

硝酮的合成与[3+2]环加成反应研究进展

张正蕊, 周梦珂, 李柯莹, 黎文海*

中国药科大学理学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月20日; 录用日期: 2026年6月16日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

硝酮是一类重要的1,3-偶极化合物, 是构建异噁唑烷、异噁唑啉等五元氮氧杂环的关键合成砌块。本文系统综述硝酮的代表性合成方法, 重点阐述其[3+2]环加成反应在有机催化、协同催化、无催化、电催化四大体系的研究进展, 总结各催化体系的反应机理、收率、立体选择性及底物适用性; 同时介绍硝酮在天然产物全合成、手性合成砌块与生物医学领域的应用, 展望硝酮化学向温和、绿色、无金属、高选择性方向发展的趋势, 为含氮杂环的高效精准合成提供参考。

关键词

硝酮, [3+2]环加成反应, 不对称催化, 异噁唑啉

Progress in the Synthesis and [3+2] Cycloaddition Reactions of Nitrones

Zhengrui Zhang, Mengke Zhou, Keying Li, Wenhai Li*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 20, 2026; accepted: June 16, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Nitrones are important 1,3-dipolar compounds and key synthetic building blocks for constructing five-membered nitrogen-oxygen heterocycles such as isoxazolidines and isoxazolines. This paper systematically reviews the representative synthetic methods of nitrones, and emphatically summarizes the research progress of their [3+2] cycloaddition reactions in four catalytic systems: organocatalysis, cooperative catalysis, catalyst-free system and electrocatalysis. The reaction mechanism, yield, stereoselectivity and substrate applicability of each catalytic system are discussed. In addition, the applications of nitrones in the total synthesis of natural products, chiral synthetic building

*通讯作者。

blocks and biomedicine are introduced. The development trend of nitron chemistry toward mild, green, metal-free and highly selective synthesis is prospected, which provides a reference for the efficient and precise synthesis of nitrogen-containing heterocycles.

Keywords

Nitron, [3+2] Cycloaddition, Asymmetric Catalysis, Isoxazoline

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硝酮是一类具有 $C=N^+-O^-$ 特征结构的 1,3-偶极化合物，反应活性高、自由基捕获能力优异，是构建异噁唑烷、异噁唑啉等五元氮氧杂环的关键合成砌块[1][2]。其与烯烃、炔烃、羰基化合物等亲偶极体的 [3+2] 环加成反应原子经济性高、选择性可控，已成为合成手性含氮杂环、药物中间体与功能分子的重要策略[3]-[5]。

异噁唑啉及其衍生物具有刚性杂环骨架、代谢稳定、靶向性强，在抗炎、抗肿瘤、抗菌等活性分子中广泛存在[6]-[9]；引入磺酰基、三氟甲基等官能团可显著提升分子极性、水溶性与生物活性，在药物研发与农用化学品领域应用价值突出[10]-[13]。然而，现有异噁唑啉合成方法仍存在明显局限：多数路线依赖贵金属/过渡金属催化剂，成本高且易造成金属残留[14][15]；分反应需高温、高压、无水无氧等苛刻条件，操作复杂、安全性偏低[16]；传统方法区域选择性与立体选择性不佳，产物分离纯化困难，难以满足现代药物分子高效、绿色、精准合成的需求[17]。

在此背景下，发展硝酮的温和高效合成方法，开发高选择性 [3+2] 环加成催化体系，探索无金属与绿色催化路径，已成为有机合成与药物化学领域的重要研究方向[18][19]。本文系统综述硝酮的代表性合成方法，重点梳理有机催化、协同催化、无催化及电催化四大体系下 [3+2] 环加成反应的研究进展，阐述其在天然产物全合成、手性合成砌块及生物医学领域的应用[20][21]，总结领域发展趋势，为硝酮化学及手性含氮杂环的绿色高效合成提供参考。

2. 硝酮的合成方法

(Z)-N-甲基苯硝酮的合成方法经过多年发展已形成多条成熟路径，不同方法在反应速度、操作简便性、绿色程度、底物适用性与放大潜力上存在明显差异。经典缩合法操作简单、收率高，但仍需使用溶剂与酸碱体系；无溶剂研磨法更为绿色环保、反应快速，但底物适用范围相对受限；分子筛辅助法则兼具高收率与绿色优势，但对固体分散与研磨条件存在一定依赖。本节从反应条件、耗时、收率、底物范围、绿色性与操作便利性等方面对代表性合成方法展开对比分析，系统阐述各类策略的优势与适用场景。

