

УДК 547.722:547.811

## КОНТРОЛЬ РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ

Ю.И.Геваза, В.И.Станинец

Институт органической химии НАН Украины,  
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: IOCH@bpci.kiev.ua

*Ключевые слова: электрофильная гетероциклизация; йодоциклизация; ненасыщенные спирты; производные тетрагидрофурана и тетрагидропирана; хемо-, регио- и стереоселективность; контроль стереоселективности; хиральные центры; хиральные электрофильные реагенты*

**Рассмотрены реакции электрофильной гетероциклизации ненасыщенных спиртов, которые приводят к образованию производных тетрагидрофурана и тетрагидропирана. Проанализировано влияние природы и структуры электрофильных реагентов, условий проведения реакций, строения ненасыщенных молекул на хемо-, регио- и стереоселективность реакций.**

### **THE WAYS FOR CONTROLLING OF REGIO- AND STEREOSELECTIVITY IN ELECTRO-PHILIC HETEROCYCLIZATION REACTIONS OF UNSATURATED ALCOHOLS**

**Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets**

**The mechanisms and routs of electrophilic heterocyclization of unsaturated alcohols, which leads to formation of derivatives of tetrahydrofuranes and tetrahydropyranes, were discussed. The role of the electrophilic reagent's nature and structure, reaction's scenarios and the structure of unsaturated substrates on the chemo-, region- and stereoselectivity of the products was analyzed in details.**

### **КОНТРОЛЬ РЕГИО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТІ В РЕАКЦІЯХ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НЕНАСИЧЕНИХ СПИРТІВ**

**Ю.І.Геваза, В.І.Станінець**

**Розглянуті реакції електрофільної гетероциклізації ненасичених спиртів, які приводять до утворення похідних тетрагідрофурану та тетрагідропірану. Проаналізовано вплив природи та структури електрофільних реагентів, умов проведення реакцій, будови ненасичених молекул на хемо-, регио- та стереоселективність реакцій.**

Образование производных тетрагидрофурана (ТНФ) и тетрагидропирана (ТНП) в результате реакции электрофильной гетероциклизации (ЭГЦ) ненасыщенных спиртов довольно хорошо изучено [1-4]. В настоящее время публикации по этим реакциям, в основном, посвящены установлению факторов, контролирующих циклообразование, а именно: хемо-, регио- и стереоселективность превращений.

То обстоятельство, что в состав многих биологически активных природных продуктов входят замещенные тетрагидрофураны, стимулирует такого рода исследования. Свидетельством тому служат опубликованные ранее обзоры [5-8].

В настоящей работе мы рассмотрим только публикации по этой проблеме за последние 10-15 лет.

Важный вопрос как с точки зрения понимания механизма реакции, так и с точки зрения развития синтетического метода заключается в том, можно ли осуществить реакцию электрофильной гетероциклизации ненасыщенных спиртов таким образом, чтобы уже имеющийся хиральный центр в

субстрате контролировал относительную конфигурацию новых, образующихся в ходе реакции хиральных центров.

Известно, что региоселективность в реакциях ЭГЦ определяется, в основном, наличием или отсутствием заместителей у двойной связи субстратов, их электронной и стерической природой, конфигурацией. Эти факторы существенно влияют на состояния конформационных равновесий, реакционную способность конформеров, на условия кинетического и термодинамического контроля продуктов реакций циклизации [1, 4-6].

В настоящей работе проанализированы новые данные о влиянии этих факторов на селективность реакции ЭГЦ ненасыщенных спиртов.

Региохимию ЭГЦ ненасыщенных спиртов в ТНФ формально можно представить как процесс 5-экзо-(А) циклизации 4-пентенолов, однако этот процесс может осуществляться также и как 5-эндо процесс (Б) при циклизации 3-бутенолов (схема 1) [1, 9]. Соответственно образование производных ТНП можно представить как 6-экзо процесс

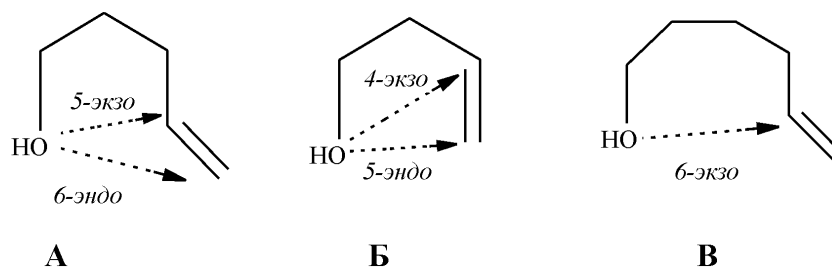


Схема 1

(В) при циклизации 6-гексенолов или при благоприятном влиянии электронных, конфигурационных и конформационных факторов, как 6-эндо циклизацию вместо 5-экзо процесса (А).

Циклизация по пути 5-экзо (А) имеет преимущества по сравнению с 6-эндо процессом хотя бы в силу альтернирования зарядов в углеродной цепи ненасыщенных спиртов.

Однако выход производных ТНР (6-эндо продукт) повышается с увеличением количества алкильных или арильных заместителей у терминального атома углерода двойной связи [6, 10].

Следует отметить, что образование тетрагидропирановых циклов происходит с высокой степенью 1,2- или 1,3-стереоконтроля, причём образуются преимущественно соединения с экваториальным положением заместителей в цикле.

Конкуренция между 4-экзо и 5-эндо процессами (Б) зависит от наличия и положения заместителей у двойной связи. Циклизация по пути 4-экзо с образованием производных оксетана преимущественно имеет место в том случае, если атом углерода, связанный с ОН-группой, имеет один или два заместителя (третичный или четвертичный) [6, 11-13] или если у атома углерода двойной связи, на который замыкается цикл, имеется заместитель [14, 15]. С другой стороны, 5-эндо циклизация преобладает, если имеются заместители у терминального атома углерода двойной связи [11]. В отсутствие этих структурных факторов невозможен контроль региоселективности и, как правило, образуется смесь региоизомеров [10, 14].

Региоселективность реакций ЭГЦ ненасыщенных спиртов зависит также от условий их протекания (кинетический и термодинамический контроль) [4, 16, 17]. При осуществлении реакций в кинетически контролируемых условиях (NaHCO<sub>3</sub>, водн.) основание депротонирует промежуточно образующийся оксониевый циклический катион, а реакция становится необратимой, что приводит

к преимущественному образованию продуктов экзо-циклизации.

**Контроль селективности при образовании производных тетрагидрофурана в процессе 5-экзо циклизации замещенных 4-пентенолов**

Изучение вопроса селективного построения производных ТНФ представляет особый интерес в связи с тем, как уже было сказано, что фрагменты этих соединений входят в состав многих полиэфирных природных соединений. Производные ТНФ легко получают в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов.

Производные ТНФ обычно легко получают в процессе 5-экзо йодоциклизации вторичных 4-пентенолов-1, причем при проведении реакции в кинетически контролируемых условиях (I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O) образуются преимущественно цис-2,5-дизамещенные 2, а в термодинамически контролируемых (I<sub>2</sub>, MeCN) — 2,5-транс-дизамещенные 3 производные ТНФ (схема 2) [3-6].

В целях увеличения образования 2,5-цис-ТНФ Бартлетт с сотрудниками предложил вместо ненасыщенных спиртов в качестве исходных продуктов использовать их простые эфиры [4, 17]. Авторы установили, что в случае замещенных бензиловых эфиров пентенолов наблюдается благоприятное соотношение реакционной способности, которое обеспечивает высокую селективность по отношению к образованию цис-изомеров 6 (схема 3) [4, 17].

Высокая стереоселективность образования цис-изомеров 6 наблюдается в результате циклизации фуранильных и пиранильных эфиров пентенолов при действии NIS в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [18]. Бромирование этих соединений при помощи NBS в MeCN протекает менее селективно [18].

При йодировании трет-бутиловых эфиров 7а-с в термодинамически контролируемых условиях наблюдается стереоспецифическое образование с почти количественными выходами цис-8а-с (схема 4) [19].

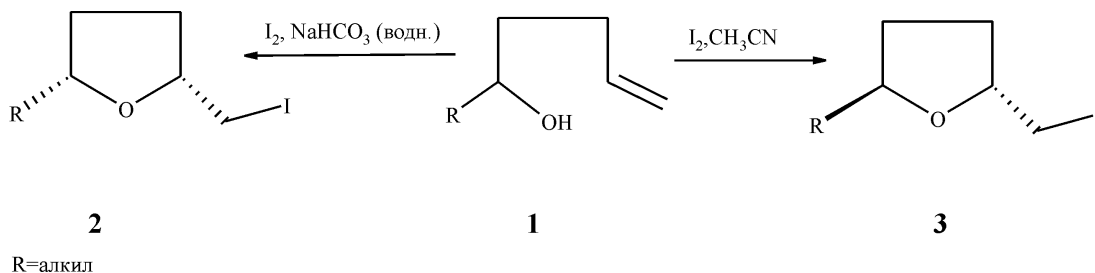


Схема 2

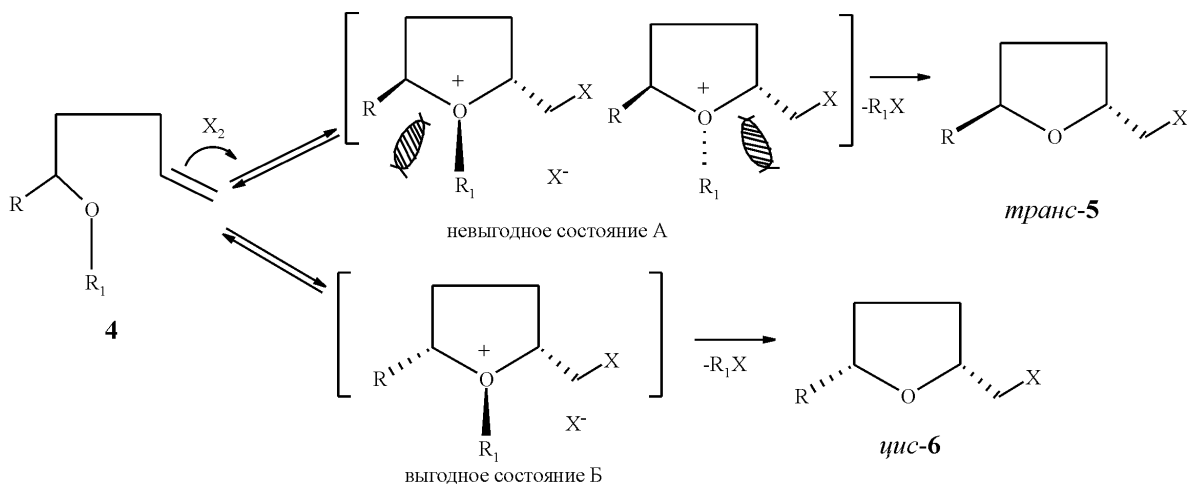


Схема 3

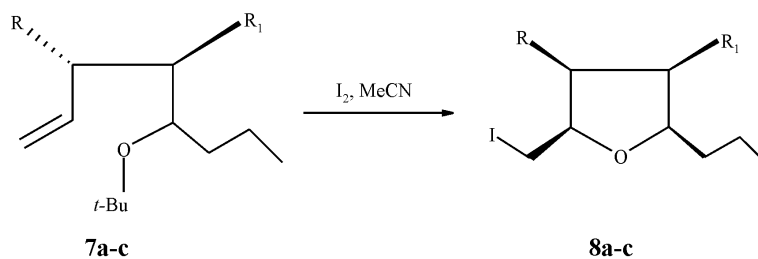
Если заместители в олефиновом фрагменте находятся только в 3 и 4 положениях, то селективность реакции снижается. Соотношение 10 /11 составляет 60:40. Это свидетельствует о том, что заместители в 3 и 4- положениях не вовлекаются в стерическое взаимодействие с трет-бутильной группой в переходном оксониевом ионе, ведущем к образованию 11, как это имеет место в случае заместителей в положении 2 олефина 9 (схема 5) [19].

Региселективное образование производных ТНФ (13,  $n=1$ ) и ТНР (14,  $n=2$ ) наблюдается в результате йодоциклизации спиртов 12,  $n=1,2$  (схема 6) [20].

Стереоселективность реакции в кинетически контролируемых условиях (А) невысокая, однако она заметно возрастает при проведении реакции в термодинамически контролируемых условиях (Б).

Найдено, что ОН-группа, находясь в качестве заместителя в аллильном положении ненасыщенных спиртов, приводит к стереоселективному образованию *цис*-2,3-дизамещенных ТНФ и ТНР [21, 22]. Аналогичное действие оказывают и другие кислородсодержащие (OR) группы в аллильном положении [23-29]. Образование гетероциклической системы в этих случаях осуществляется при электрофильной атаке на двойную связь преимущественно на ОН-плоскостной конформер (А) со стороны *син*-к аллильному атому водорода, если  $R=H$  (Б). Если  $R \neq H$ , стереоселективность реакции меняется на обратную (В) (схема 7) [30-34].

