*d*]пиримидинов **28** образуются соответствующие оксазоло[4,5-*d*]пиримидиноны **29** (схема 10).¹⁶ Известен также один пример термической изомеризации нитроизоксазола **30** в оксазол **31**.¹⁷

Исследование термического превращения 3,5-диметил-изоксазола (**32**) методом импульсного пиролиза с матричной изоляцией продуктов показало, что при 600 °C образуются 2-ацетил-3-метил-2*H*-азириин (**34**) и 2,5-диметилоксазол **36**, тогда как при более высоких температурах фиксируется только соединение **36**¹⁸ (схема 11). С помощью квантово-химических расчетов многоконfigurационным методом CASSCF было показано, что карбонилзамещенный винилнитрен **33** играет ключевую роль в происходящих при пиролизе перегруппировках, при этом согласно расчетным данным винилнитрен представляет собой синглетный бирадикалоид с открытой электронной оболочкой. Раскрытие азиринового цикла **34** по связи C–C в нитрилиде **35** требует преодоления активационного барьера ~50 ккал/моль, тогда как 1,5-электроциклизация нитрилида **35** в оксазол **36**, протекающая, вероятней всего, по псевдоперициклическому механизму, является сильно экзотермической и имеет очень низкий барьер (~4 ккал/моль).

В литературе также представлены немногочисленные примеры обратного процесса – термического превращения 2-ацил-2*H*-азиринов в изоксазолы. Так,

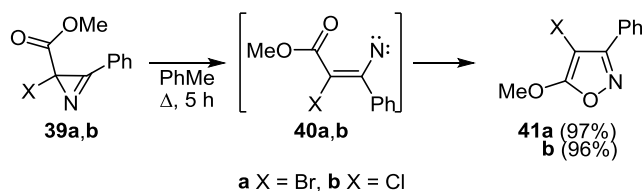
нагревание 3-фенил-2-формил-2*H*-азирина (**37**) в толуоле при 200 °C в течение 24 ч приводит к образованию 3-фенилоксазола (**38**) с выходом 80%¹⁹ (схема 12).

Схема 12



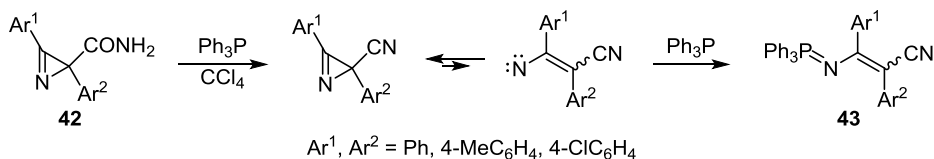
Термолиз 2-ацил-2-галоген-2*H*-азиринов приводит к 4-галогензамещенным изоксазолам.^{20,21} Так, нагревание азиринов **39a,b** в кипящем толуоле в течение 5 ч позволило получить изоксазолы **41a,b** с почти количественными выходами (97 и 96% соответственно) (схема 13). Полагают, что термическое превращение 2-карбонил-2*H*-азиринов протекает через промежуточное образование винилнитренов **40a,b**.^{19–21}

Схема 13



Косвенным подтверждением образования винилнитренов при термическом превращении азиринов в изоксазолы является образование трифенилиминофосфоранов **43** при обработке 2,3-диарил-2*H*-азиринов-2-карбоксамидов **42** Ph₃P в CCl₄²² (схема 14).

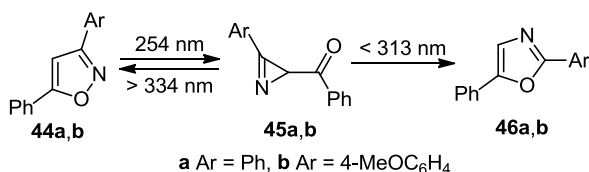
Схема 14



Фотохимические превращения изоксазол-2*H*-азирин

Хотя фотохимическое взаимопревращение изоксазол-2*H*-азирин было открыто давно,²³ этот процесс до сих пор изучается на различных объектах с привлечением современных методов исследования. Облучение эфирного раствора 3,5-дифенилизоксазола (**44a**) светом с длиной волны 254 нм привело к образованию 2,5-дифенилоксазола (**46a**) с выходом 50% (схема 15). При неполной конверсии исходного соединения в реакционной смеси был зафиксирован азирин **45a**, выделенный с выходом 12%. При облучении светом с той же длиной волны азирин **45a** превращался в оксазол **46a** (выход 82%).

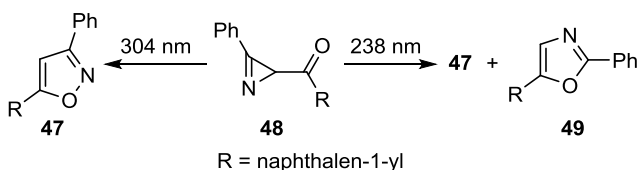
Схема 15



При облучении азирина **45a** светом с длиной волны более 300 нм происходило обратное превращение в изоксазол **44a**. Той же научной группой годом позднее были опубликованы результаты, уточняющие более ранние данные, в частности оптимальные длины волн для проведения взаимных превращений соединений **44a,b–46a,b**.²⁴

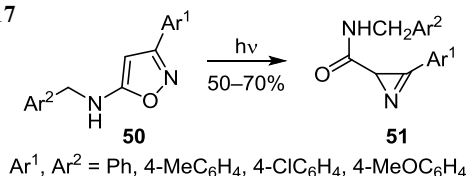
Исследование фотоиндуцируемых взаимопревращений нафтилзамещенных производных изоксазола **47**, азирина **48** и оксазола **49** показало, что облучение азирина **48** светом с длиной волны соответствующей длинноволновому максимуму спектра поглощения (304 нм) приводит к превращению только в изоксазол **47**²⁵ (схема 16). В то же время облучение более коротковолновым светом (238 нм) приводит к смеси изоксазола **47** и оксазола **49** в соотношении 1:3.

Схема 16



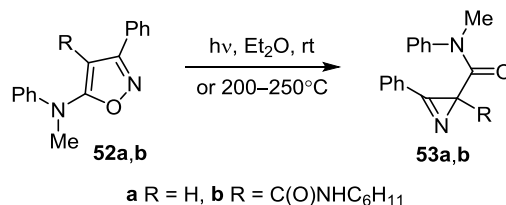
С целью получения 2*H*-азирин-2-карбоксамидов **51** был исследован термолиз и фотолиз 4-незамещенных 5-аминоизоксазолов **50**²⁶ (схема 17). Термолиз изоксазолов **50**,²⁶ в отличие от термолиза 5-аминоизоксазолов **13**, **16**, замещенных по положению 4,^{8,9} приводил к низким и невоспроизводимым выходам продуктов **51**. В то же время при облучении изоксазолов **50** светом с длиной волны > 300 нм азирины **51** были получены с выходами 50–70%.

Схема 17



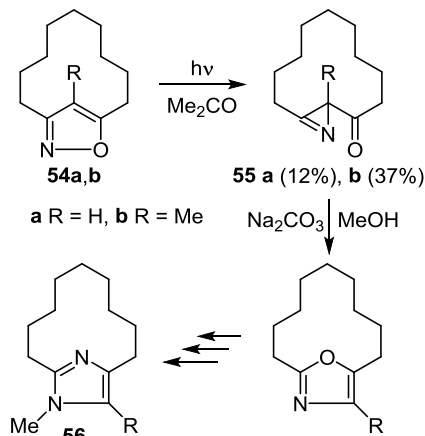
По данным работы,²⁷ при облучении светом ртутной лампы растворов соединений **52a,b** в эфире были получены азирины **53a,b** с выходами 52 и 30% соответственно, тогда как термолиз производного **52a** (200–250 °C) позволил выделить только 40% азирина **53a** (схема 18).