2.1. 经典合成法

醛与羟胺的缩合-脱水反应是合成硝酮的经典策略，其中苯甲醛与 N-甲基羟胺盐酸盐的缩合反应是制备 (Z)-N-甲基苯硝酮的高效路径。苯甲醛与 N-甲基羟胺盐酸盐在氢氧化钠水溶液中，于室温条件下反应 0.5 小时，经缩合-脱水过程生成目标硝酮，如图 1 所示。

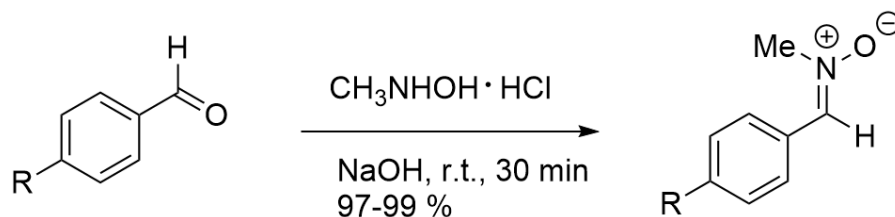


Figure 1. Classical synthetic methods

图 1. 经典合成法

该反应通过酸碱协同促进脱水形成 $C=N^+-O^-$ 结构，反应条件温和，副产物仅为水与无机盐，经简单萃取、重结晶便可得到高纯度产物。该合成路线底物适用性良好，更换为对溴苯甲醛、对氯苯甲醛、对硝基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛等取代芳香醛后，可高效制备系列取代(Z)-N-甲基苯硝酮衍生物，为后续复杂分子骨架构建提供多样合成前体[22]。该路线操作简便、无需特殊装置，产物收率可达 97%~99%，合成效率高、实用性强。

2.2. 无溶剂绿色合成方法

以 N-甲基羟胺盐酸盐与醛为原料，在碳酸钠 - 硫酸钠复合体系中经室温研磨，可通过缩合 - 脱水实现(Z)-N-甲基苯硝酮的无溶剂绿色合成，如图 2 所示。反应全程不使用有机溶剂，碳酸钠提供弱碱性反应环境，硫酸钠原位吸附生成的水分子，推动平衡向产物方向移动，经分子内脱水得到目标硝酮。

无溶剂研磨法减少了有机溶剂的消耗与废液排放，契合绿色化学低污染、高原子经济性的设计理念。该工艺原料易得、操作简便，室温下仅需 4 分钟即可完成反应，产物收率达 94%，适用于实验室快速制备及小规模放大合成[23]。

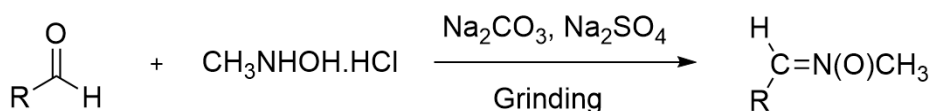


Figure 2. Solvent-free grinding synthesis

图 2. 无溶剂研磨合成法

2.3. 3Å 分子筛催化的无溶剂合成法

在 3Å 分子筛存在下，将 N-甲基羟胺盐酸盐与芳香醛室温研磨，可实现硝酮的无溶剂缩合制备，如图 3 所示。3Å 分子筛同时具备催化与吸水双重作用，既可利用多孔结构分散活性位点、促进缩合进行，又能原位吸附反应生成的水分，促使反应正向进行。

分子筛作为固体助剂可回收循环使用，有效控制合成成本、降低环境负担，符合可持续合成思路。该方法反应条件温和、无有机溶剂污染，反应耗时仅 10~15 分钟，产物收率可达 98%，区域选择性良好[24]。同时该方法对含有给电子取代基(甲基、二甲氧基)和吸电子取代基(硝基、氯原子)的芳香醛均有良好适用性，也为含醛酮双官能团底物的选择性硝酮化修饰提供了可行路径。

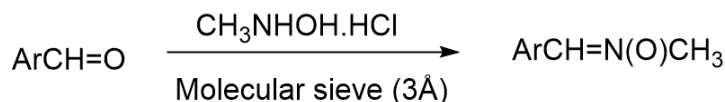


Figure 3. 3Å Molecular sieve-catalyzed solvent-free synthesis

图 3. 3Å 分子筛催化无溶剂合成法

3. 硝酮参与的[3+2]环加成反应研究进展

硝酮的[3+2]环加成反应是构建异噁唑烷、异噁唑啉等五元氮氧杂环的高效途径，目前已形成有机催化、协同催化、无催化及电催化四类主流体系，如图4所示，各类方法在反应效率、选择性控制与底物适用范围上各具特点，适用场景明确：有机催化无金属残留、立体选择性突出，适用于手性药物中间体的高选择性合成；协同催化条件温和、路径灵活，适合天然产物分子的后期结构修饰；无催化体系操作简便、成本低廉，可用于实验室简单底物的快速制备；电催化绿色环保，在含氟、含磺酰基杂环的绿色合成中具有独特优势。本节系统梳理各催化体系的研究进展，为不同合成场景下的方法选择提供依据。