Внутримолекулярная йодоциклизация 4-пентен-1,3-диолов (15а-с) в кинетически контролируемых условиях ( $I_2, NaHCO_3$ , эфир — вода) с



a  $R = H, R_1 = \text{Me};$  b  $R = H, R_1 = \text{Ph-CH=CH};$   
c  $R = \text{Me}, R_1 = \text{Ph-CH=CH}.$

Схема 4

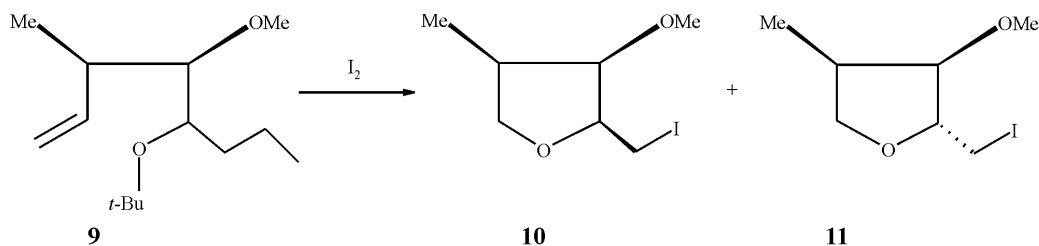


Схема 5

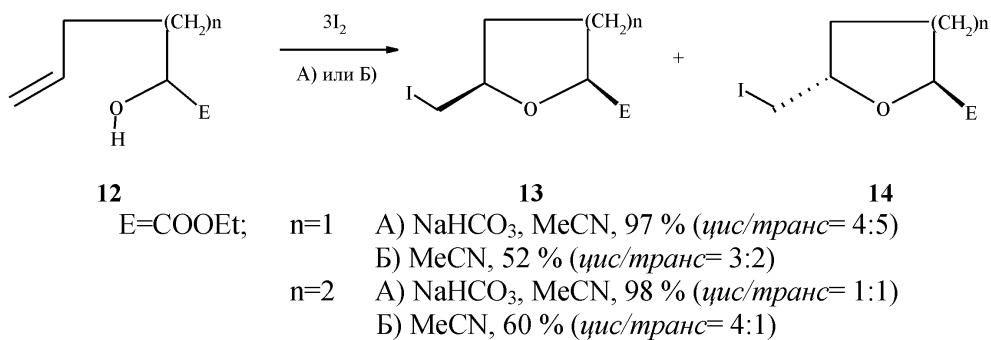


Схема 6

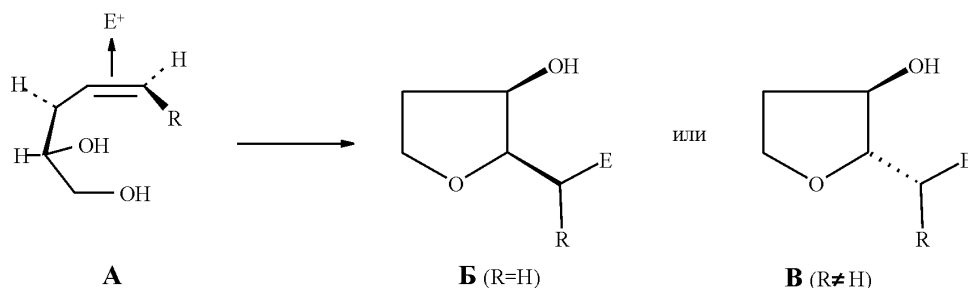


Схема 7

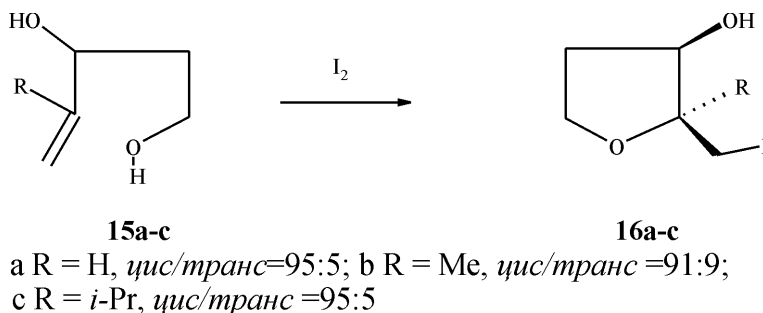


Схема 8

высокой диастереоселективностью приводит к образованию замещенных *цис*-2-йодметил-3-гидрокси-тетрагидрофуранов 16a-c (схема 8) [21].

Регио- и стереохимия продуктов реакции циклизации ненасыщенных диолов зависит также от 1,3-син- или 1,3-антирасположения гидроксиль-

ных групп. Е-диол 17 при йодировании региоселективно образует THF 18 с высокой стереоселективностью (схема 9), а диол с анти-конфигурацией 19 даёт THF 20 и THF 21 (схема 10) [22].

Стереоселективность реакций ЭГЦ зависит и от конфигурации двойной связи [22, 29]. Исходя

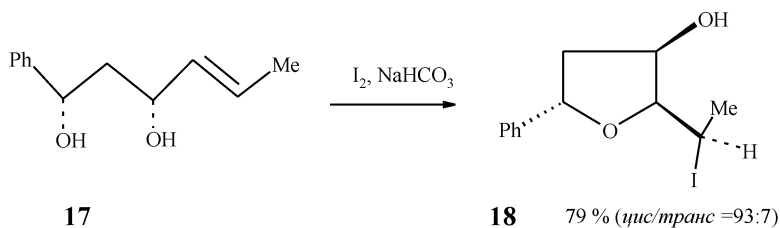


Схема 9

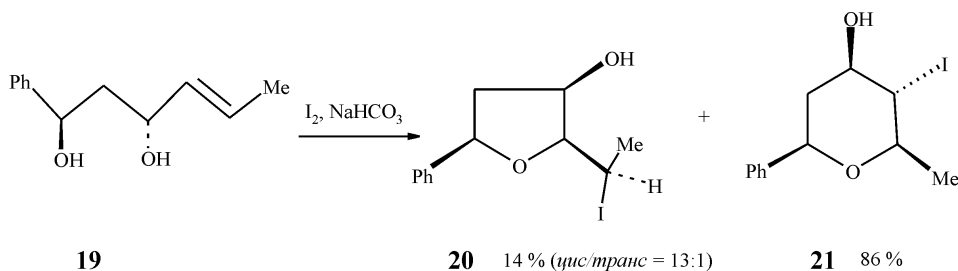


Схема 10

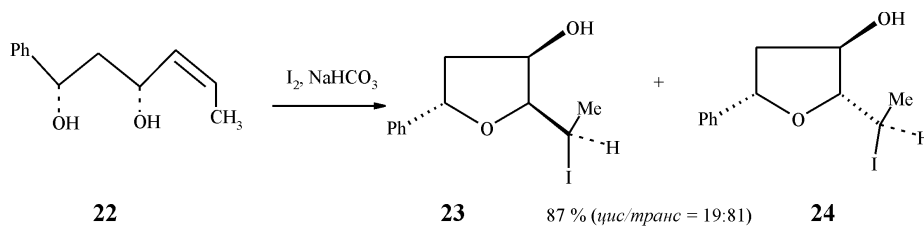


Схема 11

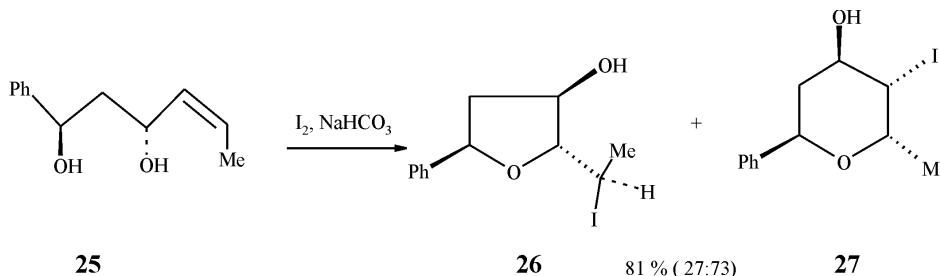


Схема 12

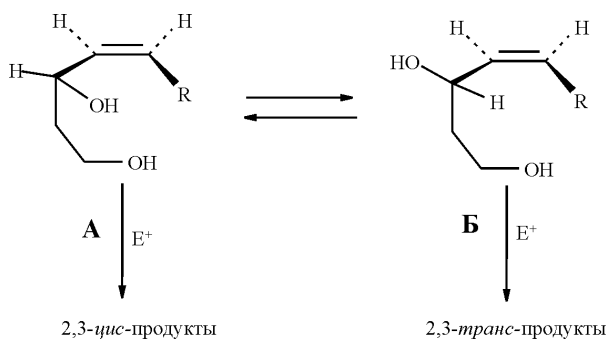


Схема 13

из *Z*-син-диола 22 в реакции йодоциклизации [29], транс-2-йодометил-3-гидрокси-тетрагидрофуран 24 получается как основной продукт реакции в отличие от йодирования *E*-син-диола 17 (схема 11).

Образование транс-изомеров THF 26 и THP 27 наблюдается также при йодировании *Z*-анти-диола 25 (схема 12).

Такой стереохимический результат йодирования 17, 19 и 22, 25 можно объяснить влиянием цис-заместителя у двойной связи (в случае *Z*-изомера) на ОН-плоскостной конформер А, что приводит к сдвигу конформационного равновесия в переходном состоянии реакции в сторону более выгодного конформера Б (схема 13) [30].

Стереоспецифическое образование 3-гидрокси-2,2,6,6-тетразамещенного ТНР 29 наблюдается с высоким выходом при йодировании диола 28 (схема 14).

Цисоидное расположение йодометильной и спиртовой групп в 2 и 3 положениях 29 подтверждено превращением его в оксетан 30. Полную стереоселективность образования 29 авторы объясняют индукцией гидроксильной группы, находящейся в аллильном положении 28, а также стерическими эффектами заместителей в переходном состоянии реакции (схема 14) [35].

Аллильная асимметрическая индукция в реакции йодоциклизации 4,6-дизамещенных 2-гексе-

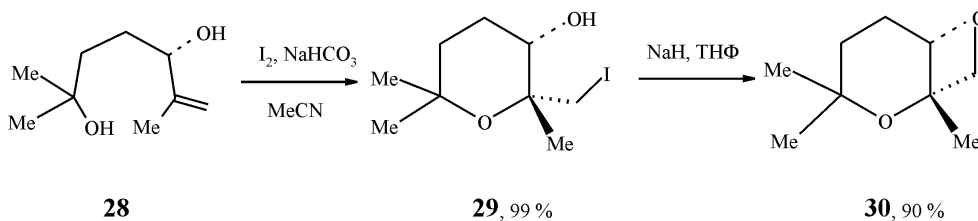
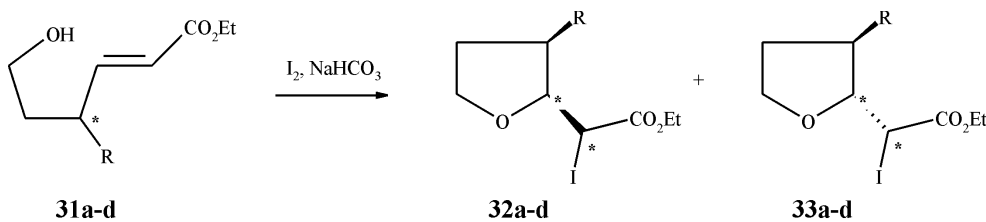


Схема 14



a R = OH, *цис/транс* = 7,2:1 ; b R = F, *цис/транс* = 9,3:1 ;  
 c R = OMe, *цис/транс* = 6,6:1 ; d R = Me, *цис/транс* = 2,3:1

Схема 15

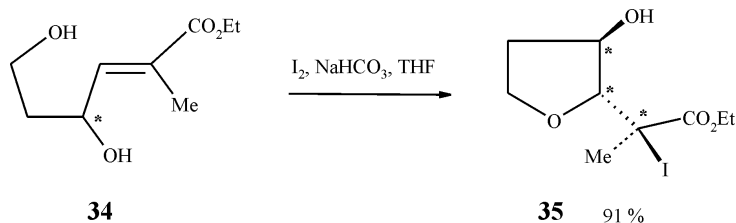


Схема 16

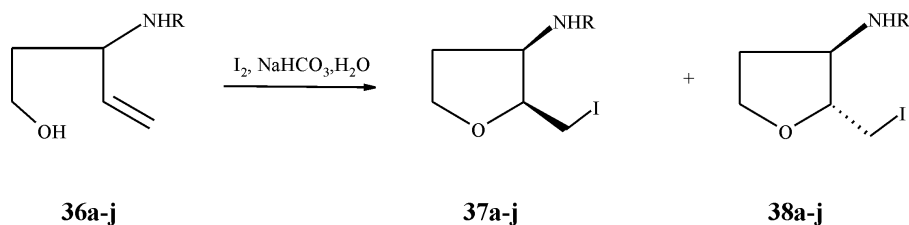


Схема 17

ноатов 31a-d в кинетически контролируемых условиях приводит к образованию 2,3-дизамещенных THF 32a-d и 33a-d, у которых генерируются два новых хиральных центра (схема 15) [36].