Схема 18



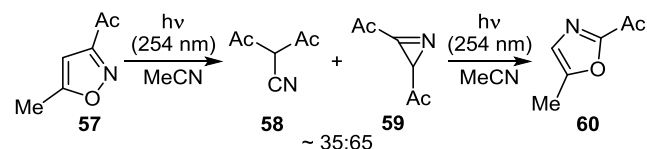
Облучение (3,5)[9]изоксазолофанов **54** светом ртутной лампы высокого давления привело к трансформации изоксазольного фрагмента в азиринный.²⁸ Азирины **55** были выделены с невысокими выходами и использованы в синтезе соответствующих [9]имидазолофанов **56** (схема 19).

Схема 19



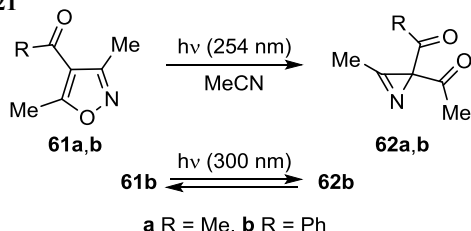
Облучение 3-ацетилизоксазола **57** светом с длиной волны 254 нм привело к образованию диацетил-ацетонитрила **58** и диацетилазирина **59**²⁹ (схема 20). Азирин **59** не удалось выделить в чистом виде, и его структура подтверждалась спектральными данными и превращением при длительном облучении в оксазол **60**.

Схема 20



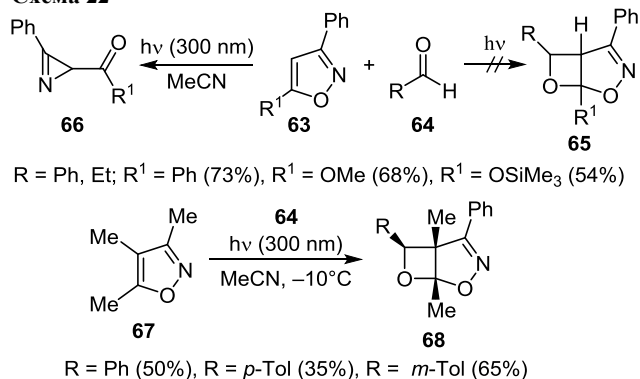
Облучение изоксазола **61a** в ацетонитриле, MeOD, бензоле, диоксане и 1,2-диметоксиэтано светом с длиной волны 254, 300 и 350 нм привело к азирину **62a** (схема 21). В то же время азириин **62b** был получен только при облучении изоксазола **61b** в ацетонитриле светом с длиной волны 254 нм. Облучение как азирина **62b**, так и изоксазола **61b** в ацетонитриле светом с длиной волны 300 нм приводит к фоторавновесной смеси продуктов **61b:62b** в соотношении 95:5.¹³

Схема 21



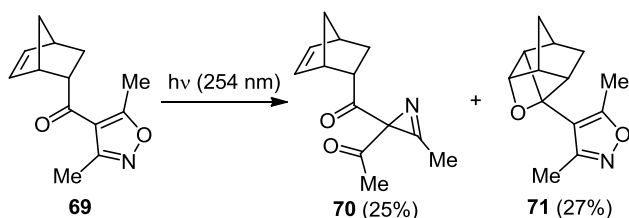
При облучении смеси 3-фенилзамещенных изоксазолов **63** и альдегидов **64** (R = Ph, Et) вместо ожидаемых продуктов реакции Патерно–Бюхи **65** с хорошими выходами были получены 2*H*-азирины **66**,³⁰ тогда как триметилизоксазол **67** в аналогичных условиях превратился в бициклические оксетаны **68** (схема 22).

Схема 22



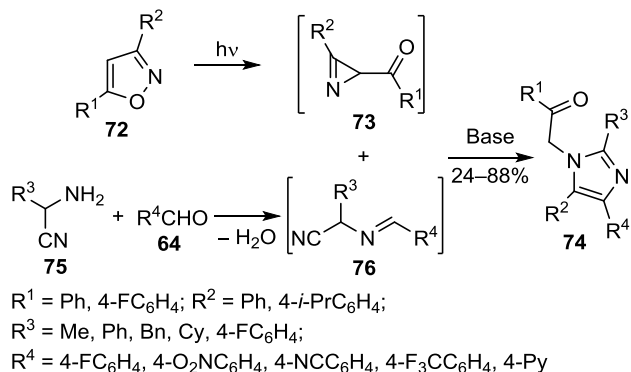
Фотооблучение кетона **69** ведет не только к образованию азирина **70**, но и оксетана **71**³¹ (схема 23).

Схема 23



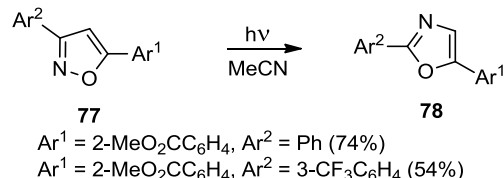
Превращение изоксазолов **72** в 2-ацилазирины **73**, инициируемое облучением, нашло применение в однореакторном трехкомпонентном синтезе тетразамещенных имидазолов **74**³² (схема 24). Конденсация α -аминонитрилов **75** с альдегидами **64** приводит к образованию α -(алкилиденамино)нитрилов **76**, которые реагируют в основных условиях с ацилазиринами **73**, генерируемыми *in situ* при облучении изоксазолов **72**.

Схема 24



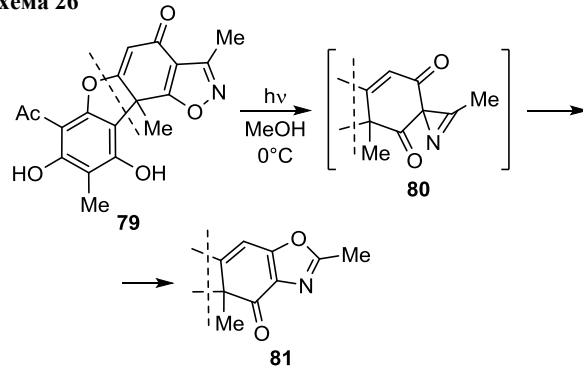
Фотохимическая изомеризация изоксазолов в оксазолы, которая, как показали механистические исследования, протекает через образование соответствующих азиринов, широко применяется для синтеза оксазолов из синтетически более доступных изоксазолов³³ (схема 25). Фотолиз 4-ацетил-3-метил(фенил)-5-метилизоксазолов **25b,c** приводит к образованию с высокими выходами 4-ацетил-2-метил(фенил)-5-метилоксазолов **27b,c**.¹² Фотолиз 3,5-дизамещенных изоксазолов **77** в ацетонитриле с использованием ртутной лампы низкого давления дает 2,5-дизамещенные оксазолы **78**.³⁴