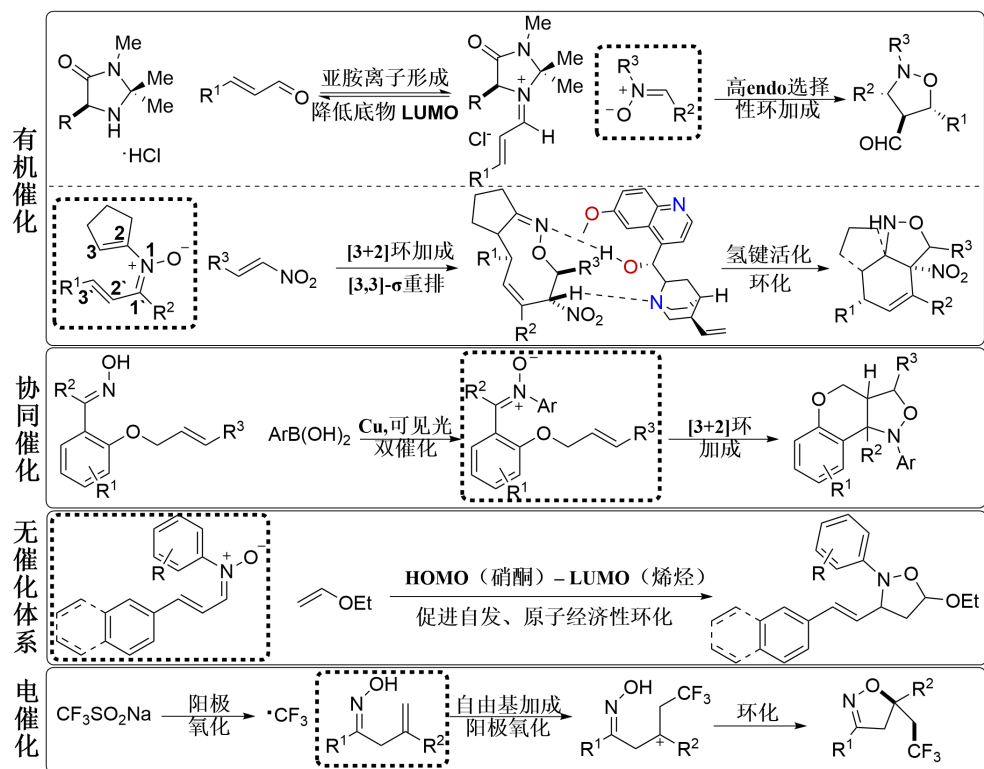


Figure 4. Catalytic modes and mechanisms of nitron [3+2] cycloaddition reactions
图4. 硝酮[3+2]环加成反应的催化模式与机理

3.1. 有机催化体系

有机催化体系以无金属残留、绿色环保为核心优势，适用于对金属敏感的药物中间体合成，主要通过氢键作用、亚胺离子活化等机制实现反应调控，涵盖氢键供体催化、手性有机小分子催化等类型，是硝酮[3+2]环加成反应的研究热点。与协同催化、无催化体系相比，有机催化在不对称诱导与立体选择性控制上具备不可替代的优势，是当前获取高光学纯度手性杂环的首选策略。

3.1.1. 手性咪唑烷酮(MacMillan 催化剂)催化

2000年 MacMillan 教授课题组[25]建立了手性异噁唑烷的不对称合成方法。该体系以顺式-N-甲基苯硝酮与丙烯醛、巴豆醛等 α,β -不饱和醛为底物，在手性咪唑烷酮二级胺与高氯酸协同催化下，于乙腈-水混合溶剂、 -20°C 条件下发生不对称[3+2]环加成反应，以 65%~98% 的收率及最高 99% 的对映体过量获得高内型选择性产物，内型与外型比例最高可达 99:1。

机理研究表明, 手性二级胺与 α,β -不饱和醛形成亚胺离子中间体, 可有效降低烯烃最低未占分子轨道能量, 进而与硝酮发生亲核环加成并经 Mannich 环化历程生成内型产物。该方法在低温下即可实现优异的对映选择性控制, 是手性杂环高效合成的经典范式, 但催化剂成本较高、需低温控制, 大规模工业化制备存在局限。