Селективное образование 32a,c авторы объясняют стереонаправляющим действием гидроксильной и метоксильной групп, находящихся в аллильном положении 31a,c аналогично ранее описанным случаям [21-29].

С другой стороны, стереоселективность реакции зависит от объёма хирального заместителя в аллильном положении 31a-d. Порядок их эффективности асимметрической индукции следующий:  $F > OH > OMe > Me$ .

Изучено влияние растворителя на стереоселективность йодоциклизации 31a. Образование цис-32a падает в ряду: этилацетат (11:1) > тетрагидрофуран (7,3:1) > диэтиловый эфир (6:1) > ацетонитрил (5:1) [36].

Влияние OH-группы в аллильном положении изучено и в реакции йодоциклизации терминально замещенного  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного эфира 34 (схема 16) [37]. Гидроксильная группа в положении 3 индуцирует аллильное 1,3-напряжение, облегчая тем самым селективное образование транс-продукта 35. Образованию этого продукта способствуют также и стереоэлектронные эффекты заместителей.

Высокая диастереоселективность наблюдается в реакции йодоциклизации 5-бензилокси-2-карбоксиметил-1-гексен-3-ола. Циклизация его в термодинамически контролируемых условиях приводит к образованию только одного изомера, содержащего в молекуле три хиральных центра, имеющего сходство со строением мускаринов [38].

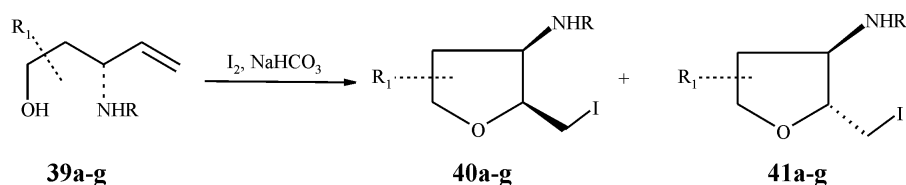
В работах [39, 40] изучено влияние электронной природы заместителей в аминогруппе, находящейся в аллильном положении 4-пентенолов на

Таблица 1

Йодоциклизация N-замещенных 3-амино-4-пентен-1-олов 36a-j

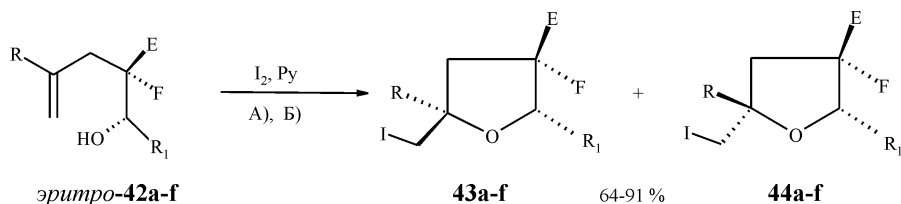
Соединение	R	$\sigma^*$	Растворитель	Продолжительность реакции, час	Соотношение цис/транс	Выход, %
36a	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4,5	Et <sub>2</sub> O	210	93:7	49
36b	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	Et <sub>2</sub> O	67	85:15	91
36c	COCF <sub>3</sub>	3,7	Et <sub>2</sub> O	59	67:33	87
36c	COCF <sub>3</sub>	3,7	EtOAc	36	69:31	92
36d	SO <sub>2</sub> Me	3,68	Et <sub>2</sub> O	28	79:21	87
36e	SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me*	3,32	Et <sub>2</sub> O	9	71:29	99
36e	SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me*	3,32	EtOAc	6	71:29	96
36f	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	2,62	EtOAc	7	70:30	90
36g	CO <sub>2</sub> Et	2,26	Et <sub>2</sub> O	7	84:16	81
36g	CO <sub>2</sub> Et	2,26	EtOAc	6	82:18	93
36h	CO <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	-	Et <sub>2</sub> O	7	85:15	68
36h	CO <sub>2</sub> CMe <sub>3</sub>	-	EtOAc	6	85:15	85
36i	COPh	2,20	EtOAc	1,5	30:70	92
36j	COMe	1,81	EtOAc	2,5	24:76	51
36j	COMe	1,81	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,2	22:78	65

\* Заместитель Me в пара-положении



R = Ts; a R<sub>1</sub> = *анти*-2-Me (*цис/транс*=75:25); b R<sub>1</sub> = *син*-2-Me (*цис/транс*=95:5);  
 c R<sub>1</sub> = 2,2-Me (*цис/транс*=95:5); d R<sub>1</sub> = 2-Ph, (*цис/транс*=90:10);  
 e R<sub>1</sub> = *син*-1-Ph (*цис/транс* = 80:20); f R<sub>1</sub> = *син*-*t*-Bu (*цис/транс* = 80:20);  
 g R<sub>1</sub> = 4-Me (*цис/транс* = 50:50)

Схема 18



a R = Me, R<sub>1</sub> = Ph (*цис/транс*=10:90, A); b R = Me, R<sub>1</sub> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (*цис/транс*=14:86, A);  
 c R = Me, R<sub>1</sub> = *n*-Pr (*цис/транс*=11:89, A); d R = Me, R<sub>1</sub> = *i*-Pr (*цис/транс*=11:89, A);  
 e R = H, R<sub>1</sub> = Ph (*цис/транс*=20:80, B); f R = H, R<sub>1</sub> = *n*-Pr (*цис/транс*=23:77, B).  
 E = CO<sub>2</sub>Et; A) толуол, -15 °С; B) MeCN, 0-25 °С

Схема 19

стереоселективность образования производных THF. Установлено, что в кинетически контролируемых условиях йодирование N-замещенных 3-амино-4-пентен-1-олов 36a-j приводит к образованию смеси THF *цис*-37a-j и *транс*-38a-j (схема 17).

Найдено, что стереоселективность хорошо коррелируется с электронными эффектами N-заместителей. Как следует из табл. 1, выходы *цис*-изомеров 37a-j возрастают с увеличением электроотрицательности заместителей (электронный контроль) (см. графы 1-11).

Преимущественное образование *транс*-38a-j наблюдается только в случаях отсутствия электронного влияния замещающих групп (стерический контроль) (см. графы 13-15) [39].

Из табл. 1 следует, что стереоселективность реакции хорошо коррелируется с  $\sigma^*$  константами Тафта для N-заместителей [40]:

$$\log(\text{цис-37/транс-38}) = 0,616\sigma^* - 1,67; r = 0,997 (1)$$

Если у атома азота в качестве заместителя находится тозилная группа, то независимо от

наличия заместителей при C-1, C-2 или C-5 в молекулах 39a-f и их *син*- или *анти*-расположения йодоциклизация протекает селективно с преимущественным образованием *цис*-40 [40].

Наличие гомоаллильных заместителей в цепи ненасыщенных спиртов также благоприятно влияет на стереоселективность протекания реакций ЭГЦ. Так, йодоциклизация *эритро*- (схема 19) и *трео*-42a-g (схема 20) приводит к стереоселективному образованию 3-фтор-3-карбокситетрагидрофуранов 43 и 46, причём в результате циклизации

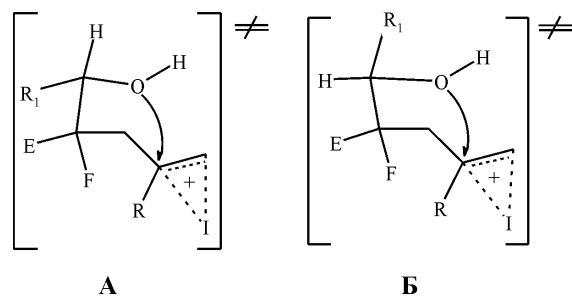
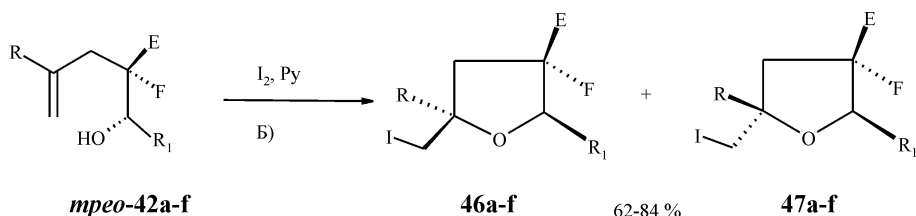
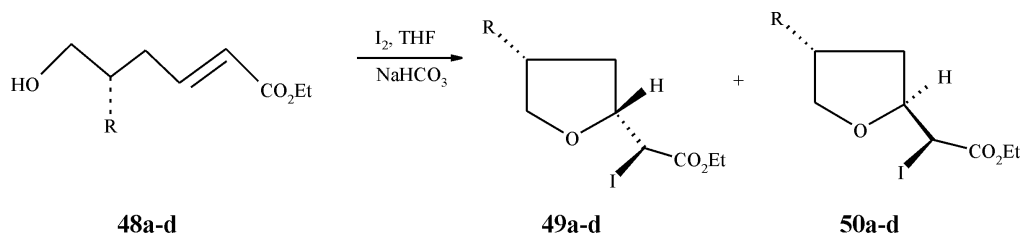


Схема 21



a R = Me, R<sub>1</sub> = Ph (*цис/транс*= 66:34); b R = Me, R<sub>1</sub> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (*цис/транс*=71:29);  
 c R = Me, R<sub>1</sub> = *n*-Pr (*цис/транс*=71:29); d R = Me, R<sub>1</sub> = *i*-Pr (*цис/транс*=61:39);  
 e R = H, R<sub>1</sub> = Ph (*цис/транс*= 69:31); f R = H, R<sub>1</sub> = *n*-Pr (*цис/транс*=69:31).  
 E = CO<sub>2</sub>Et; A) толуол, -15 °С; B) MeCN, 0-25 °С

Схема 20



a R = OH (*цис/транс* = 1:4); b R = OMe (*цис/транс* = 1:4,6);  
 c R = F (*цис/транс* = 1:6,3); d R = Me (*цис/транс* = 3,6:1)

Схема 22

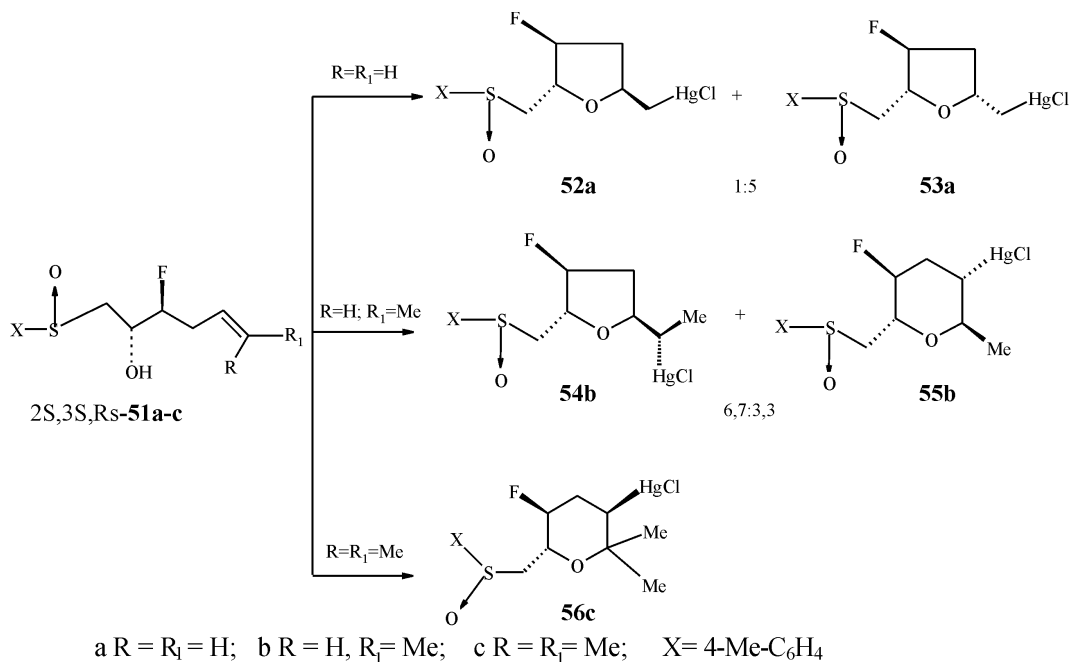
эритро-изомеров образуются преимущественно транс-2,5-дизамещенные производные THF (43a-f), а трео-изомеры дают больше *цис*-2,5-дизамещенных производных 46a-f [41]. Стереоселективное образование 3-фтор-3-карбокситетрагидрофуранов 43a-f и 46a-f авторы объясняют более выгодным протеканием реакции в случае циклизации эритро-изомеров 42a-f через переходное состояние А, а при циклизации трео-изомеров 42a-f — через переходное состояние Б (схема 21) [41].