Схема 25



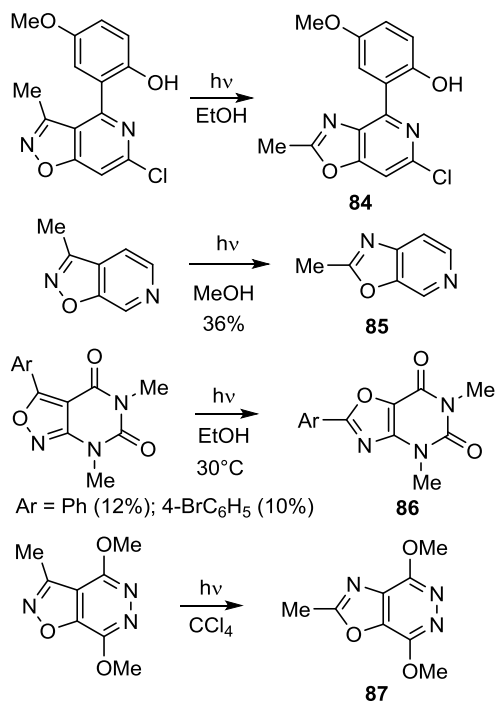
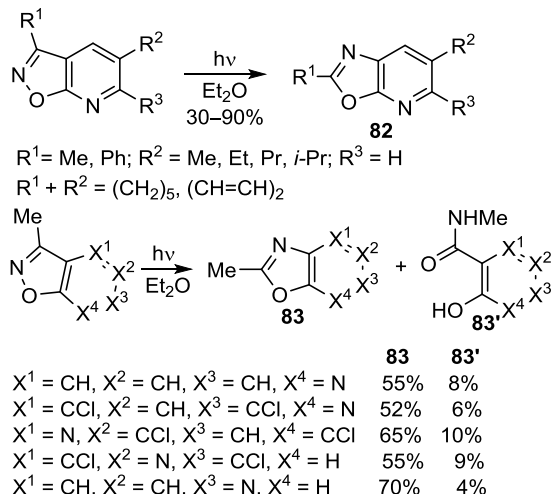
Аналогичная фотохимическая изомеризация часто применяется для синтеза разнообразных конденсированных оксазолов из соответствующих изоксазолов (схема 26). Фотолиз бензизоксазола приводит к бензоксазолу с выходом до 50%,³⁵ а фотолиз 4,5,6,7-тетрагидробензизоксазола дает соответствующий оксазол с количественным выходом.³⁶ Облучение изоксазольного производного усниновой кислоты **79** с использованием ртутной лампы высокого давления, сопровождающееся образованием спироазирина **80**, приводит к производному оксазола **81**.³⁷

Схема 26



Для получения разнообразных оксазолов, конденсированных с пиридиновым (соединения **82**,³⁸ **83**,³⁹ **84**,⁴⁰ **85**⁴¹), пиримидиновым (соединение **86**⁴²) и пиридазиновым (соединение **87**⁴³) циклами, был использован фотолиз соответствующих изоксазолов (схема 27).

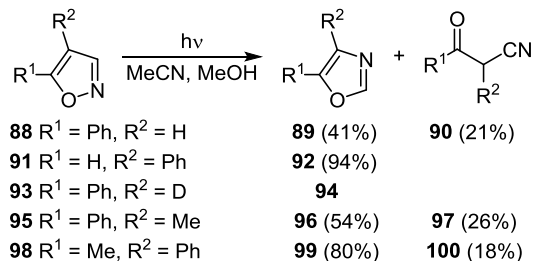
Схема 27



Фотолиз 5-фенилоксазола **88** и 4-фенилоксазола **91** приводит к их изомеризации в 5-фенилоксазол **89** и 4-фенилоксазол **92** соответственно.⁴⁴ Введение дейтериевой метки или метильной группы подтвердило, что при изомеризации происходит только перестановка атомов N-2 и C-3. Так, из 4-дейтеро-5-фенилоксазола **93**, 4-метил-5-фенилоксазола **95** и 5-метил-4-фенилоксазола **98** образуются 4-дейтеро-5-фенилоксазол **94** (без потери изотопной метки), 4-метил-5-фенилоксазол **96** и 5-метил-4-фенилоксазол **99** соответственно. Допол-

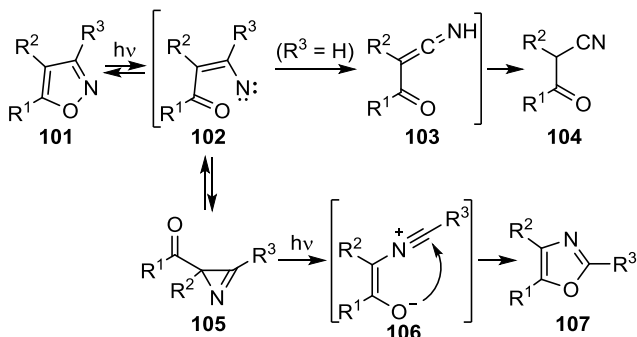
нительно из изоксазолов **88**, **95**, **98** в результате фото-раскрытия цикла образуются бензоилацетонитрил **90**, α -бензоилпропионитрил **97** и ацето- α -фенилацетонитрил **100** соответственно (схема 28).

Схема 28



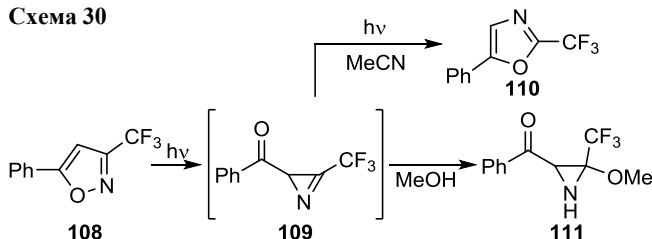
На основании этих и литературных данных авторы⁴⁴ предложили механизм реакции, включающий разрыв связи O–N в фотовозбужденном изоксазоле **101** с образованием винилнитрена **102**, который через кетенимин **103** может перегруппировываться в кетонитрил **104** или давать азириин **105**. Раскрытие азиринового цикла по связи C–C и последующая псевдоперициклическая 1,5-электроциклизация нитриллида **106** приводит к оксазолу **107** (схема 29).

Схема 29



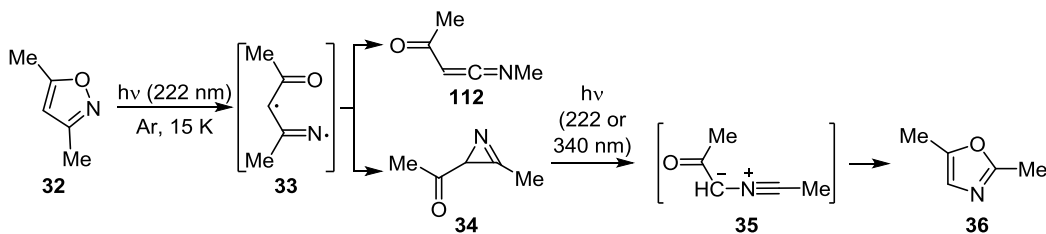
В соответствии с этим механизмом при фотолизе изоксазола **108** в метаноле, наряду с оксазолом **110**, были получены стереоизомерные азиридины **111** в результате реакции азирина **109** с метанолом, тогда как фотолиз соединения **108** в ацетонитриле дал только оксазол **110**⁴⁴ (схема 30).