3.1.2. 奎宁催化

2026 年莫冬亮教授课题组[26]发展了角融合 6-5-5 三环异噁唑啉的催化合成方法。反应以 N-环戊烯基取代硝酮与硝基烯烃为底物, 在奎宁催化下, 经区域选择性[3+2]环加成、[3,3]重排及分子内环化串联过程, 以 32%~79%的收率、大于 20:1 的非对映选择性及 83%~93%的对映体过量, 构建含五个连续手性中心的角融合三环杂环骨架。该体系底物适用性广, 可实现克级制备, 适用于复杂稠环骨架的高效构建。

3.2. 协同催化体系与无催化体系

3.2.1. 可见光促进/醋酸铜协同催化

2021 年莫冬亮教授课题组[27]建立了异噁唑啉的可见光促进串联合成方法。该反应以 α,β -不饱和酮与芳基硼酸为底物, 在可见光与醋酸铜协同作用下, 经 Chan-Lam 偶联与[3+2]环加成串联历程, 原位生成 N-芳基- α,β -不饱和硝酮中间体并进一步发生分子内环化, 高效构筑异噁唑啉产物。该体系无需手性催化剂、反应路径简洁, 但存在金属残留风险, 不适用于金属敏感型药物中间体合成, 更适合天然产物后期结构修饰。

3.2.2. 无催化体系

2020 年 Dateer 教授课题组[28]发展了多官能化异噁唑啉的无催化合成方法。在无催化剂、无配体且有 4Å 分子筛存在的条件下, α,β -不饱和 N-芳基硝酮与乙基乙烯基醚在四氢呋喃溶剂、60°C 下反应 6 小时, 可发生区域选择性[3+2]环加成反应, 以 63%~87%的收率得到目标产物。

理论计算表明, 反应由前线轨道相互作用驱动, 经协同环化历程生成稳定的异噁唑啉产物。该体系成本低、操作简便、原子经济性高, 可实现克级放大, 但需加热且选择性调控能力较弱, 更适用于非手性或简单手性杂环的快速制备。

3.3. 电催化体系

2025 年陈江飞教授课题组[29]建立了三氟甲基取代异噁唑啉的电化学合成方法。在无隔膜电解条件下, 以碳为阳极、铂为阴极, γ,δ -烯基脞与三氟甲磺酸钠在室温、氮气保护下发生电化学自由基环化反应, 以 42%~80%的收率得到三氟甲基取代异噁唑啉产物。

反应历程中, 三氟甲磺酸钠在阳极发生单电子氧化生成三氟甲基自由基, 与烯基脞双键加成后经进一步氧化及分子内环化形成目标杂环。该方法无需催化剂、条件温和, 在含氟杂环合成中独具优势, 但依赖电解设备、底物范围与收率稳定性仍有提升空间。

4. 硝酮的应用领域

4.1. 天然产物全合成

硝酮参与的[3+2]环加成反应具有立体选择性高、可一步构建多手性中心稠杂环骨架等特点, 其加成产物还能便捷转化为氨基醇结构, 现已成为复杂天然产物全合成的经典成环方法, 在生物碱骨架构建中应用尤为广泛。本文选取海洋生物碱和可卡因作为典型案例, 分析硝酮[3+2]环加成在骨架构建、立体构型控制及合成策略设计中的关键作用[30]。

4.1.1. 海洋生物碱全合成中的应用

1999年, Weinreb 课题组[31]在海洋生物碱的全合成研究中, 将分子内硝酮-烯炔[3+2]环加成被选为路线关键成环步骤。如图 5 所示, 该课题组预先设计并合成带有烯基侧链的硝酮前体, 经分子内 1,3-偶极环加成, 高立体选择性地一步构筑目标分子的稠合三环氮杂骨架, 同时一次性建立多个连续手性中心。环加成生成的异噁唑烷中间体经 N-O 键还原开环, 即可得到生物碱所需的 1,3-氨基醇结构, 无需多步官能团修饰与构型调整, 有效缩短合成路线、提升反应步骤经济性。

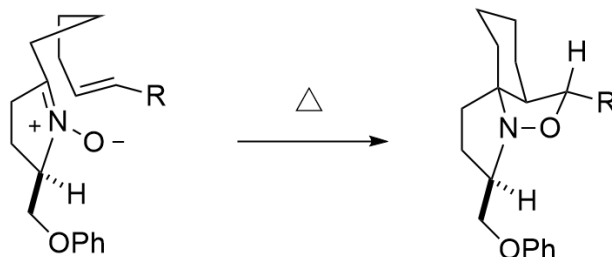


Figure 5. Intramolecular nitron [3+2] cycloaddition for marine alkaloid skeleton construction
图 5. 分子内硝酮[3+2]环加成构建海洋生物碱骨架