Асимметрическая индукция, генерирующая два новых хиральных центра, изучена на примере реакции йодоциклизации оптически активных 5,6-дигидроксигексеноатов 48a-d, которая приводит к образованию двух стереоизомеров с преобладанием транс-продуктов 50a-c в случае циклизации 48a-c и *цис*-продукта 49d при циклизации 48d (схема 22) [42].

Соотношение *цис/транс*-изомеров показывает, что наилучшим транс-индуцирующим эффектом обладает атом фтора, затем метокси- и гидроксильная группы. Противоположным эффектом обладает метильная группа, способствующая селективному образованию *цис*-THF 49d. Выходы транс-оудуктов зависят от электроотрицательности

заместителей: чем она больше, тем выше селективность ( $F > OMe > OH$ ). Для метильной группы наблюдается *цис*-стереоселективность с преимущественным образованием продукта 49d. Авторами предлагаются две энергетически выгодные конформационные модели молекул 48a-d, которые реализуются в переходных состояниях реакции и приводят соответственно к образованию транс- или *цис*-продуктов. Расчётная разница в энергиях этих реакционных моделей находится в хорошем соответствии с полученными экспериментальными данными [42]. Стереоселективность реакции зависит и от полярности растворителей, в которых проводят реакцию. Снижение полярности растворителя повышает ее транс-селективность, например, для йодирования 48a: диизопропиловый эфир, *цис/транс* = 1:12; диэтиловый эфир, *цис/транс* = 1:8,6; трет-бутиловый эфир, *цис/транс* = 1:7; диметоксипропан, *цис/транс* = 1:5,2; THF, *цис/транс* = 1:4,5.

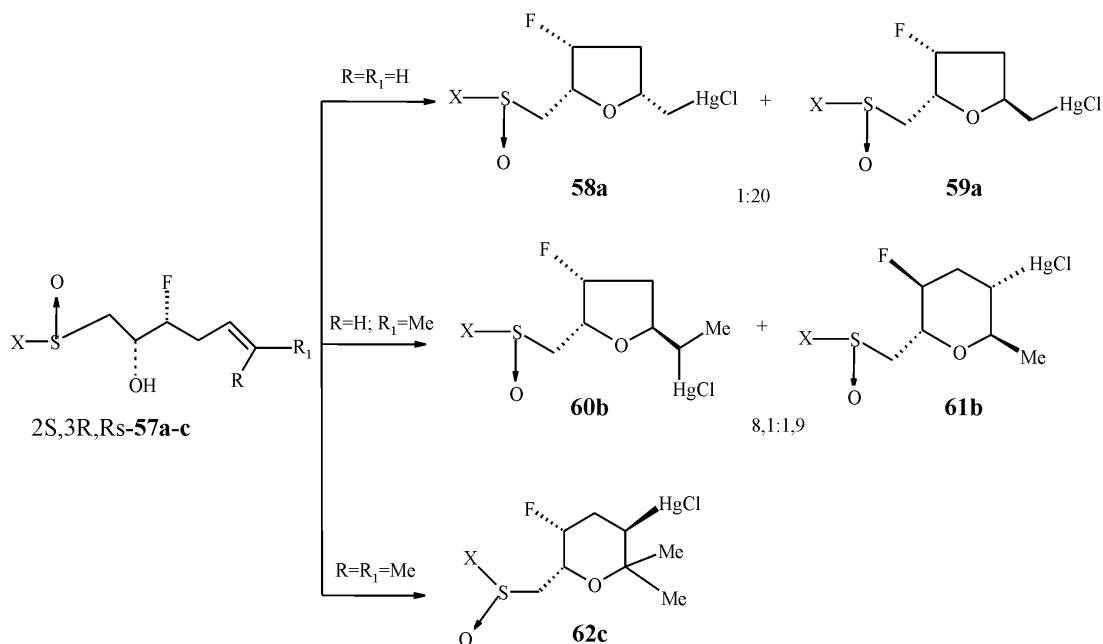
Стереоселективно протекает меркуроциклизация сульфинильных спиртов с абсолютной конфигурацией (2S,3S,Rs)-51a-c (схема 23) и (2S,3R,Rs) — 57a-c под действием  $Hg(OCO_2CF_3)_2$  и KCl в THF (схема 24) [43-45]. В результате реакции преимущественно образуются соответствующие



a R = R<sub>1</sub> = H; b R = H, R<sub>1</sub> = Me; c R = R<sub>1</sub> = Me; X = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 23





a R = R<sub>1</sub> = H; b R = H, R<sub>1</sub> = Me; c R = R<sub>1</sub> = Me; X = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 24

шие производные 2,4-транс-ТНФ 53а, 59а и 3,5-транс-ТНФ 55b, 61b, 62с.

Циклизация пентенолов 51с и 57с приводит к образованию исключительно производных ТНФ 56с и 62с [45]. Региоспецифичность реакции объясняется в рамках правила Марковникова.

Меркурирование спирта 2 R, 3R-63 в аналогичных условиях селективно приводит к образованию транс-2,4-ТНФ 65 (схема 25) [43-44].

Йодирование же 63 (I<sub>2</sub>, MeCN, NaHCO<sub>3</sub>) протекает менее селективно (соотношение цис/транс = 1:1,5) [46].

Циклизация 2-силлил-4-алкенолов 66а-д в кинетически контролируемых условиях приводит к

образованию производных тетрагидрофурана 67а-д и 68а-д, содержащих два хиральных центра (схема 26) [47-48].

Стереохимический результат реакции контролируется сильной группой, находящейся в гоомаллильном положении спиртов 66а-д.

Как следует из табл. 2, селеноциклизация силлалкенола 66d менее стереоселективна, чем соответствующие меркуро- и йодоциклизация.

Селеноциклизация анти-диола 69а-с в кинетически контролируемых условиях (PhSeCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°С) региоселективно приводит к образованию замещенных ТНФ 70а-с и 71а-с (схема 27) [49-51].

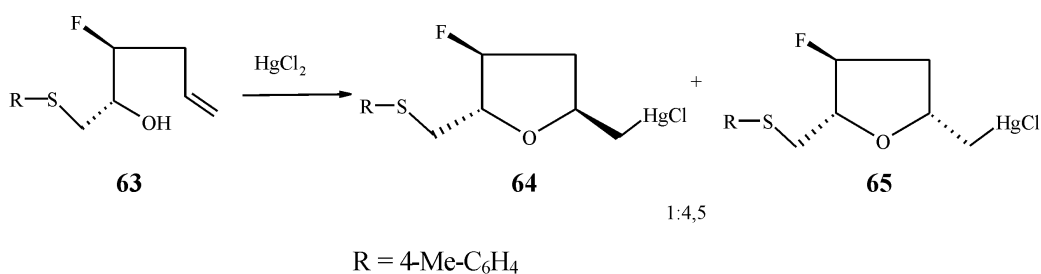
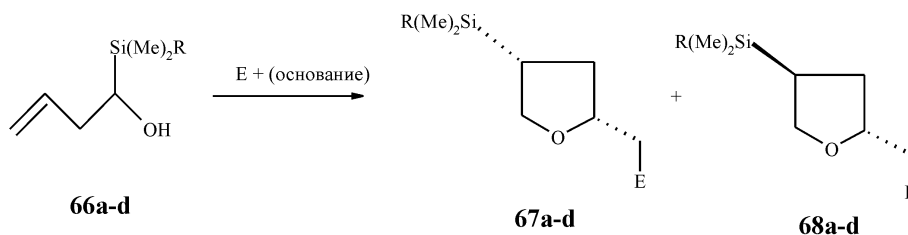


Схема 25



a R = Me, b R = Ph, c R = O-*i*-Pr, d 5-метил-2-тиенил  
E = PhSeCl, NIS, Hg(OAc)<sub>2</sub>; Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Схема 26

Таблица 2

Гетероциклизация 2-силлил-4-алкенола 66 d

№ п/п	Электрофил E <sup>+</sup> и условия реакции	Соотношение цис/транс	Выход, %
1	PhSeCl (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , эфир, 70°C)	69:31	70
2	NIS (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C)	86:14	89
3	Hg(OAc) <sub>2</sub> ; (CaCO <sub>3</sub> , THF, -20°C; KBr, H <sub>2</sub> O)	95:5	81
4	Hg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; (CaCO <sub>3</sub> , THF, -20°C; KBr, H <sub>2</sub> O)	90:10	85

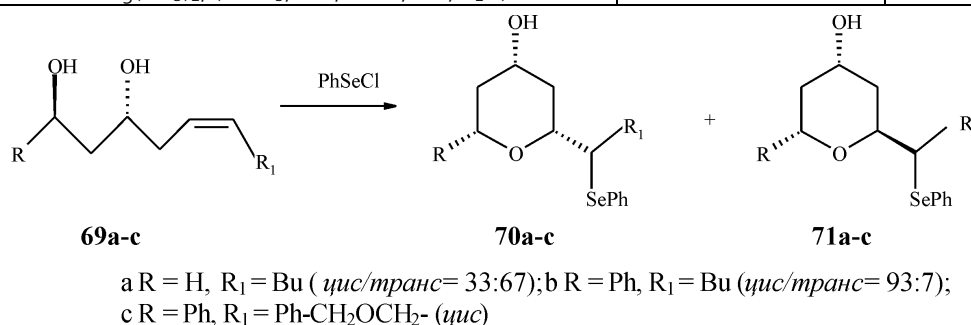


Схема 27

Менее селективно протекает циклизация синдиолю.

4-Пентен-1,2-диол 72 в результате йодоциклизации в кинетически контролируемых условиях (I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, MeCN) приводит к селективному образованию транс-2,4-дизамещенного THF 73 с соотношением цис/транс = 1:2,7 (схема 28) [52].

Стереоселективность реакции определяется, по-видимому, результатом взаимодействия обеих гидроксильных групп в переходном состоянии реакции циклизации.

Кинетически контролируемая йодоциклизация (I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, THF, 25°C) диола 75 приводит к образованию только одного диастереомера THF 76, в котором заместители при C-2 и C-3 атомах углерода находятся в транс-положении. Объяснение этому факту даёт анализ возможных переходных состояний реакции (схема 29).

Структура переходного состояния А является наиболее выгодной в связи с отсутствием 1,3-ал-

лильного взаимодействия метильных групп, а также благодаря электронному влиянию метильной группы при C3 углеродном атоме, которая вследствие своей оптимальной ориентации имеет возможность проявить гиперконъюгационное влияние на стабилизацию положительного заряда, возникающего на атоме углерода двойной связи при образовании йодоний-катиона или π-комплекса [53].

Как уже отмечалось, существенное влияние на стереоконтроль в реакциях ЭГЦ оказывают заместители, находящиеся в аллильном положении молекул, подвергающихся циклизации, которые размещены вне фрагмента углеродной цепи. Так, исследование меркуроциклизации Z-γ-гидроксиалкенов 77a-g, в зависимости от объёма заместителей у атома кислорода в аллильном положении, показало высокий уровень стереоселективности при образовании производных THF 78a-g и 79a-g (схема 30) [54-55].