Схема 30



В последнее время для подробного изучения фото-превращений изоксазол–азириин–оксазол были использованы такие методы исследования, как низко-

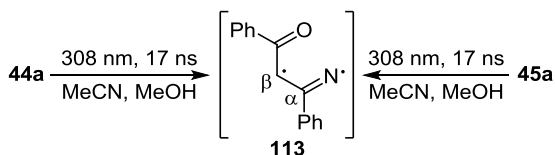
Схема 31



температурная матричная изоляция, лазерный флеш-фотолиз и другие, а также квантово-химические расчеты.^{45–48} Фотолиз (222 нм) 3,5-диметилизоксазола (**32**) в аргоновой матрице при 15 К приводит к образованию в качестве первичных продуктов 2-ацетил-3-метил-2H-азирина (**34**) и 3-ацетил-N-метилкетенимина (**112**), которые, вероятнее всего, образуются через общий интермедиат – ацетилвинилнитрен **33** (схема 31). При более длительном облучении последовательно были идентифицированы два других продукта: ацетилнитрилид **35** и 2,5-диметилизоксазол (**36**).⁴⁶ Идентификация последних была подтверждена дополнительным экспериментом – облучением азирина **34** светом с длиной волны 340 нм, при котором происходит превращение нитрилида **35** в оксазол **36**, а исходный изоксазол **32** не реагирует.

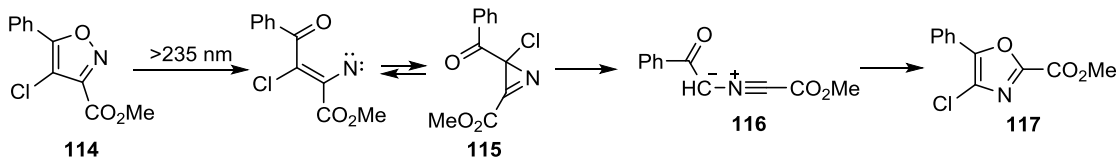
Исследование взаимопревращений 3,5-дифенил-изоксазола (**44a**) и 2-бензоил-3-фенил-2H-азирина (**45a**) методом лазерного флеш-фотолиза показали, что и изоксазол, и азирин могут служить предшественниками короткоживущего триплетного винилнитрена **113** (схема 32). Согласно квантово-химическим расчетам, триплетный винилнитрен имеет значительную спиновую плотность на β-углеродном атоме, что указывает на значительный бирадикальный характер нитрена **113**.⁴⁷

Схема 32



Методами инфракрасной фурье-спектроскопии при фотолизе хлоризоксазола **114** в оксазол **117** в аргоновой и ксеноновой матрицах были зафиксированы азирин **115** и нитрилид **116**, что находится в соответствии с рассмотренным механизмом изомеризации изоксазол-оксазол⁴⁸ (схема 33).

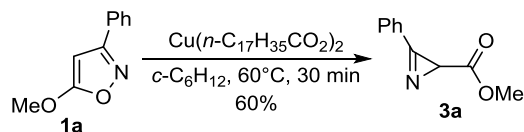
Схема 33



Каталитические и инициируемые основаниями превращения изоксазол–азирина

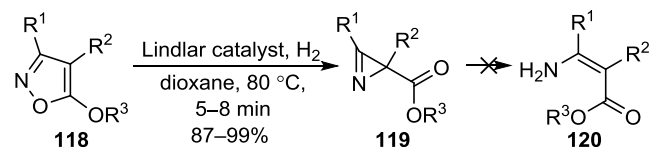
Каталитическое действие солей и комплексов переходных металлов на изомеризацию изоксазолов и 2-ацил-2H-азиринов часто позволяет существенно понизить температуру реакции. Это не только оптимизирует условия синтезов на основе изоксазолов и 2-ацил-2H-азиринов, но и позволяет использовать соединения, которые при высоких температурах претерпевают неконтролируемые превращения. Так, было известно, что термическое превращение изоксазола **1a** в азирин **3a** происходит при температуре около 200 °С.^{3,4} Затем, однако, было показано, что добавление каталитических количеств стеарата меди позволяет провести эту реакцию при 60 °С за 30 мин, причем азирин **3a** образуется с выходом 60%⁴⁹ (схема 34).

Схема 34



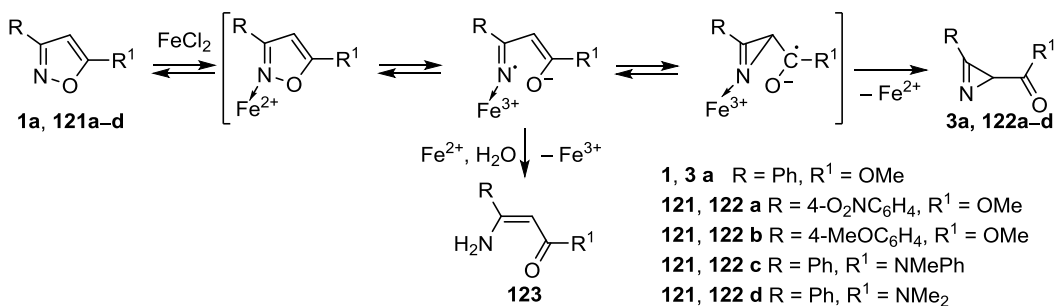
Перегруппировка изоксазолов **118** в азирины **119** происходит за 5–8 мин в присутствии водорода при температуре 80 °С в диоксане, содержащем в качестве катализатора отравленный Pd/C.⁵⁰ Отравление катализатора и прерывание реакции через несколько минут позволяют избежать восстановления азиринов в енаминоэфире **120** и достичь почти количественных выходов азиринов **119** (схема 35).

Схема 35



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me};$
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^1 = \text{AcCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Et}$

Схема 36

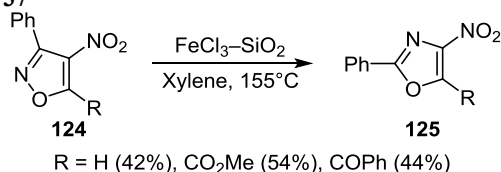


Позднее были найдены катализаторы и условия, позволяющие осуществлять подобные превращения с высокими выходами даже при комнатной температуре. Авторы работы,⁵¹ исследуя действие различных солей и комплексов переходных металлов (FeCl₂·4H₂O, NiCl₂, NiCl₂·6H₂O, Fe(асас)₂ и CuCl) на изоксазол **1a** установили, что во всех случаях образуется азириин **3a** (схема 36). Было показано, что тетрагидрат хлорида железа(II) исключительно эффективен в качестве катализатора изоксазол-азириновой изомеризации. Например, в его присутствии превращение изоксазолов **121a–d** в азирины **122a–d** протекает уже при комнатной температуре и с количественными выходами. Наличие электронодонорной группы (MeO, соединение **121b**) у бензольного цикла заместителя в положении 3 приводит к ускорению реакции, тогда как нитрогруппа (соединение **121a**) ее замедляет в 4 раза по сравнению с незамещенным субстратом **1a**. 5-Аминозамещенные изоксазолы реагируют намного медленнее и требуют большего количества катализатора, даже по сравнению с азирином **122a**. К сожалению, изоксазолы, содержащие в положении 5 алкильную или арильную группу, в этих условиях инертны. В более жестких условиях (кипячение в ацетонитриле в присутствии 3.5–5-кратного мольного количества FeCl₂·4H₂O) происходит восстановительное расщепление связи N–O с образованием енаминов **123** и их циклических димеров. Исследование кинетики изомеризации изоксазола **1a** в азириин **3a**, промотируемой Fe(II), показало, что реакция имеет первый порядок с k $5.8 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$ при 25 °С. На основании анализа полученных данных, авторы предложили механизм, включающий одноэлектронный перенос с металла на молекулу азирина.⁵¹ Катализ Fe(асас)₂ и NiCl₂ также ускоряет реакцию, однако для полного завершения процесса потребовался пятикратный избыток ацетилацетоната железа. Катализатором реакции может служить только безводный хлорид

никеля: в присутствии кристаллогидрата, NiCl₂·6H₂O, изоксазол не изомеризуется. Хлорид меди оказался намного менее эффективным и его применение в пятикратном мольном избытке привело лишь к частичной конверсии изоксазола за нескольких дней.