4.1.2. 可卡因全合成中的应用

可卡因属于高张力氮杂双环托品烷类生物碱, 如何精准控制桥环立体构型一直是其全合成的难点。1978年, Tufariello 课题组[32]利用硝酮[3+2]环加成的热可逆特性, 建立了环加成-逆环加成骨架重构策略。如图 6 所示, 先通过硝酮与烯炔的环加成快速构建桥环前体, 再借助反应可逆性实现环系解离与重组, 使体系自发趋向热力学稳定构型, 精准匹配可卡因氮杂双环[3.2.1]辛烷的立体结构要求。该研究表明, 硝酮环加成不仅是高效成环手段, 还可利用可逆反应实现高张力桥环、笼状多环骨架的可控重构。

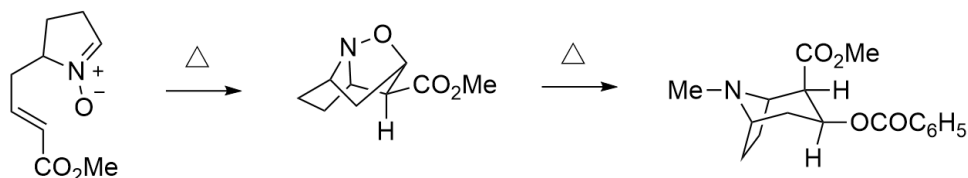


Figure 6. Cycloaddition-retrocycloaddition strategy for cocaine skeleton synthesis
图 6. 可卡因全合成中的硝酮环加成-逆环加成过程

4.2. 手性合成砌块

2020年, Ukaji 课题组[33]以 α,β -不饱和硝酮和二甲基亚砷叶立德为原料, 构建了一系列 1,2-噁嗪类化合物。反应在四氢呋喃作为溶剂、40°C 条件下进行, 反应时间 2~4 天, 收率为 14%~70%。反应中二甲基亚砷叶立德首先与 α,β -不饱和硝酮的碳氮双键进行亲核加成, 形成氮杂环丙烷氮-氧化物中间体, 之后经 Meisenheimer 重排得到目标噁嗪产物; 该反应中二甲基亚砷叶立德作为合成砌块, 为产物提供了关键的亚甲基结构单元。

4.3. 生物医学领域

α -苯基-N-叔丁基硝酮(PBN)是一类经典的硝酮衍生物, 广泛应用于生物医学研究[34]。通过在苯环或叔丁基位点引入不同取代基(如氟原子、三氟甲基、甲基), 可构建系列化的 PBN 衍生物, 如图 7 所示。

结构的多样化设计为调控其自由基捕获性能、脂溶性及生物相容性提供了基础,使其成为生物体系中活性氧物种检测与病理机制研究的重要工具[35][36]。

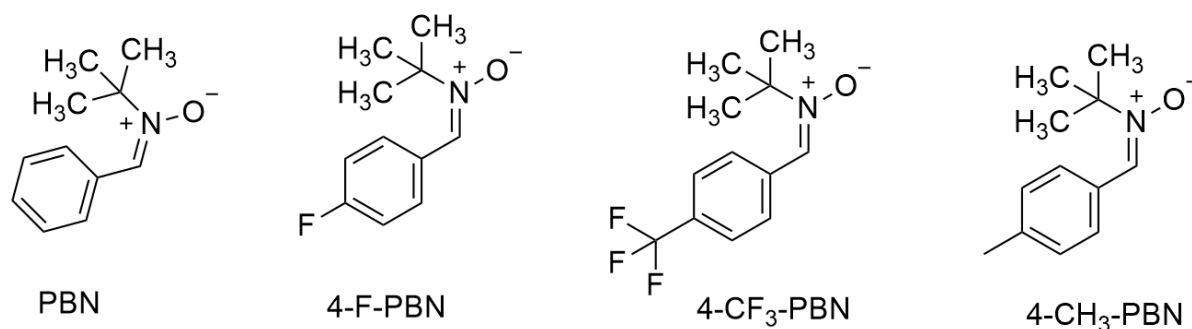


Figure 7. Structures of PBN derivatives

图 7. PBN 衍生物结构

5. 不足与展望

硝酮[3+2]环加成反应是构建异噁唑烷、异噁唑啉等五元氮氧杂环的常用核心反应,目前已在有机催化、协同催化、无催化、电催化等多个方向取得不少研究进展。但从药物合成实际应用和规模化生产角度来看,现有方法仍存在明显缺陷,难以同时兼顾反应条件温和、绿色无污染与高区域、立体选择性的实际需求。