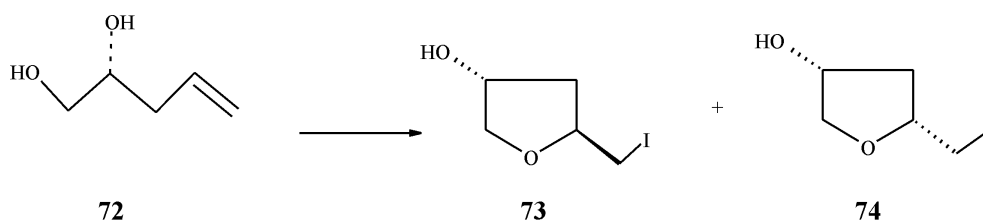


Схема 28

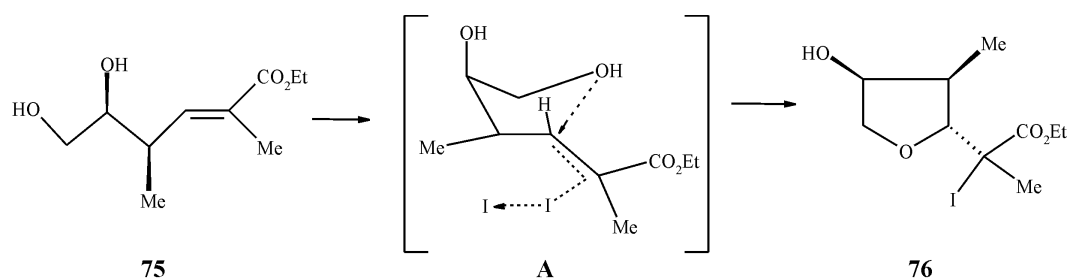
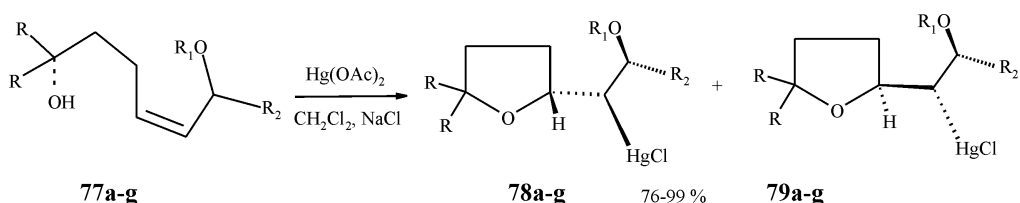
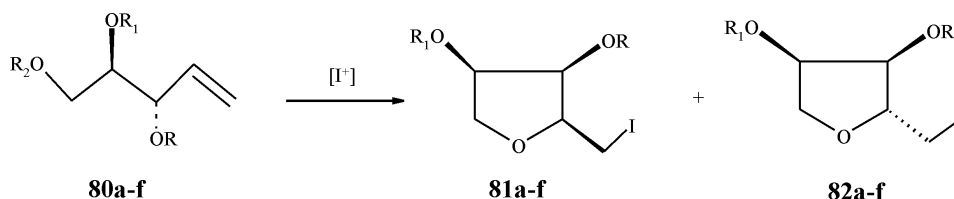


Схема 29



a R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me (*син/анти* 2,5:1); b R = H, R<sub>1</sub> = TBDPS, R<sub>2</sub> = Me (*син/анти* 7:1);  
 c R = H, R<sub>1</sub> = TBDPS, R<sub>2</sub> = *n*-Pr (*син/анти* 7:1); d R = H, R<sub>1</sub> = TBDPS, R<sub>2</sub> = Ph (*син/анти* 6:1);  
 e R = H, R<sub>1</sub> = TBDMS, R<sub>2</sub> = Me (*син/анти* 6:1); f R = H, R<sub>1</sub> = BOM, R<sub>2</sub> = Me (*син/анти* 4,5:1)  
 g R = R<sub>2</sub> = Me, R<sub>1</sub> = TDBPS, (*син/анти* 3:1),  
 где TBDPS- *трет*-бутилдифенилсилил; BOM-бензилоксиметил;  
 TBDMS- *трет*-бутилдиметилсилил.

Схема 30



a R = Bn, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; b R = TBDPS, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; c R = R<sub>2</sub> = Bn, R<sub>1</sub> = H;  
 d R = Bn, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = TBDPS; e R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Bn; f R = R<sub>2</sub> = Bn, R<sub>1</sub> = TBDPS,  
 где Bn- бензил, TBDPS- *трет*-бутилдифенилсилил

Схема 31

Циклизация 77a-g при помощи ацетата ртути в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> приводит к преимущественному образованию 1,3-*син*-диастереоизомерных THF 78a-g. Найдено, что стереоселективность реакции увеличивается при замене растворителя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на MeCN. В этих условиях соотношение 78b:79b увеличивается с 7:1 в дихлорометане до 19:1 в ацетонитриле.

Одним из факторов высокой селективности при образовании производных THF, по мнению авторов, является структура переходного состояния реакции, в стабилизации которого аллильные кислородсодержащие заместители в ненасыщенных спиртах имеют решающее значение.

Стереоконтролирующий эффект отдалённых групп использован в синтезе полиэфирных макроциклических антибиотиков [56-58].

#### Контроль селективности в реакциях ЭГЦ 4-пентен-1,2,3-триолов и 5-гексен-1,2,3,4-тетраолов

Йодоциклизация замещенных 4-пентен-1,2,3-триолов протекает как экзо-процесс и для 80a-f приводит к образованию производных THF 81a-f и 82a-f с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью (схема 31) [10, 59-61]. В реакции йодоциклизации принимают участие как первичные спирты 80a,b, так и их бензильные и трет-бутилфенилсилильные эфиры 80c-f. Как следует из табл. 3, более высокие значения по соотношению *цис/транс* изомеров достигаются при использовании в качестве электрофила йода и проведении реакции в условиях кинетического контроля (см. графы 1 и 6).

Таблица 3

#### Йодоциклизация триолов 81a-d

№ п/п	Триол	Электрофил	Условия реакции	Соотношение 81/82, %	Выход, %
1	80c	I <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> , MeCN, 0°C, 40 мин	77:23	86
2	80c <sup>1)</sup>	I(Col) <sub>2</sub> <sup>+</sup> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20°C, 3 ч	43:57	57
3	80c	NIS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78- +20°C, 8 сут.	80:20	64
4	80c	NIS	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 20°C, 21 сут.	71:29 <sup>2)</sup>	62
5	80d	I <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> , MeCN, 0°C, 18 ч	73:27 <sup>3)</sup>	65
6	80a	I <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> , MeCN, 0°C, 45 мин	86:14	91
7	80a	I <sub>2</sub>	MeCN, 0°C, 3 ч	63:37	38
8	80b	I <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, 0°C, 2 ч	60:40	46

Примечания:

1) Col - коллидин;

2) дополнительно образуются 81e и 82e (73:27, выход - 36%);

3) дополнительно образуются 81f и 82f (23:77, выход - 21%);

Таблица 4

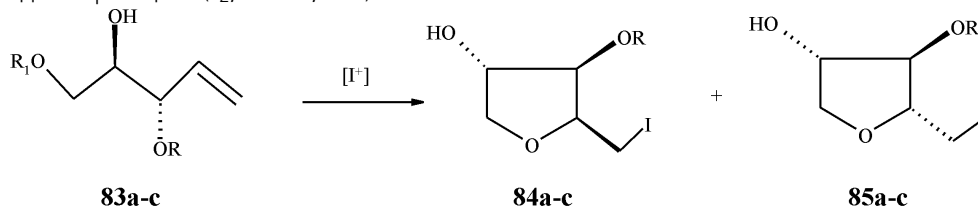
Йодоциклизация триолов 83а-с

№ п/п	Триол	Продолжительность реакции, мин	Соотношение 84/85, %	Выход, %
1	83с <sup>1)</sup>	30	92:8	81
2	83а <sup>1)</sup>	30	91:9	95
3	83а <sup>2)</sup>	120	85:15	61
4	83b <sup>1)</sup>	20	84:16	99

Примечания:

<sup>1)</sup>Условия проведения реакции: (I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, MeCN, 0°C);

<sup>2)</sup>Условия проведения реакции: (I<sub>2</sub>, MeCN, 0°C).



a R = Bn, R<sub>1</sub> = H; b R = TBDPS, R<sub>1</sub> = H; c R = R<sub>1</sub> = Bn,  
где Bn – бензил, TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил

Схема 32

Преимущественное образование *цис*-2,3-замещенных THF 81а-f связано с влиянием алкоксильных групп (OR) в аллильном положении ненасыщенных спиртов 80а-f. Введение объёмистой трет-бутилдифенилсилильной группы в аллильное положение спиртов незначительно снижает выход *цис*-изомеров (табл. 3, графа 8), однако не приводит к обращению соотношения диастереомеров.

Диастереомерные спирты 83а-с при йодировании дают изомерные THF 84а-с и 85а-с с высокой 2,3-*цис*-селективностью и хорошими выходами (см. табл. 4, п. 1, 2, 4) (схема 32).

При проведении реакции в отсутствие основания (термодинамический контроль) селективность реакции и выходы продуктов 84 и 85 снижаются (табл. 4, п. 3) и одновременно увеличивается продолжительность реакции. Введение объёмистой трет-бутилдифенилсилильной группы в аллильное положение 83b незначительно увеличивает содержание *транс*-изомера 85b (табл. 4, п. 4) в

смеси, но не инвертирует соотношение стереоизомеров [59, 60].

Селеноциклизация триола 80а N-фенилселенофтальмидом (N-PSP) в присутствии камфорсульфокислоты приводит к образованию изомерных THF 86 и 87 с практически количественным выходом и соотношением изомеров 30:70 (схема 33) [10].

Стереоселективность реакции увеличивается при использовании для проведения циклизации фенилселенотрифлата (PST) в присутствии изопропилэтиламина (соотношение 86/87 как 10:90).

В отличие от 80а, триолы 80с,d реагируют с N-PSP и PST с образованием продуктов 5-эндоциклизации 88а,b и 89а,b с низкой стереоселективностью (схема 34).

Спирты 83b,c в результате реакции в аналогичных условиях превращаются также в продукты 5-эндоциклизации с умеренными выходами и низкой стереоселективностью [10].

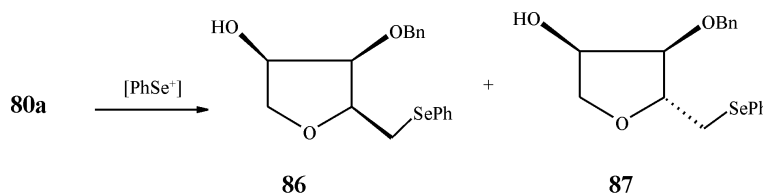
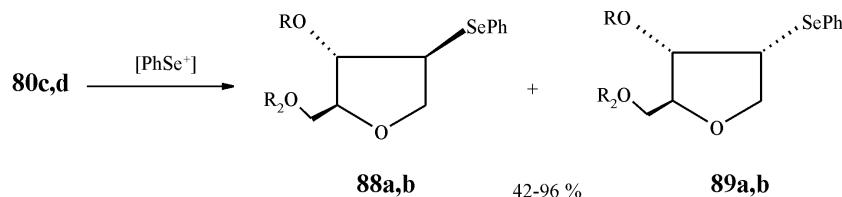
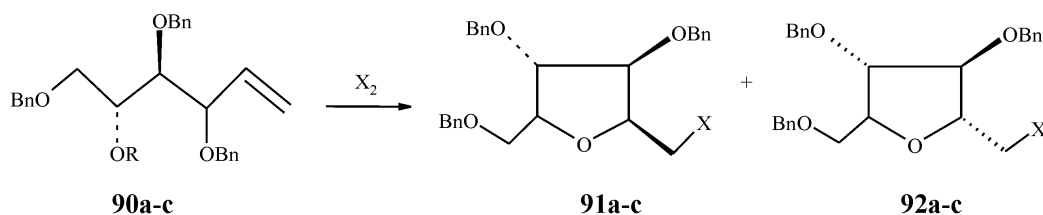


Схема 33



a R = R<sub>2</sub> = Bn (**88a/89a** = 50:50); b R = Bn, R<sub>2</sub> = TBDPS (**88b/89b** = 56:44),  
где TBDPS – трет-бутилдифенилсилил.

Схема 34



- a R = H, X<sub>2</sub> = NBS (цис/транс = 89:11), 90%; Br<sub>2</sub> (цис/транс = 88:12), 50%; NIS (цис/транс=89:11), 90%;  
 Hg(OAc)<sub>2</sub> (цис/транс = 86:14), 82%; Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (цис/транс=93:7), 84%;  
 PhSeCl (цис/транс = 35:65), 70%; N-фенилселенофталимидил (цис/транс=69:31), 90%;  
 Hg(OSOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (цис/транс = 54:46), 90%; PhSeCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (цис/транс=47:53), 80%;  
 PhSeCl, триэтиламин (цис/транс=55:45), 40%; PhHgOCOCF<sub>3</sub> (цис/транс = 92:8), 55%;  
 b R = Bn, X<sub>2</sub> = NBS, DMSO/H<sub>2</sub>O (цис/транс = 87:13), 74%; Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub> (цис/транс = 90:10), 60%;  
 c R = 2,6-дихлоробензил, X<sub>2</sub> = Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (цис/транс = 96:4), 90%; Br<sub>2</sub>, MeCN (цис/транс = 93:7), 90%

Схема 35

Таким образом, йодосодержащие электрофильные реагенты всегда приводят к образованию продуктов 5-экзо-циклизации независимо от природы заместителей в углеродной цепи субстратов. В зависимости от наличия заместителей при первичной спиртовой группе селеносодержащие электрофилы дают продукты 5-экзо или 5-эндо-циклизации. Если атом водорода в первичной гидроксильной группе в триолах замещен на алкильные или силильные остатки, йодо- и селеноциклизация направляются по 5-экзо или 5-эндо пути.