Изомеризацию нитроизоксазолов **124** в оксазолы **125**, протекающую через промежуточное образование азирина, катализирует кислота Льюиса – безводный FeCl₃–SiO₂⁵² (схема 37).

Схема 37



Известны два примера изоксазол-азириновой изомеризации, инициируемой основанием.^{53,54} Недавно было обнаружено, что 3-арилтетрагидробензизоксазолы **126** в кипящем толуоле в присутствии Cs₂CO₃ перегруппировываются, как правило, с высокими выходами в 2-арилтетрагидробензизоксазолы **130**⁵³ (схема 38). Авторы предполагают, что реакция протекает через инициируемую основанием перегруппировку Боултона–Катрицкого изоксазола **126** в изоксазол **127** и последующую перегруппировку Небера в азириин **128**. Раскрытие азиринового цикла по связи C–C дает нитриллид **129**, который в результате 1,5-электроциклизации превращается в оксазол **130**.

Принципиальное отличие другой инициируемой основанием изомеризации от упомянутой выше заключается в участии в реакции экзоциклического углеродного атома изоксазола, который в итоге встраивается в азириновую систему⁵⁴ (схема 39). Этой перегруппировке подвержены бензизоксазолы **131**, образующие

Схема 38

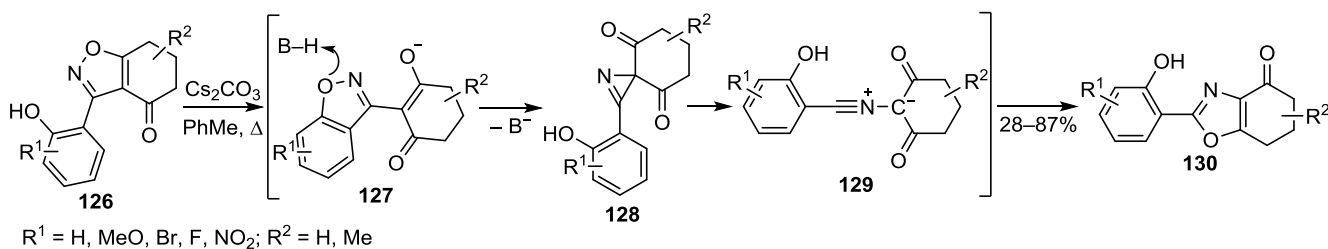
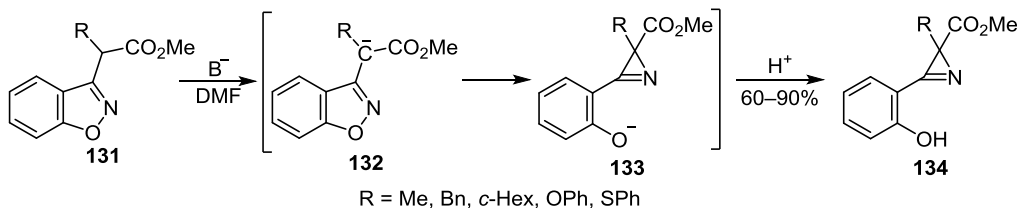


Схема 39



при действии сильных оснований (NaH, *t*-BuOK, MeONa) в ДМФА еноляты **132**. Последние инициируют перегруппировку Небера, ведущую к 2-(2H-азирин-3-ил)феноляту **133**. Его протонирование приводит к азиринам **134**, которые были выделены с выходами 60–90%.

Изоксазол-азиринная изомеризация как метод активации эндоциклической связи C=N к нуклеофильной атаке была недавно успешно использована в синтезе производных 4-ацилпиррол-2-карбоновой, 4,5,6,7-тетрагидро-4-оксо-1H-индол-2-карбоновой и пиррол-2,4-дикарбоновой кислот.⁵⁵ Эти соединения были получены домино-реакцией 5-алкокси- или 5-аминоизоксазолов **135** с 1,3-дикарбонильными соединениями **136** в условиях эстафетного катализа Fe(II)/Ni(II) (схема 40). Процесс начинается с катализируемой FeCl₂·4H₂O изомеризации изоксазола **135** в азириин **137**, который далее

Схема 40

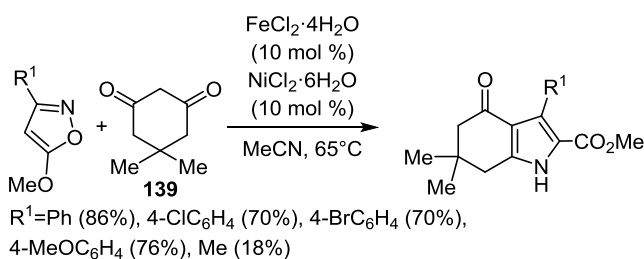
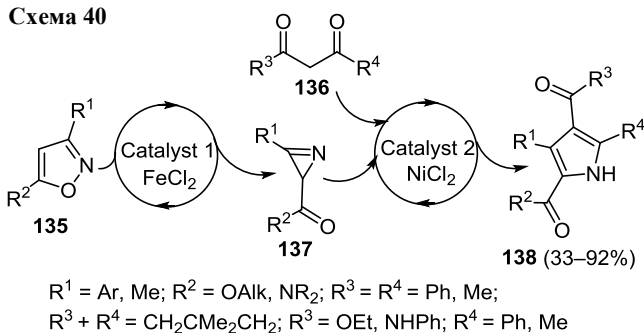
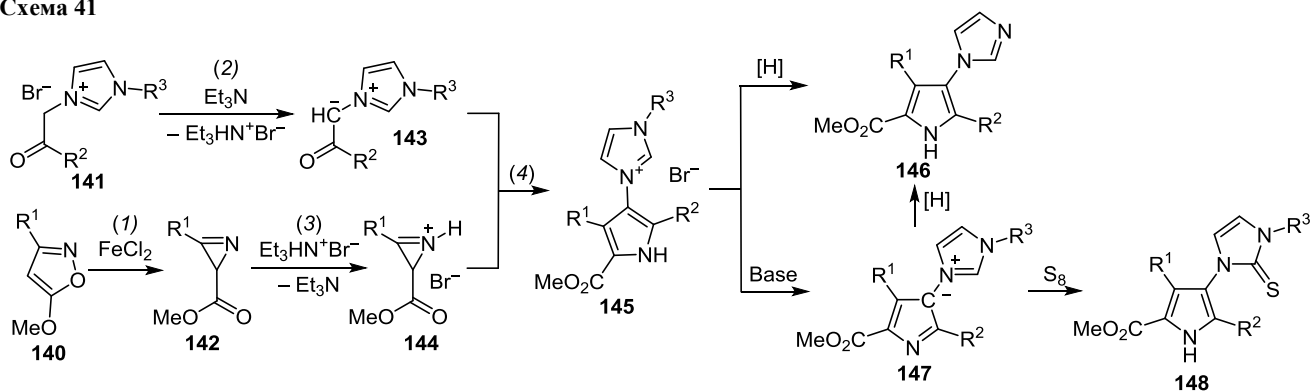