由表 1 可知,四类催化体系各有局限:有机催化所用催化剂用量偏大,回收复用难度较高;协同催化体系易引入金属杂质,给后续药物纯化带来一定隐患;无催化反应大多需要加热升温,对反应选择性的调控能力有限;电催化则对底物结构和实验设备要求苛刻,产物收率波动较大,稳定性不足。除此之外,角稠合 6-5-5 三环、氮杂双环[3.2.1]辛烷等高张力稠环骨架,是抗病毒、神经类活性分子的核心母核,目前仍普遍依靠多步反应、高温条件或贵金属催化制备,难以实现一步不对称合成,立体选择性和底物适用范围均有局限。含三氟甲基、磺酰基官能团的异噁唑啉,是抗炎、抗肿瘤候选药物的重要中间体,但现有路线合成效率偏低,无法满足新药结构快速修饰与衍生的研发节奏。现阶段机理研究大多停留在条件摸索和产物结构表征层面,缺乏对区域、立体选择性成因以及前线轨道作用规律的深入剖析;应用研究也多局限于实验室小量合成,在工艺放大、连续流制备、分离纯化等工程化方面研究较少,尚未形成环加成反应、骨架构筑与生物活性筛选联动的完整研究思路。

Table 1. Comparison of different catalytic systems

表 1. 不同的催化体系对比

催化体系	核心催化机制	底物范围	核心不足
有机催化	通过氢键或手性胺催化实现对映选择性活化	芳香底物较好,大位阻/杂环一般	催化剂难回收、成本偏高
协同催化	通过光氧化还原与金属催化实现硝酮与亲偶极体的双活化	较广	金属残留、放大后选择性波动
无催化体系	热活化:分子筛吸水推动平衡正向移动	简单烯烃、缺电子烯烃	需加热、选择性调控能力弱
电催化	电化学氧化/还原产生活性中间体	特定底物(烯基胍等)	收率稳定性一般、底物范围窄

基于上述存在的各类短板, 后续研究可聚焦药用需求定向突破, 具体可从以下几方面开展: 针对高张力稠环及药用杂环构建需求, 开发手性双功能催化与固载化聚合物催化体系, 从根源上解决催化剂难回收、立体选择性不足的问题, 进一步拓宽底物适用范围; 开发无金属、无溶剂、室温即可进行的合成路线, 结合机械化学与分子筛调控手段, 实现硝酮原位生成与环加成的一锅串联反应, 规避传统合成高温、多步操作的弊端; 将电催化与连续流工艺相结合, 解决三氟甲基化异噁唑啉收率波动大、重复性差的痛点; 借助密度泛函理论计算和原位表征技术, 从微观层面阐明选择性调控规律, 使反应设计摆脱单纯的实验试错, 走向理论指导下的理性设计。在此基础上, 打通方法学研究到药物研发的应用通路, 搭建环加成合成、骨架修饰与活性评价一体化研究平台, 拓宽硝酮反应在天然产物结构改造和创新药物研发中的应用场景。

综上, 硝酮化学的未来不应局限于新反应的简单拓展, 更应聚焦药物合成中的实际问题开展针对性突破, 以无金属、温和、高选择性、可规模化放大为目标, 完善从基础研究到产业应用的技术链条, 重点攻克高张力药用稠环、含氟/磺酰基药效中间体的高效构建难题, 为含氮氧杂环类药物的高效、绿色合成提供可行的方法支撑。