Бензиловые эфиры тетраолов 90а-с при действии на них различной природы электрофилов превращаются в смесь цис-2,3-91а-с и транс-2,3-92а-с ТНФ с преимущественным образованием цис-изомеров (схема 35). Низкая стереоселективность образования цис-91а-с наблюдается при использовании селеносодержащих реагентов.

Замена О-бензильной группы в аллильном положении спиртов на метильную, как это имеет место в гексентриоле 93а,б, приводит к потере стереоселективности при образовании производных ТНФ 94а,б и 95а,б в результате их взаимодействия с NBS и Hg(CO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (схема 36) [28, 29].

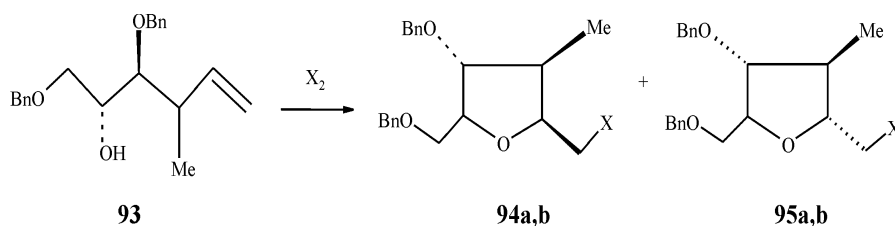
Высокая цис-2,3-селективность образования производных 91а-с объясняется направляющим действием окисбензильной группы, находящейся в аллильном положении соответствующих ненасыщенных спиртов. Присоединение электрофила к двойной связи происходит в положении син- по отношению к аллильному заместителю.

Введение объёмистого заместителя (2,6-дихлоробензильного) к атому кислорода, на который замыкается кольцо 90с, снижает возможность для эквilibрирования групп в переходном состоянии при образовании производных тетрагидрофурана, что согласно Барллетту [16, 17], приводит к преимущественному образованию цис-2,5-замещенного ТНФ 91с.

Высокая 1,2-цис-селективность образования производных α-D-глюкопиранозы 97а наблюдается в реакции меркуроциклизации гептенолов 96а (схема 37) [62, 63].

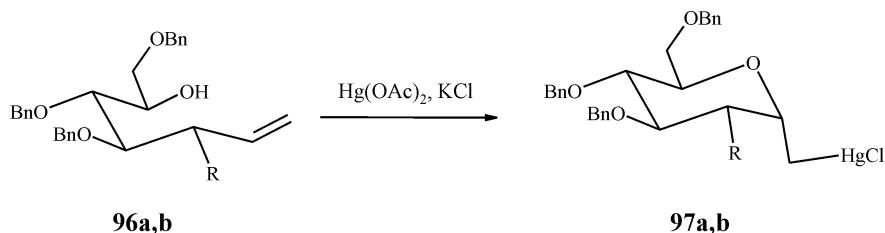
Аминобензильная группа в аллильном положении 96б оказывает, аналогично как и О-Вп группа, 1,2-цис-ориентирующее действие при образовании продуктов циклизации 97б [64].

Направляющее действие О-Вп группы при С<sub>2</sub> атоме 1-(2',3',4',6'-тетра-О-бензил-α-D-глюкопира-



- a X=Br (цис/транс = 33:67), 93 %; b X=HgBr (цис/транс = 53:47), 75 %; X<sub>2</sub> = Br<sub>2</sub>, HgBr<sub>2</sub>

Схема 36



- a R = OBn, 98 %; b R = NHBn, 77 %

Схема 37

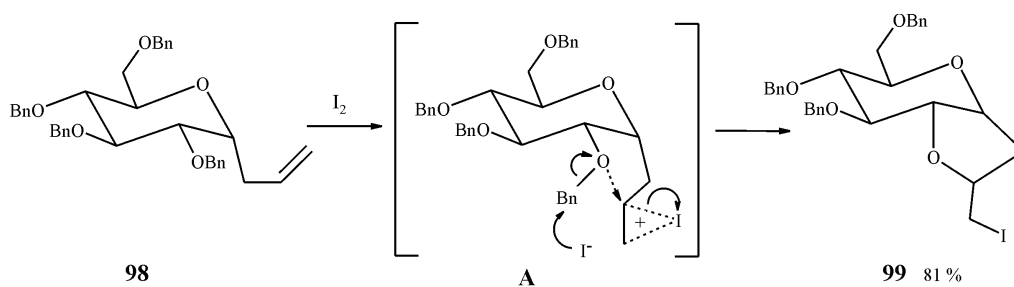


Схема 38

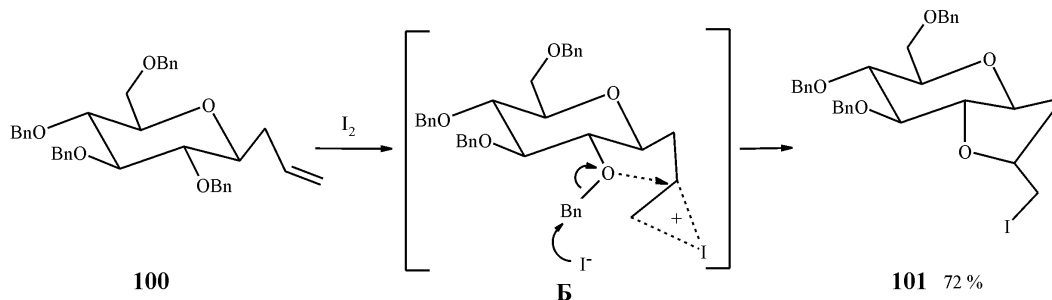


Схема 39

нозил)-2-пропена 98 (схема 38) и его β-аномера 100 (схема 39) обнаружено в реакции их йодоциклизации, которая приводит к образованию циклических йодэфиров 99 и 101 [65].

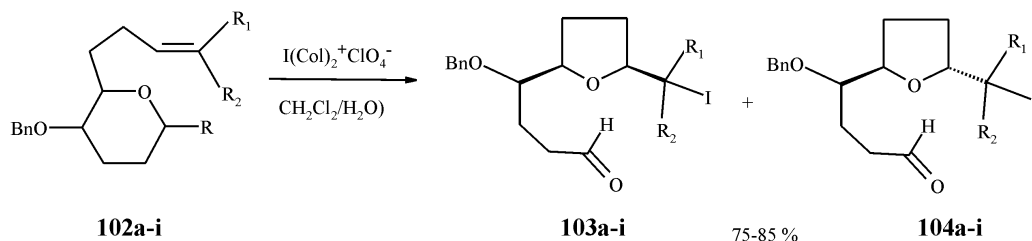
Стереоселективное образование этих продуктов объясняется участием атома кислорода O-Bn группы в стабилизации йодоний-катионов А и Б с последующим отщеплением бензильной группы в процессе реакции. Реакции ЭГЦ успешно использованы в стереоспецифических синтезах α- и β-сочленённых дисахаридов — аналогов нейраминной кислоты [66, 67].

Йодирование C<sub>6</sub>-алкенилзамещенных пиранозидов 102a-i приводит к образованию цис- и транс-2,5-ТНФ 103a-i и 104a-i (схема 40) [68]. Электронная природа заместителя R в агликоне (R=OEt или OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) не влияет на стереоселективность образования ТНФ 103a,b и 104a,b (цис/транс = 1,5:1). Решающее влияние на соотношение образующихся изомеров ТНФ оказывает объём агликона. Наличие в молекулах 102e,g,i объёмистой тритильной группы делает реакцию циклизации цис-сте-

реоспецифической или высоко цис-стереоселективной. Стереопределяющий эффект тритильной группы использован и в синтезе соединений, содержащих бис-ТНФ ядра, которые являются строительными блоками для синтеза полиэфирных антибиотиков [69].

Стереоселективность реакции увеличивается при переходе от Z-изомеров (например, 102g, цис/транс = 8:1) к E-изомерам (например, 102h, цис/транс = 20:1). Этот результат, по мнению авторов [68], можно объяснить образованием раннего переходного состояния реакции, аналогично галогеноциклизации 5-алкоксиалкенов [36, 42]. Следует отметить, что как α-, так и β-аномеры (например, 102g, 102h) показывают высокую цис-2,5-стереоселективность.

Стереоселективность йодоциклизации C<sub>6</sub>-аллилированных пиранозидов 102d,e увеличивается при введении в аллильное положение O-Bn группы [70]. В этих случаях соединения 102d,e с R конфигурацией заместителя у аллильного атома углерода дают исключительно цис-2,5-замещен-



где Col- коллидин;

- a R = α-OEt, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 1,5:1; b R = α-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 1,5:1;  
 c R = OMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 1:1; d R = α-OBu-t, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 3,5:1;  
 e R = α/β-OTr, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; только цис; f R = -OBu-t, R<sub>1</sub> = Pr, R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 1:1,5;  
 g R = α/β-OTr, R<sub>1</sub> = Pr, R<sub>2</sub> = H; цис/транс = 8:1; h R = α-OBu-t, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Pr, цис/транс = 3,5:1;  
 i R = α/β-OTr, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Pr, цис/транс = 20:1

Схема 40

Таблица 5

Галогеноциклизация 109a в присутствии спиртов <sup>1)</sup>

№ п/п	Электрофил (E <sup>+</sup> )	R	X	Соотношение (d:e/f:g)	Выход, %
1	NBS	Me	Br	74:8/18:0	95
2	I(Col) <sub>2</sub> <sup>+</sup> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Me	I	85:3/12:0	86
3	I(Col) <sub>2</sub> <sup>+</sup> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Bn	I	90/10 <sup>2)</sup>	74
4	I(Col) <sub>2</sub> <sup>+</sup> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	I	86:2/11:1	90

Примечание:

<sup>1)</sup> Col - коллидин;<sup>2)</sup> приведено соотношение (d+e)/(f+g).

ные THF с выходом 83%, а с S конфигурацией — смесь цис/транс изомеров для 3-оксibenзилпроизводного 103d, 104d с соотношением 40:60 (выход — 89%) и для 103e, 104e — 60:40 (выход — 83%).

В отличие от C<sub>6</sub>-аллилированных пиранозных соединений 102a-e йодоциклизация ациклических оксibenзилзамещенных тетраолов 105 и 107 протекает менее стереоселективно с образованием смеси цис/транс-изомерных THF (65:35 для 106 и 20:80 для 108, схема 41).

Такое отличие в уровнях стереоселективности йодоциклизации 102a-e и ациклических соединений 105, 107 позволило авторам высказать мнение, что соотношение образующихся производных THF контролируется не только цис-направ-

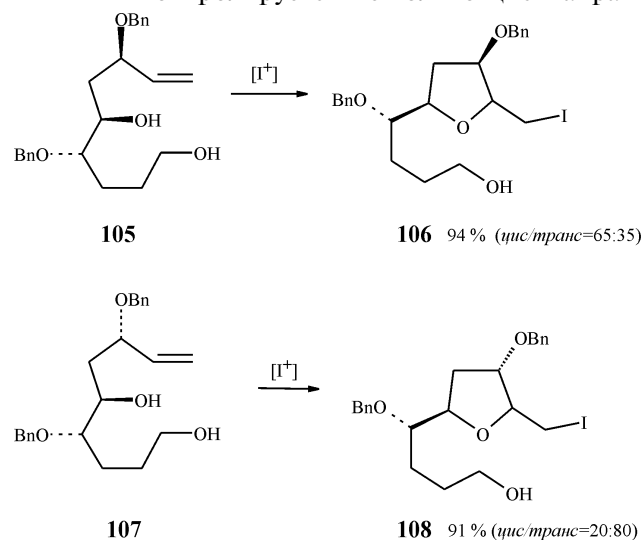
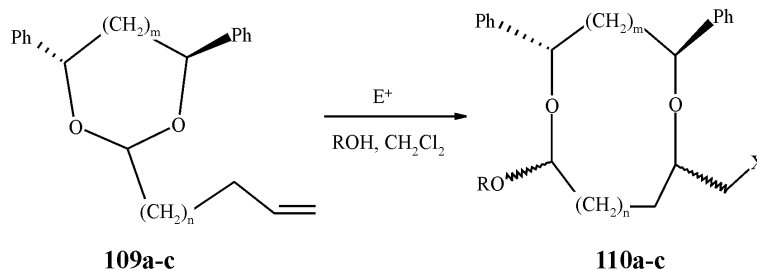


Схема 41



a m = 0, n = 1; b m = 0, n = 2; c m = 1, n = 2,

E<sup>+</sup> = NBS, I(Col)<sub>2</sub><sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Col - коллидин; R = Me, Bn, Me-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; X = Br, I;

Схема 42

ляющим эффектом O-Bn группы в аллильном положении, но зависит также от стабильности THF-оксониевого катиона, образующегося в переходном состоянии реакции [70].

Стереоселективно протекает галогеноциклизация ненасыщенных ацеталей 109a-c (схема 42).