Схема 41

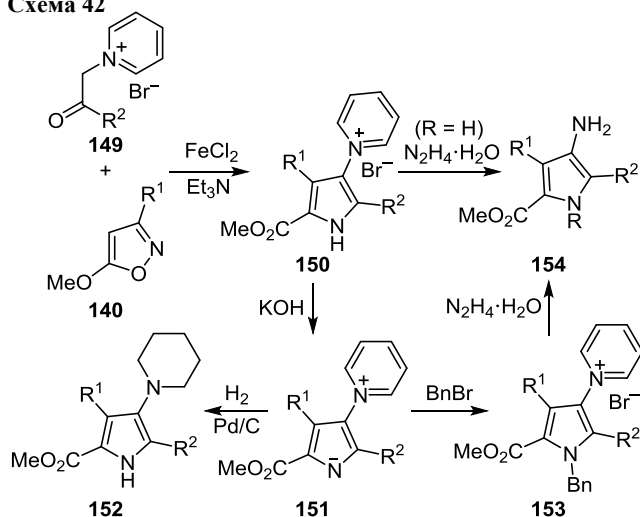


при катализе NiCl₂·6H₂O реагирует с 1,3-дикарбонильным соединением **136** с образованием пиррола **138**. Метод является особенно эффективным при использовании симметричных 1,3-дикетонов, включая циклические дикетоны, например димедон (**139**). Сложные эфиры и амиды ацилуксусной кислоты реагируют региоселективно, образуя производные пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты в качестве основных продуктов.

Этот же принцип лег в основу оригинального метода синтеза целого ряда 3-гетарилзамещенных пирролов, в котором в качестве нуклеофильного компонента использовались азольевые и пиридиновые илidy. Для синтеза производных 4-имидазолилпиррол-2-карбоновых кислот **145–148** потребовалось применение гибридного катализа Fe(II)/Et₃N в реакции легкодоступных 5-метоксиизоксазолов **140** с фенацилимидазолиевыми солями **141**⁵⁶ (схема 41). Процесс включает: 1) генерирование азиринов **142** из изоксазолов **140**, катализируемое FeCl₂; 2) образование фенацилимидазолиевого илidy **143**, индуцируемое Et₃N; 3) активацию азирина **142** действием Et₃NH⁺Br⁻; 4) реакцию активированного азирина **144** с имидазолиевым илidy **143**.

Эта же каталитическая система была использована для синтеза *N*-пирролилпиридиновых солей **150** из 5-метоксиизоксазолов **140** и пиридиновых илidy **149**.⁵⁷ Перевод солей **150** в пирролилпиридиновые илidy **151** с последующим каталитическим гидрированием позволил синтезировать метил-4-пиперидинопиррол-2-карбоксилаты **152** с высокими выходами (схема 42). Особый интерес эта реакция представляет для синтеза 3-аминопирролов **154**, которые образуются гидразиолизом пиридиновых солей. *N*-Незамещенные аминопирролы **154** удобно получать непосредственно из изоксазолов **140** и пиридиновых солей **149** в однокатализаторном режиме.^{57,58} Введение заместителя к пиррольному атому азота аминопиррола **154** может

Схема 42

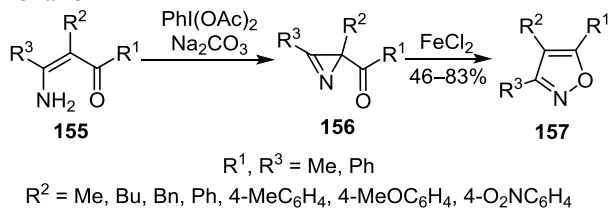


быть реализовано с хорошими выходами алкилированием пирролилпиридиниевых илдов **151** с последующим гидразинолизом пиридиниевого заместителя в соединении **153**.⁵⁷

Каталитические превращения азиринов-изоксазол

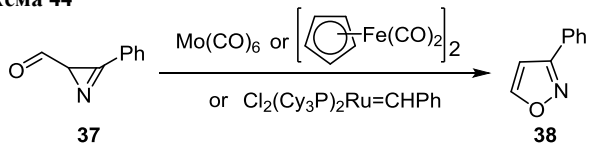
Обратный процесс, превращение азиринов в изоксазолы, также может быть осуществлен в условиях катализа, что было продемонстрировано в ряде работ. Таким способом могут быть получены изоксазолы, не содержащие гетероатомного заместителя в положении 5. В частности, хлорид железа(II) был успешно использован для изомеризации 2-азилазиринов **156**, полученных превращением енаминов **155** при действии $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, в изоксазолы **157**⁵⁹ (схема 43).

Схема 43



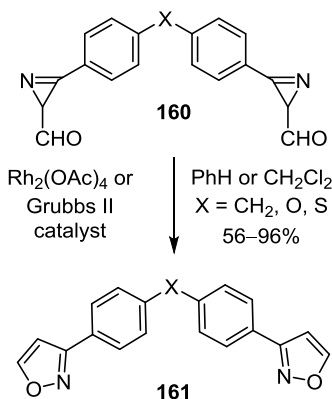
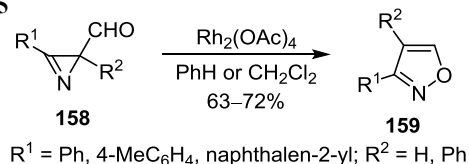
Обработка 3-фенил-2-формил-2*H*-азирина (**37**) с помощью $\text{Mo}(\text{CO})_6$ в ТГФ при комнатной температуре дает 3-фенилизоксазол (**38**) с выходом 81%.⁶⁰ Использование димера циклопентадиенилдикарбонилжелеза или катализаторов Граббса приводит к превращению азирина **37** в изоксазол **38** с выходом 84 или 90% соответственно^{61–63} (схема 44). По мнению авторов работы,⁶⁰ превращение происходит через промежуточное образование комплекса винилнитрена с металлом.

Схема 44

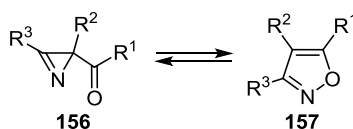


3-Моно- и 3,4-дизамещенные изоксазолы **159** с хорошими выходами получены из 2-формилазиринов **158** при катализе тетраацетатом диродия.⁶⁴ Бис-азирины **160** в неполярных растворителях также претерпевают превращения в соответствующие бис-изоксазолы **161** при действии тетраацетата диродия и катализаторов Граббса второго поколения. В то же время при использовании полярных растворителей и кислот Льюиса в качестве катализаторов те же азирины превращаются в соответствующие производные оксазола⁶⁴ (схема 45).