参考文献

- [1] Villamena, F.A., Das, A. and Nash, K.M. (2012) Potential Implication of the Chemical Properties and Bioactivity of Nitron Spin Traps for Therapeutics. *Future Medicinal Chemistry*, **4**, 1171-1207. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.74>
- [2] Gothelf, K.V. and Jørgensen, K.A. (1998) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*, **98**, 863-910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>
- [3] Nguyen, T.B., Martel, A., Dhal, R. and Dujardin, G. (2008) 1,3-Dipolar Cycloaddition of *N*-Substituted Dipolarophiles and Nitrones: Highly Efficient Solvent-Free Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, **73**, 2621-2632. <https://doi.org/10.1021/jo702490w>
- [4] Efremova, M.M., Novikov, A.S., Kostikov, R.R., Panikorovsky, T.L., Ivanov, A.V. and Molchanov, A.P. (2018) Regio- and Diastereoselectivity of the Cycloaddition of Nitrones with *N*-Propadienyldole and Pyrroles. *Tetrahedron*, **74**, 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.056>
- [5] Hashimoto, T. and Maruoka, K. (2015) Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Chemical Reviews*, **115**, 5366-5412. <https://doi.org/10.1021/cr5007182>
- [6] Kumar, G. and Shankar, R. (2021) 2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview. *ChemMedChem*, **16**, 430-447. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000575>
- [7] Kaur, K., Kumar, V., Sharma, A.K. and Gupta, G.K. (2014) Isoxazoline Containing Natural Products as Anticancer Agents: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **77**, 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.063>
- [8] Bączor, U., Mączynski, M. and Sochacka-Ćwikła, A. (2025) Therapeutic Potential of Isoxazole-(ISO)oxazole Hybrids: Three Decades of Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 7082. <https://doi.org/10.3390/ijms26157082>
- [9] Zhu, J., Mo, J., Lin, H., Chen, Y. and Sun, H. (2018) The Recent Progress of Isoxazole in Medicinal Chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **26**, 3065-3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>
- [10] Xu, Z., Zheng, L., Li, L., Duan, L. and Li, Y. (2019) Metal-Free Oxysulfonylation and Aminosulfonylation of Alkenyl Oximes: Synthesis of Sulfonylated Isoxazolines and Cyclic Nitrones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 898-907. <https://doi.org/10.1039/c8ob02879f>
- [11] Wang, Q. and Tsui, G.C. (2018) Copper-Mediated Domino Cyclization/Trifluoromethylation of Propargylic *N*-Hydroxylamines: Synthesis of 4-Trifluoromethyl-4-Isoxazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, **83**, 2971-2979. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03191>
- [12] Scott, K.A. and Njardarson, J.T. (2018) Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Topics in Current Chemistry*, **376**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0184-5>
- [13] Kumar Verma, S., Verma, R., Xue, F., Kumar Thakur, P., Girish, Y.R. and Rakesh, K.P. (2020) Antibacterial Activities of Sulfonyl or Sulfonamide Containing Heterocyclic Derivatives and Its Structure-Activity Relationships (SAR) Studies: A Critical Review. *Bioorganic Chemistry*, **105**, Article ID: 104400. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104400>