Из схемы и табл. 5 следует, что при галогенировании 109a из четырёх возможных стереоизомеров 110d-g образуется преимущественно первый изомер 110d, что по мнению авторов связано с более выгодным образованием бициклического оксониевого интермедиата А по сравнению с интермедиатом Б [71].

При действии йода в качестве электрофила образуется продукт присоединения йода по двойной связи. Образование продуктов смешанного присоединения йода и алкоксианиона наблюдается в реакции йодоциклизации 109b йодоколлидинперхлоратом. Из табл. 5 видно, что I(Col)<sub>2</sub><sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> обеспечивает более высокую стереоселективность образования циклических 8-звенных ацеталей 110a по сравнению с NBS.

В случае йодоциклизации 109c реакция протекает через относительно стабильное переходное бициклическое состояние В и приводит к образованию смеси стереоизомеров десятизвенных ацеталей с преимущественным образованием 110с.

В зависимости от условий проведения реакции и природы электрофила выходы варьируют от 72 до 80% (схема 44) [71].

Недавно показана возможность участия атома кислорода изоксазолинового цикла ненасыщенных изоксазолинов в реакции йодоциклизации, которая приводит к стереоселективному образо-

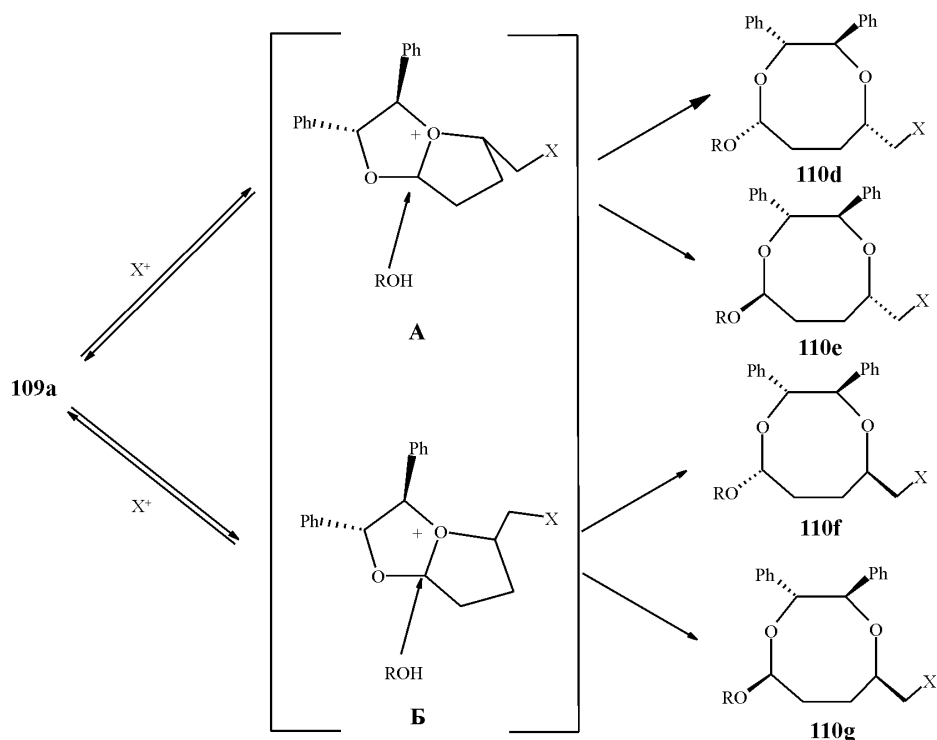


Схема 43

ванию 2-цианометил-3-гидрокси-5-йодометилтетрагидрофуранов [72].

**Электрофильные хиральные реагенты в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов**

Разработка эффективных путей превращения ахиральных исходных соединений в хиральные, энантиоочищенные продукты остаётся важной проблемой органического синтеза. На сегодня известны два основных подхода к асимметрическому синтезу.

В субстрат-контролируемом асимметрическом синтезе ахиральные соединения превращаются в хиральные и энантиоочищенные путём присоединения хирального вспомогательного фрагмента, что позволяет исключить стадию диастереоселективного превращения. В дальнейшем дополнительный хиральный фрагмент может быть элиминирован.

В реагент-контролируемом асимметрическом синтезе хиральный энантиоочищенный реагент селективно способствует превращению ахиральной мо-

лекулы субстрата в хиральный, энантиообогащенный продукт.

В реагент-контролируемых реакциях ЭГЦ чаще всего используются хиральные селеносодержащие реагенты, в молекулах которых имеются, например, фрагменты бинафталина, орто-замещенных бензолов, ферроцена, производных камфоры. Реакции этого типа рассмотрены в обзорах [8, 73] и работах [74-76].

Энантиоселективное образование продуктов селеногетероциклизации объясняется взаимодействием атомов селена с гетероатомами (O, N, S) в хиральном электрофильном реагенте, а в результате сближения асимметрического атома в реагенте и реакционного центра в переходном состоянии реакции возникает асимметрическая индукция [8], приводящая к стереоконтролю продуктов реакции.

Проявления асимметрической индукции можно ожидать и в реакциях галогеноциклизации ненасыщенных соединений при использовании в качестве электрофилов комплексов галогенов с

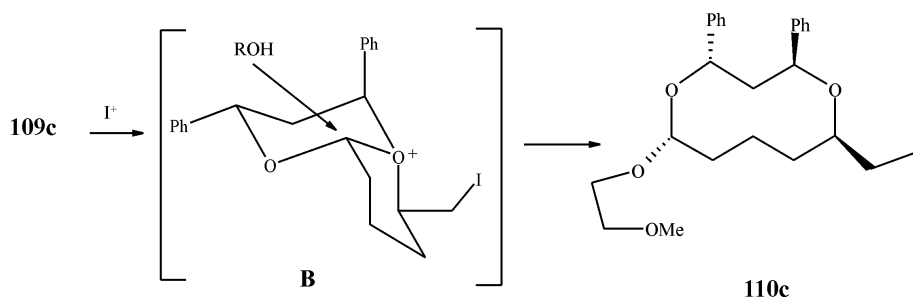
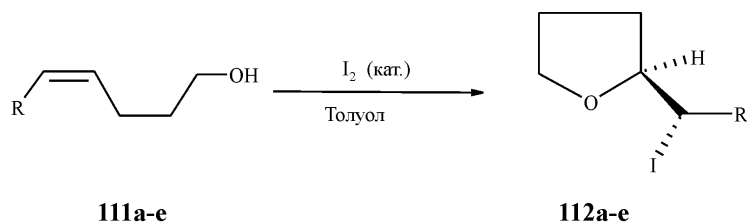
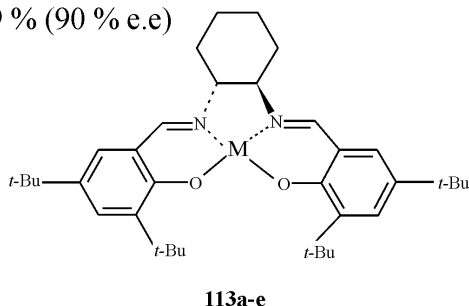


Схема 44





- a R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph, 94 % (86 % e.e); b R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Ph, 94 % (84 % e.e);  
 c R = Pr, 85 % (85 % e.e); d R = *i*-Pr, 83 % (73 % e.e);  
 e R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-Tr, 89 % (90 % e.e)



- a M = Co(II); b M = FeCl; c M = MnCl; d M = CrCl, e M = TiCl<sub>2</sub>

Схема 45

оптически активными и пространственно затруднёнными аминами [14, 77-82]. В реакциях с такого рода электрофильными реагентами (из галогенов и хиральных аминов) можно добиться высоких уровней стереоселективности. Например, стереоселективно протекает реагент-контролируемая лактонизация ненасыщенных кислот комплексом I<sup>+</sup> с О-ацил- и О-арил-дигидрохинолином [83], цинхонином и его четвертичными солями [84, 85].

Циклизация 4-пентен-1-ола и 4-пентеновой кислоты с помощью бис(2-(*-*)ментилпиридин)бромонитрифта

приводит к образованию циклических продуктов с энантиомерным избытком соответственно 2,4% и 4,8% [86].

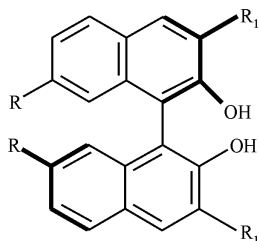
Лучшие результаты реагент-контролируемого асимметрического синтеза достигаются в случае применения каталитических количеств хиральных электрофильных реагентов.

С хорошей энантиоселективностью протекает реагент-контролируемая йодоциклизация пентенолов 111a-e при использовании каталитических количеств комплексов салена 113a-e [87].

Особенно эффективен комплекс (R,R)-салена с кобальтом (R,R)-сален-Co(II) 113a, который приводит к образованию 2-замещенных THF 112a-e с энантиомерным избытком до 90% (схема 45) [87].

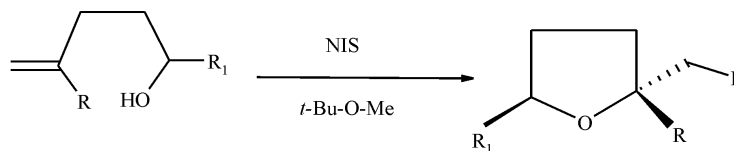
Йодоциклизация 111a NIS в трет-бутиловом эфире и в присутствии хирального комплекса (R)-бинол / Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> 114a приводит к образованию тетрагидрофурана 112a с энантиомерным избытком 65% [88, 89] (схема 46).

Введение заместителя в α-положение пентен-4-ола 115a несколько уменьшает стереоселективность образования замещенного THF 116a, а наличие заместителей в 4-ом положении спиртов 115b,c приводит к её значительному снижению (схема 47) [88].



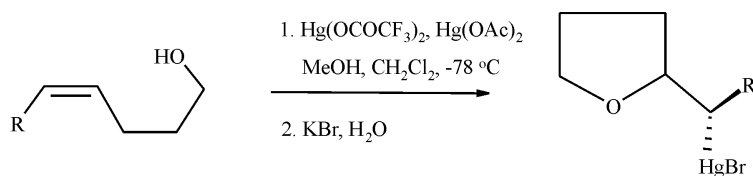
- a R = R<sub>1</sub> = H; b R = H, R<sub>1</sub> = Br;  
 c R = OMe, R<sub>1</sub> = H; d R = Ph, R<sub>1</sub> = H;  
 e R = Br, R<sub>1</sub> = H

Схема 46



- a R = H, R<sub>1</sub> = Ph (52 % e.e); b R = Et, R<sub>1</sub> = H (20 % e.e) c R = Ph, R<sub>1</sub> = H (34 % e.e)

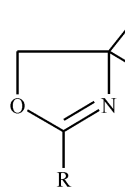
Схема 47



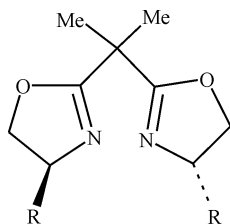
117a-g

118a-g

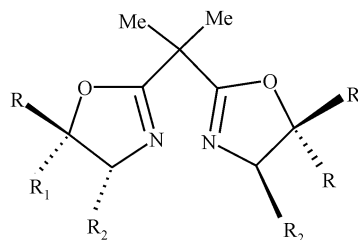
a R = Me, 72 % (82 % e.e); b R = Et, 83 % (87 % e.e); c R = Pr, 68 % (90 % e.e);  
d R = *i*-Pr, 70 % (73 % e.e); e R = All, 80 % (84 % e.e) f R =  $-(\text{CH}_2)\text{-Ph}$ , 93 % (94 % e.e);  
g R =  $-(\text{CH}_2)\text{-TBDPS}$  87 % (95 % e.e), где TBDPS - *трет*-бутилдифенилсиллил;



119



120

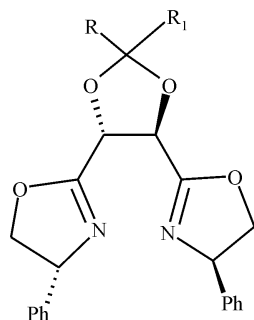


121a-d

119, R = Me, Ph, *t*-Bu,  
2,4,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>,  
4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

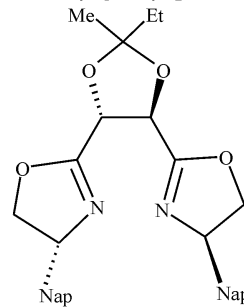
120, R = Me, *i*-Pr, *t*-Bu,  
2MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

121, a R, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ph;  
b R, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Ph;  
c R, R<sub>2</sub> = Ph, R<sub>1</sub> = H;  
d R, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-TsOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



122a-c

122, a R = R<sub>1</sub> = Me; b R = Me, R<sub>1</sub> = Et;  
c R = R<sub>1</sub> = Bu



123

123, Nap =  $\beta$ -нафтил

Схема 48

Хорошо изучена меркуроциклизация  $\gamma$ -гидрокси-Z-пентенолов 117a-g комплексами  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  с оксазолином 119 и бис-оксазолином 119-123 (схема 48) [90, 91].