Схема 45



Многие термические и каталитические изомеризации изоксазолов в азирины могут протекать обратимо. Положение равновесия в этих процессах определяется относительной термодинамической стабильностью изоксазола и азирина. Чтобы получить характеристики, позволяющие оценить осуществимость изомеризации в том или ином направлении, а также возможность перехвата продукта изомеризации реагентом для вовлечения его в последующие полезные трансформации, нами были проведены квантово-химические расчеты относительных свободных энергий Гиббса представительного ряда изоксазолов и 2-карбонил-2*H*-азиринов. Вычисления проведены методом DFT B3LYP/6-31g(d) с использованием сольватационной модели поляризуемого континуума (PCM) для ацетонитрила как растворителя, наиболее подходящего для каталитической изоксазол-азириновой изомеризации (табл. 1). Как видно из приведенных данных, только изоксазолы **157**, содержащие в положении 5 гетероатомные заместители, такие как SR, NR_2 , OR, галоген (табл. 1), способны в равновесных условиях изомеризоваться в азирины **156** или, по крайней мере, генерировать концентрации азиринов **156**, достаточные для участия в дальнейших превращениях. В то же время обратимая изомеризация 5-незамещенных изоксазолов и изоксазолов с C-заместителем в положении 5, скорее всего, не позволит создать

Таблица 1. Относительные свободные энергии Гиббса замещенных азиринов **156** и изоксазолов **157** (ккал/моль, 298 К, РСМ-модель для MeCN), рассчитанные методом DFT B3LYP/6-31G(d)*

R ¹	R ²	R ³	ΔG_{rel}	R ¹	R ²	R ³	ΔG_{rel}
TMS	H	Ph	17.4	Азиридин-1-ил	H	Ph	-0.2
Ph	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Me	13.2	1 <i>H</i> -Бензимидазол-1-ил	H	Ph	-0.3
Ac	H	Ph	12.0	2 <i>H</i> -1,2,3-Триазол-2-ил	H	Ph	-0.6
MeO ₂ C	H	Ph	11.9	PhS	H	Ph	-0.6
(<i>E</i>)-PhHC=CH	NO ₂	Me	11.8	1 <i>H</i> -1,2,3-Триазол-1-ил	H	Ph	-0.8
Me	Me	Me	11.6	1 <i>H</i> -Тетразол-1-ил	H	Ph	-1.0
Ph	H	Ph	11.2	MeS	H	Ph	-1.1
HC≡C	H	Ph	10.9	Пиперидин-1-ил	H	Ph	-1.3
N≡C	H	Ph	10.5	1 <i>H</i> -Индол-1-ил	H	Ph	-1.3
Ph ₂ P	H	Ph	9.7	1 <i>H</i> -Пиразол-1-ил	H	Ph	-1.5
Ph	H	1-Ad	9.7	Пирролидин-1-ил	H	Ph	-1.8
Ph	H	H	9.6	1 <i>H</i> -Бензотриазол-1-ил	H	Ph	-1.8
Ph	Ph	1-Ad	9.2	N ₃	H	Ph	-2.2
CF ₃	H	Ph	8.9	1 <i>H</i> -1,2,4-Триазол-1-ил	H	Ph	-2.4
(<i>E</i>)-MeO(H)C=CPh	H	Ph	8.5	AcO	H	Ph	-3.7
Me	1-Ad	Me	7.6	H ₂ N	H	Ph	-4.5
Ph	Ph	Ph	6.5	Cl	H	Ph	-4.9
(<i>E</i>)-MeO(H)C=CH	H	Ph	6.4	TMSO	H	Ph	-4.9
Ph	NO ₂	Ph	4.3	H ₂ NNH	H	Ph	-5.0
PhS(O) ₂	H	Ph	4.0	Br	H	Ph	-5.4
Ph	<i>t</i> -Bu	Ph	3.8	MeO	Ph	Ph	-7.0
PhS(O)	H	Ph	1.5	MeO	Me	Ph	-8.9
1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил	H	Ph	0.6	MeO	H	Ph	-9.4
1 <i>H</i> -Пиррол-1-ил	H	Ph	0.2	F	H	Ph	-11.1

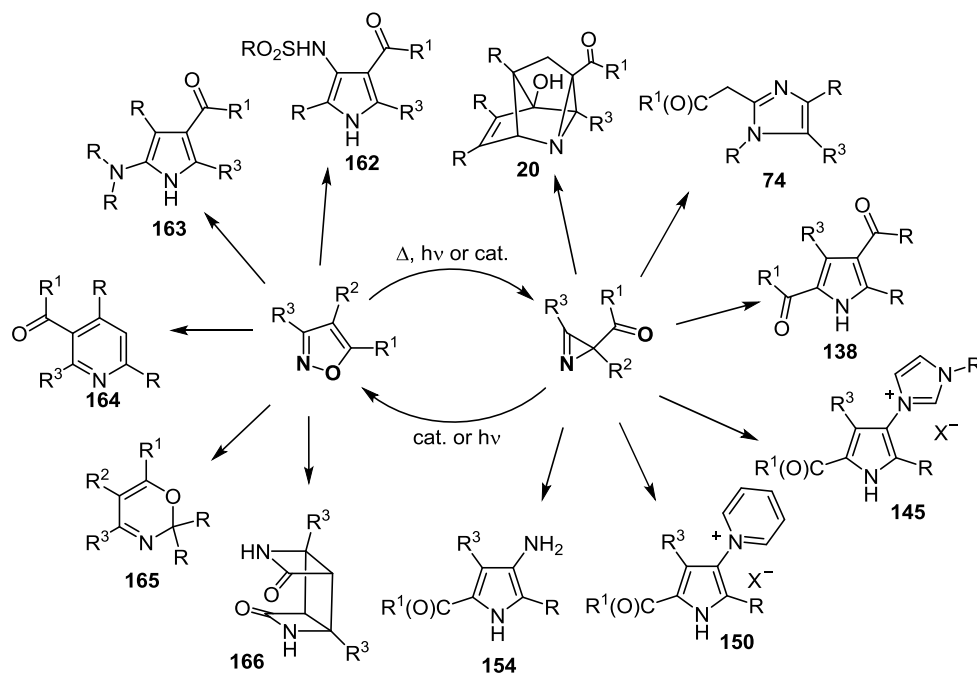
* Неопубликованные данные авторов обзора. Расчеты выполнены с использованием комплекса программ Gaussian 09⁶⁵ в ресурсном центре "Вычислительный центр СПбГУ". Оптимизацию геометрии проводили с использованием сольватационной модели поляризуемого континуума для ацетонитрила. Все стационарные точки охарактеризованы как минимумы соответствующими индексами Гессе.

концентрацию азирина, достаточную для его эффективного перехвата соответствующими реагентами, примеры которых приведены выше, и пролонгации процесса путем трансформации азиринового цикла. Полученные расчетные данные о влиянии заместителей находятся в соответствии с экспериментально реализованными изомеризациями, рассмотренными выше.

Таким образом, изоксазол-азириновая изомеризация, позволяющая осуществить одностадийный переход от пятичленной гетероциклической системы к трехчленной и обратно, может служить эффективным инструментом тонкой настройки активности эндоциклической связи C=N для осуществления необходимых трансформаций молекулы. Достаточно широкий набор принципиально различных механистических схем, по которым это превращение может реализо-

вываться, позволяет не только подобрать оптимальные условия термолиты, фотолиты, основного инициирования или металлокатализа для каждого субстрата, но зачастую и включить эту изомеризацию в домино-последовательность, приводящую к целевой гетероциклической системе в одну синтетическую операцию. Очевидно, что более высокая доступность изоксазолов и более высокая реакционная способность азиринов делает именно изомеризацию изоксазола в азиринов наиболее значимой для синтетических применений. Вместе с тем недавно были найдены новые превращения изоксазолов, например синтеза пирролов **162**⁶⁶ и **163**,⁶⁷ пиридинов **164**,⁶⁸ 1,3-оксазинов **165**,⁶⁹ син-2,6-диарил-3,7-диазатетрацикло[4.2.0.0^{2,5}]октан-4,8-дионов **166**,⁷⁰ для которых азиринов-изоксазолная изомеризация может служить одним из методов синтеза

Схема 46



исходного соединения. В противоположность этому, обратная изоксазол-азириновая изомеризация чаще всего представляет собой первую стадию многостадийного домино-процесса, ведущего к таким системам как **20**, **74**, **138**, **145**, **150** и **154** (схема 46).