- [14] Zhu, M., Zhu, M., Wei, F., Shao, C., Li, X. and Liu, B. (2023) Synthesis of Bridged Cycloisoxazoline Scaffolds via Rhodium-Catalyzed Coupling of Nitrones with Cyclic Carbonate. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 16330-16339. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01840>
- [15] Gharpure, S.J., Raut, D.S. and Pal, J. (2024) Harnessing Gold(I)-Catalyzed Hydroamination/1, 3-Sulfonyl Migration Cascade for Divergent Synthesis of Isoxazolidine and Isoxazoline from *O*-Alkynyl Hydroxylamine. *Organic Letters*, **26**, 6497-6501. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c02405>
- [16] Das, S. and Chanda, K. (2021) An Overview of Metal-Free Synthetic Routes to Isoxazoles: The Privileged Scaffold. *RSC Advances*, **11**, 32680-32705. <https://doi.org/10.1039/d1ra04624a>
- [17] Dresler, E., Wróblewska, A. and Jasiński, R. (2024) Energetic Aspects and Molecular Mechanism of 3-Nitro-Substituted 2-Isoxazolines Formation via Nitrile N-Oxide [3+2] Cycloaddition: An MEDT Computational Study. *Molecules*, **29**, Article 3042. <https://doi.org/10.3390/molecules29133042>
- [18] Hofmann, S., Winter, J., Prenzel, T., de Jesús Gálvez-Vázquez, M. and Waldvogel, S.R. (2023) Electrochemical Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines via Anodic Oxidation of Oximes. *ChemElectroChem*, **10**, e202300434. <https://doi.org/10.1002/celec.202300434>
- [19] Holman, S.D.L., Wills, A.G., Fazakerley, N.J., Poole, D.L., Coe, D.M., Berlouis, L.A., *et al.* (2022) Electrochemical Synthesis of Isoxazolines: Method and Mechanism. *Chemistry—A European Journal*, **28**, e202103728. <https://doi.org/10.1002/chem.202103728>
- [20] Varela-Nieto, I., Murillo-Cuesta, S., Rodríguez-de la Rosa, L., Oset-Gasque, M.J. and Marco-Contelles, J. (2021) Use of Radical Oxygen Species Scavenger Nitrones to Treat Oxidative Stress-Mediated Hearing Loss: State of the Art and Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 711269. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.711269>
- [21] Bakthadoss, M. and Mushaf, M. (2020) Intramolecular [3+2] Nitrono Cycloaddition Reaction: Highly Regio and Diastereoselective Synthesis of Bicyclo[3.2.1]Octane Scaffolds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **18**, 9653-9659. <https://doi.org/10.1039/d0ob01960g>
- [22] Tyrrell, E., Allen, J., Jones, K. and Beauchet, R. (2005) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with (*s*)-(-)-4-Benzyl-*N*-Methacryloyl-2-Oxazolidinone. *Synthesis*, No. 14, 2393-2399. <https://doi.org/10.1055/s-2005-869992>
- [23] Yavuz, S., Ozkan, H., Colak, N. and Yildirim, Y. (2011) Fast Method for Synthesis of Alkyl and Aryl-*N*-Methylnitrones. *Molecules*, **16**, 6677-6683. <https://doi.org/10.3390/molecules16086677>
- [24] Bigdeli, M.A. and Nikje, M.M.A. (2001) An Efficient and Rapid Chemoselective Synthesis of α -Aryl-*N*-Methylnitrones Dry Media. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, **132**, 1547-1549. <https://doi.org/10.1007/s007060170011>
- [25] Jen, W.S., Wiener, J.J.M. and MacMillan, D.W.C. (2000) New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, **122**, 9874-9875. <https://doi.org/10.1021/ja005517p>
- [26] Lu, Y., Ning, L., Leng, Y., Hu, Z., Chen, C., Su, G., *et al.* (2026) Synthesis of Angularly Fused Tricyclic Isoxazolines through Cycloaddition of *N*-Cyclopentenyl Nitrones with Nitroalkenes. *Chinese Chemical Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2026.112370>
- [27] Zhao, J., Huang, B., Zhu, B., Ma, X. and Mo, D. (2021) Visible Light Promoted Chan-lam Reaction and Cycloaddition to Prepare Chromeno[4, 3-*c*]isoxazolidines in One-Pot Reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **363**, 4575-4581. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100448>
- [28] Ghosh, A., Mane, M.V., Rode, H.B., Patil, S.A., Sridhar, B. and Dateer, R.B. (2020) Catalyst-Free Regioselective [3+2] Cycloadditions of α, β -Unsaturated *N*-Arylnitrones with Alkenes to Access Functionalized Isoxazolidines: A DFT Study. *Chemistry—An Asian Journal*, **15**, 899-903. <https://doi.org/10.1002/asia.201901754>
- [29] Chen, J., Yan, M., Wu, M., Jiang, X., Wan, J., Ren, Z., *et al.* (2025) Electrochemical Trifluoromethylation of Alkenyl Oximes for the Synthesis of Isoxazolines and Cyclic Nitrones via Radical Annulation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **23**, 6808-6813. <https://doi.org/10.1039/d5ob00694e>
- [30] Confalone, P. N. and Huie, E. M. (1988) The [3+2] Nitrono-Olefin Cycloaddition Reaction. *Organic Reactions*, **36**, 1-173. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or036.01>
- [31] Werner, K.M., de los Santos, J.M., Weinreb, S.M. and Shang, M. (1999) An Intramolecular Nitrono-Olefin Dipolar Cycloaddition-Based Approach to Total Synthesis of the Cylindricine and Lepadiformine Marine Alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, **64**, 4865-4873. <https://doi.org/10.1021/jo990266s>
- [32] Tufariello, J.J. and Mullen, G.B. (1978) A Synthesis of di-Cocaine Using Nitrono Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, **100**, 3638-3639. <https://doi.org/10.1021/ja00479a078>
- [33] Hasegawa, M., Suga, T., Soeta, T. and Ukaji, Y. (2020) Synthesis of 3, 6-Dihydro-2*H*-1, 2-Oxazines via Dimethylsulfoxonium Methylide Addition to α, β -Unsaturated Nitrones. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 11258-11264. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01349>

- [34] Stiles, M., Moiseyev, G.P., Budda, M.L., Linens, A., Brush, R.S., Qi, H., *et al.* (2015) PBN (Phenyl-N-Tert-Butylnitrono)-Derivatives Are Effective in Slowing the Visual Cycle and Rhodopsin Regeneration and in Protecting the Retina from Light-Induced Damage. *PLOS ONE*, **10**, e0145305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145305>
- [35] Nash, K.M., Rockenbauer, A. and Villamena, F.A. (2012) Reactive Nitrogen Species Reactivities with Nitrones: Theoretical and Experimental Studies. *Chemical Research in Toxicology*, **25**, 1581-1597. <https://doi.org/10.1021/tx200526y>
- [36] Butterfield, D.A. and Lauderback, C.M. (2002) Lipid Peroxidation and Protein Oxidation in Alzheimer's Disease Brain: Potential Causes and Consequences Involving Amyloid β -Peptide-Associated Free Radical Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **32**, 1050-1060. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00794-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00794-3)