Энантиоселективность образования производных THF 118a-g при использовании комплексов бисоксазолинов 120-122 не очень высокая, максимум 65% e.e. при меркурировании комплексом 121a. Более высокий уровень энантиоселективности (до 82% e.e.) получен при использовании комплекса 122b в меркуроциклизации спирта 117f.

Однако самая высокая энантиоселективность в реакции меркуроциклизации пентенолов 117a-g достигнута авторами при использовании каталитических количеств комплекса 4-(2-нафтил)-бисоксазолидина-Hg(II) 123 [91]. В этом случае энантиоселективность образования 2-монозамещенных THF 118a-g достигает 95% e.e.

Из изложенного выше следует, что стереохимический результат реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации зависит от влияния многих факторов, преимущественное значение которых иногда определить достаточно сложно. Все же, исходя из анализа представленных данных, можно считать установленным, что преобладающим фактором, определяющим регио- и стереохимию циклообразования в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов, является их структура, а именно электронное и стерическое влияние заместителей, их расположение в углеродной цепочке относительно реакционного центра. Этот фактор находит своё отражение в конформационном состоянии субстратов, т.е. их конформационных заселённостях. Соотношение регио- и стереоизомеров определяется как заселённостью активных конформаций субстратов, так и скоростями их превращений.

**Выводы**

1. Региоселективность реакции ЭГЦ 4-пентенолов прежде всего определяется природой и положением заместителей в углеродной цепи ненасыщенных спиртов. Наличие терминальных алкильных заместителей у кратной связи способствует протеканию реакции по эндо-пути.

2. К основным факторам, контролирующим стереоселективность реакций ЭГЦ 4-пентенолов, следует отнести следующие:

а) механизм реакции циклообразования, предусматривающий транс-схему присоединения электрофильного реагента и спиртового гидроксила к двойной углерод-углеродной связи при образовании гетероциклов;

б) наличие групп OR (R = H, Alk, силил) и NHR (R = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> и др.) в аллильном положении углеродной цепи 4-пентенолов;

в) наличие заместителей в аллильном положении ненасыщенных спиртов, которые находятся вне фрагмента углеродной цепи, подвергающейся циклизации;

г) наличие легкоуходящих групп у атома кислорода алкоксила (кинетический и термодинамический контроль);

д) ион-парное состояние реагентов, полярность реакционной среды, структура переходного состояния и, в целом, особенности механизма реакций циклообразования;

е) использование для проведения реакций ЭГЦ хиральных электрофильных реагентов.

**Литература**

1. Станинец В.И., Шилов Е.А. // Усп. хим. — 1971. — Т. 40, №3. — С. 491-512.
2. Ламт А. // ХГС. — 1975. — №3. — С. 7-24.
3. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // ХГС. — 1982. — №11. — С. 1443-1463.
4. Бартлетт П. Стереоконтроль в реакциях циклизации. Современные направления в органическом синтезе. — М.: Мир, 1986. — С. 256-268.
5. Cardillo G., Orena M. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46, №10. — P. 3321-3408.
6. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефилов Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — К.: Наукова думка, 1990. — 155 с.
7. Harmange C.J., Figadere B. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1993. — Vol. 4, №8. — P. 1711-1754.
8. Petragnani N., Stefani H.A., Valduga C.J. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57, №8. — P. 1411-1448.
9. Baldwin E.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1976. — №38. — P. 734-736.
10. Bravo F., Castillon S. // Eur. J. Org. Chem. — 2001. — №3. — P. 507-516.
11. Barks J.M., Knight D.W., Seamam C.J., Weingarten G.G. // Tetrahedron Lett. — 1994. — Vol. 35, №39. — P. 7259-7262.
12. Berthe B., Outurquin F., Paulmier C.H. // Tetrahedron Lett. — 1997. — Vol. 38, №8. — P. 1393-1396.
13. Galatsis P., Millan S.D., Nechala P., Ferguson G. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59, №22. — P. 6643-6651.
14. Evans R.D., Magee J.W., Schauble J.H. // Synthesis. — 1988. — №11. — P. 862-868.
15. Galatsis P., Parks D.J. // Tetrahedron Lett. — 1994. — Vol. 35, №36. — P. 6611-6614.
16. Bartlett P.A., Myerson J. // J. Am. Chem. Soc. — 1978. — Vol. 100, №12. — P. 3950-3952.
17. Rychnovsky S.D., Bartlett P.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1981. — Vol. 103, №13. — P. 3963-3964.
18. Kim S.W., Choi M.S., Park G. et al. // Bull. Korean Chem. Soc. — 2001. — Vol. 22, №6. — P. 626-628.
19. Marek J., Lefrancois J-M., Normant J-F. // Tetrahedron Lett. — 1992. — Vol. 33, №13. — P. 1747-1748.
20. Macritchie J.A., Pekman T.M., Silcock A., Willis C.L. // Tetrahedron Lett. — 1998. — Vol. 39, №40. — P. 7415-7418.
21. Tamaru Y., Kawamura S., Uoshida Z. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №24. — P. 2885-2888.
22. Tamaru Y., Hojo M., Kawamura S. et al. // J. Org. Chem. — 1987. — Vol. 52, №18. — P. 4062-4072.
23. Freeman F., Robarge K.D. // Carbohydrate Res. — 1985. — Vol. 137. — P. 89-92.
25. Nicotra F., Panza L., Ronchetti F., Toma L. // Tetrahedron Lett. — 1984. — Vol. 25, №51. — P. 5937-5938.
26. Inoue H., Murata S. // Heterocycles. — 1997. — Vol. 45, №2. — P. 847-851.
27. Lancelin J.M., Pouguy J.R., Sinay P. // Carbohydrate Res. — 1985. — Vol. 136. — P. 369-372.
28. Nicotra F., Perego R., Ronchetti F. et al. // Gazz. chim. Ital. — 1984. — Vol. 114, №4. — P. 193-196.
29. Reitz A.B., Nortey S.O., Maryanoff B.E. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №33. — P. 3915-3918.
30. Reitz A.B., Nortey S.O., Maryanoff B.E. et al. // J. Org. Chem. — 1987. — Vol. 52, №19. — P. 4191-4202.
31. Chamberlin A.R., Mulholland R. L., Kahn J.S.D., Hehre W.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1987. — Vol. 109, №3. — P. 672-677.
32. Kane P.D., Mann J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. — 1984. — №4. — P. 657-660.
33. Freeman F., Robarge K.D. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №16. — P. 1943-1946.
34. Paquet F., Sinay P. // Tetrahedron Lett. — 1984. — Vol. 25, №29. — P. 3071-3074.
35. Williams D.R., White F.H. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №21. — P. 2529-2532.
36. Martin D.D., Marcos J.S., Basabe P. et al. // Synthesis. — 2001. — №7. — P. 1013-1022.
37. Labelle M., Guindon Y. // J. Am. Chem. Soc. — 1989. — Vol. 111, №6. — P. 2204-2210.
38. Guindon Y., Soucy F., Yoakim Ch. et al. // J. Org. Chem. — 2001. — Vol. 66, №26. — P. 8992-8996.
39. Drewes S.E., Njamela O.L., Roos G.H. // Chem. Ber. — 1990. — Bd. 123, №12. — P. 2455-2456.

40. Tamaru Y., Harayama H., Bando T. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1993. — №21. — P. 1601-1602.
41. Tamaru Y., Harayama H., Bando T. et al. // *Liebigs Ann.* — 1996. — №2. — P. 223-234.
42. Mima K., Sato K., Ishihara T. et al. // *J. Fluorine Chem.* — 2002. — Vol. 115, №1. — P. 55-65.
43. Labelle M., Morton H.E., Guindon Y., Springer J.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №14. — P. 4533-4540.
44. Bravo P., Ganazzoli F., Resnati G. et al. // *Gazz. chim. Ital.* — 1988. — Vol. 118, №5. — P. 457-461.
45. Bravo P., Resnati G., Viani F., Arnone A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1989. — №4. — P. 839-840.
46. Arnone A., Bravo P., Resnati G., Viani F. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1991. — №5. — P. 1315-1322.
47. Bravo P., Frigerio M., Resnati G. et al. // *Gazz. chim. Ital.* — 1990. — Vol. 120, №4. — P. 275-276.
48. Andrey O., Landais Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №52. — P. 8435-8438.
49. Andrey O., Glanzmann C., Landais Y., Parra-Rapado L. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №8. — P. 2835-2854.
50. Gruttadauria M., Noto R. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №18. — P. 8477-8481.
51. Gruttadauria M., Meo P., Noto R. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №49. — P. 14097-14110.
52. Gruttadauria M., Aprile C., Riela S., Noto R. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42, №11. — P. 2213-2215.
53. Diaz Y., Bravo F., Castillon S. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №17. — P. 6508-6511.
54. Guindon Y., Yoakim C., Gorys V. et al. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №5. — P. 1166-1178.
55. Garavelas A., Mavropoulos J., Perlmutter P., Westman G. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №3. — P. 463-466.
56. Bratt K., Garavelas A., Perlmutter P., Westman G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №6. — P. 2109-2117.
57. Evans D.A., Dow R.L., Shih T.L. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №13. — P. 5290-5313.
58. Evans D.A., Bender S.L., Morris J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №19. — P. 7001-7031.
59. Evans D.A., Kaldor S.W., Jones T.K. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №19. — P. 7001-7031.
60. Murata S., Suzuki T. // *Tetrahedron Lett.* — 1987. — Vol. 28, №38. — P. 4415-4416.
61. Bravo F., Diaz Y., Castillon S. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2001. — Vol. 12, №11. — P. 1635-1643.
62. Jana G., Viso A., Diaz Y., Castillon S. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — №1. — P. 209-216.
63. Pougny J-R., Nassr M.A.M., Sinay P. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1981. — №8. — P. 375-376.
64. Boschetti A., Nicotra F., Panza L., Russo G. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №18. — P. 4181-4185.
65. Carcano M., Nicotra F., Panza L., Russo G. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1989. — №5. — P. 297 - 298.
66. Cipolla L., Lay L., Nicotra F. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №19. — P. 6678-6681.
67. Vlahov J.R., Vlahova P.J., Schmidt R.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №49. — P. 7503-7506.
68. Vlahov J.R., Vlahova P.J., Schmidt R.R. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1993. — Vol. 4, №3. — P. 293-296.
69. Zhang H., Wilson P., Shang W. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №5. — P. 649-652.
70. Ruan Z., Wilson P., Mootoo D.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №21. — P. 3619-3622.
71. Seepersaud M., Blumenstein M., Mootoo D.R. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №16. — P. 5711-5724.
72. Fujioka H., Kitagawa H., Nagatomi U., Kita U. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №21. — P. 7309-7315.
73. Kim H.C., Seo M.J., Kim J.K. et al. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 25, №1. — P. 133-135.
74. Wirth T. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №1. — P. 1-28.
75. Tiecco M., Testaferri L., Bagnoli L. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №17. — P. 3241-3245.
76. Back T.G., Moussa Z., Parvez M. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №2. — P. 499-509.
77. Tiecco M., Testaferri L., Santi C. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2000. — Vol. 11, №23. — P. 4645-4650.
78. Neverov A.A., Brown R.S. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №17. — P. 5977-5982.
79. Brunel U., Rousean G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №17. — P. 5793-5800.
80. Homsy F., Rousean G. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №1. — P. 81-85.
81. Homsy F., Rousean G. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №8. — P. 1495-1498.
82. Simonot B., Rousean G. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №1. — P. 4-5.
83. Haas J., Piguel S., Wirth S. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №2. — P. 297-300.
84. Grossman R.B., Trupp R.J. // *Canad. J. Chem.* — 1998. — Vol. 76. — P. 1233-1237.
85. Wang M., Gao L.X., Uye W., Mai W.P. // *Synthetic Commun.* — 2004. — Vol. 34, №6. — P. 1023-1032.
86. Wang M., Gao L.X., Mai W.P. et al. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, №8. — P. 2874-2876.
87. Cui X-L., Brown R.S. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №18. — P. 5653-5658.
88. Kang S.H., Lee S.B., Park C.M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №51. — P. 15748-15749.
89. Kang S.H., Park C.M., Lee S.B., Kim M. // *Synlett.* — 2004. — №7. — P. 1279-1281.
90. Kang S.H., Park C.M., Lee S.B. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 25, №11. — P. 1615-1616.
91. Kang S.H., Kim M., Kang S.U. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43, №45. — P. 6177-6180.
92. Kang S.H., Kim M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №16. — P. 4684-4685.

Надійшла до редакції 08.06.2006 р.