В последние годы основные усилия специалистов, работающих в рассматриваемой области гетероциклического синтеза, сосредоточены на двух направлениях, одним из которых является поиск путей функционализации изоксазольного цикла и эффективного переноса функциональной группы через изоксазол-азириновую изомеризацию в азириновый цикл для использования ее в конструктивных реакциях 2*H*-азиринов. Второе направление связано с разработкой новых методов построения важных гетероциклических систем встраиванием изоксазол-азириновой изомеризации в ее каталитической модификации в различные домино-последовательности, протекающие в режиме эстафетного, кооперативного или последовательного катализа.

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду за финансовую поддержку исследования (проект № 16-13-10036).

Список литературы

- (a) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925. (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.]
- (a) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363. (b) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2016**, *41*, 143. (c) Huang, C.-Y.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153. (d) Padwa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 1.
- Nishiwaki, T. *Tetrahedron. Lett.* **1969**, *10*, 2049.
- Nishiwaki, T.; Kitamura, T.; Nakano, A. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 453.
- Komendantov, M. I.; Bekmukhametov, R. R.; Kostikov, R. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14*, 843 [*Химия гетероцикл. соединений* **1978**, 1053.]
- Ceulemans, E.; Voets, M.; Emmers, S.; Dehaen, W. *Synlett* **1997**, 1155.
- Ceulemans, E.; Voets, M.; Emmers, S.; Uytterhoeven, K.; Van Meervelt, L.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 531.
- Nishiwaki, T.; Saito, T. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2648.
- Lipshutz, B. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6067.
- Ballabio, M.; Destro, R.; Franzoi, L.; Gelmi, M. L.; Pocar, D.; Trimarco, P. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1797.
- Pérez, J. D.; Wunderlin, D. A.; Lemke, T. L.; Sawhney, K. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1073.
- (a) Padwa, A.; Chen, E.; Ku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6484. (b) Dietliker, K.; Gilgen, P.; Heimgartner, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2074.
- Sauers, R. R.; Hadel, L. M.; Scimone, A. A.; Stevenson, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4011.
- Ohsawa, A.; Itoh, T.; Igeta, H. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2677.
- Pérez, J. D.; Wunderlin, D. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3637.
- Laurent, S.; Barbioux-Flammang, M.; Van Haverbeke, Y.; Flammang, R.; Wentrup, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 181.
- Nesi, R.; Turchi, S.; Giomi, D.; Papaleo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 978.
- Nunes, C. M.; Reva, I.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Fausto, R.; Bally, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18911.
- Padwa, A.; Smolanoff, J.; Tremper, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4682.
- Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Storr, R. C. *Synthesis* **2002**, 605.
- Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 275.
- Nishiwaki, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 565.
- Ullman, E. F.; Singh, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1844.
- Singh, B.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6911.

25. Singh, B.; Zweig, A.; Gallivan, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1199.
26. Nishiwaki, T.; Fujiyama, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1456.
27. Himbert, G.; Kuhm, H.; Barz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 403.
28. Beccalli, E. M.; Majori, L.; Marchesini, A.; Torricelli, C. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 659.
29. Sauer, R. R.; Van Arnum, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5797.
30. Griesbeck, A. G.; Franke, M.; Neudörfl, J.; Kotaka, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 127.
31. Sauer, R. R.; Hagedorn, A. A., III; Van Arnum, S. D.; Gomez, R. P.; Moquin, R. V. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5501.
32. Pusch, S.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5430.
33. (a) Taylor, E. C.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 181. (b) Bakulev, V. A.; Kappe, C. O.; Padwa, A. In *Organic Synthesis: Theory and Applications*, 1st ed.; Hudliky, T., Ed.; JAI Press: Greenwich, 1996, vol. 3, p. 149.
34. Liu, K.-C.; Howe, R. K. *Org. Prep. Proc. Int.* **1983**, 15, 265.
35. (a) Goeth, H.; Schmid, H. *Chimia* **1966**, 20, 148. (b) Haley, M. F.; Yates, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1825.
36. Ferris, J. P.; Trimmer, R. W. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 13.
37. Takani, M.; Takahashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2772.
38. Skötsch, C.; Breitmaier, E. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3282.
39. Donati, D.; Fusi, S.; Ponticelli, F. *Heterocycles* **1988**, 27, 1899.
40. Ferrini, S.; Fusi, S.; Ponticelli, F.; Valoti, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, 59, 829.
41. Camparini, A.; Chimichi, S.; Ponticelli, F.; Tedeschi, P. *Heterocycles* **1982**, 19, 1511.
42. Nishigaki, S.; Kanamori, Y.; Senga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2497.
43. Camparini, A.; Ponticelli, F.; Tedeschi, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1561.
44. Pavlik, J. W.; St. Martin, H.; Lambert, K. A.; Lowell, J. A.; Tsefrikas, V. M.; Eddins, C. K.; Kebede, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 273.
45. Nunes, C. M.; Reva, I.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Fausto, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8723.
46. Nunes, C. M.; Reva, I.; Fausto, R. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10657.
47. Gamage, D. W.; Li, Q.; Ranaweera, R. A. A. U.; Sarkar, S. K.; Weragoda, G. K.; Carr, P. L.; Gudmundsdottir, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11349.
48. Lopes, S.; Nunes, C. M.; Gómez-Zavaglia, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Fausto, R. *J. Phys. Chem.* **2011**, 115, 1199.
49. Komendantov, M. I.; Bekmukhametov, R. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, 1127. [Химия гетероцикл. соединений **1975**, 1292.]
50. Auricchio, S.; Vajna de Pava, O. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 132.
51. Auricchio, S.; Bini, A.; Pastormelo, E.; Truscillo, A. M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10911.
52. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6050.
53. Jones, R. C. F.; Chatterley, A.; Marty, R.; Owton, W. M.; Elsegood, M. R. *J. Chem. Commun.* **2015**, 51, 1112.
54. Ueda, S.; Naruto, S.; Yoshida, T.; Sawayama, T.; Uno, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1013.
55. Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 18172.
56. Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Panikorovskii, T. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1732.
57. Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9825.
58. Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Shakirova, J. R. *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/acs.joc.6b01662.
59. Yuan, Y.; Hou, W.; Zhang-Negrerie, D.; Zhao, K.; Du, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5410.
60. Alper, H.; Prickett, J. E.; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4330.
61. Alper, H.; Sakakibara, T. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1541.
62. Padwa, A.; Stengel, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5991.
63. Padwa, A.; Stengel, T. *ARKIVOC* **2005**, (v), 21.
64. Brahma, S.; Ray, J. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 311.
65. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09. Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
66. Lei, X.; Li, L.; He, Y.-P.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5224.
67. Zhou, A.-H.; He, Q.; Shu, C.; Yu, Y.-F.; Liu, S.; Zhao, T.; Zhang, W.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1265.
68. Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8602.
69. Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6901.
70. Di Nunno, L.; Vitale, P.; Scilimati, A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11198.