

УДК 547.722:547.811

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 3-БУТЕНОЛОВ

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: ненасыщенные спирты; производные тетрагидрофурана и тетрагидропирана; контроль хемо-, регио- и стереоселективности; хиральные центры

Рассмотрены реакции электрофильной гетероциклизации 3-бутенолов, приводящие к образованию производных оксетана и тетрагидрофурана. Проанализировано влияние природы и структуры электрофильных реагентов, условий проведения реакций и строения ненасыщенных молекул на хемо-, регио- и стереоселективность реакций.

THE STEREOSELECTIVITY OF ELECTROPHILIC CYCLIZATION OF 3-BUTENOLES

Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets

The reactions of the electrophilic cyclization of 3-butenoles that leads to the formation of oxetanes and tetrahydrofuranes derivatives have been discussed. The influence of the nature and structure of electrophile reagents, the reaction's conditions and the structure of the unsaturated molecules on the reaction's chemo-, regio- and stereoselectivity has been analyzed.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ 3-БУТЕНОЛІВ

Ю.І.Геваза, В.І.Станінець

Розглянуті реакції електрофільної гетероциклізації 3-бутенолів, які приводять до утворення похідних оксетану та тетрагідрофурану. Проаналізовано вплив природи та структури електрофільних реагентів, умов проведення реакцій, будови ненасичених молекул на хемо-, регио- та стереоселективність реакцій.

Синтетические и стереохимические аспекты реакций электрофильной гетероциклизации (ЭГЦ) 4-пентенолов хорошо изучены [1-6]. Факторы, контролирующие селективность реакции ЭГЦ 3-бутенолов, менее изучены.

Региохимия ЭГЦ 4-пентенолов и 3-бутенолов может быть в общем предсказана на основе эмпирических правил Балвина [7]. Согласно этим правилам циклизация 3-бутенолов **1** может протекать как с образованием производных оксетана (**2**), так и производных тетрагидрофурана (ТГФ) (**3**), как показано на схеме 1.

Реально ЭГЦ 3-бутенолов сопровождается образованием смеси продуктов **2** и **3**, а также продуктов ациклического присоединения электрофилов.

Селективность образования соединений **2** и **3** зависит от стерических и электронных эффектов заместителей R в исходном 3-бутеноле.

В связи с этим нельзя не отметить работу [8], в которой галогеноциклизация аллиловых и гомоаллиловых спиртов использована для получения замещённых оксиранов. Дальнейшее развитие это направление получило в работах [9-18].

Например, йодирование аллиловых спиртов **4a-d** с помощью бис(симм-коллидин)йодо(I)перхлората приводит к образованию производных оксиранов **5a-c**. Выходы **5a** и **5b** составляют соответственно 32% и 68% (схема 2). Производные

оксиранов образуются также при взаимодействии **4a** с $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ [18].

В результате реакции (*RS*)-3-бутен-2-ола **4d** с $\text{I}^+(\text{coll})_2\text{ClO}_4^-$ получена смесь *цис/транс*-изомеров **6** и **7** в соотношении 24:76 с выходом 71% [10].

Преимущественное образование *транс*-изомера **7** авторы объясняют более выгодным протеканием реакции через π -комплекс **4d**, путь (*A*) (схема 3), который после атаки его гидроксильной группой с противоположной стороны даёт *транс*-продукт **7**. Предполагают, что образование *цис*-оксирана **6** происходит через менее выгодный π -комплекс (*B*).

Транс-стереоселективность образования 2-(1-бромометил)-3-метилоксирана наблюдается и при бромоциклизации (*E*-) и (*Z*-) 3-пентен-2-олов [15].

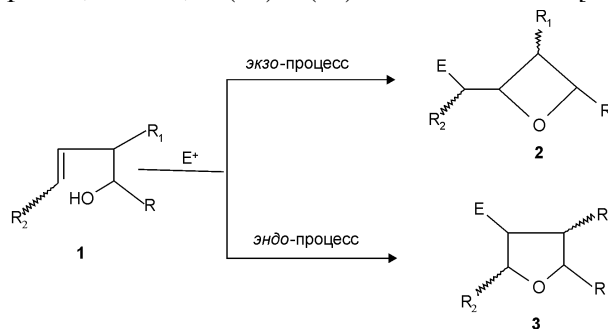


Схема 1

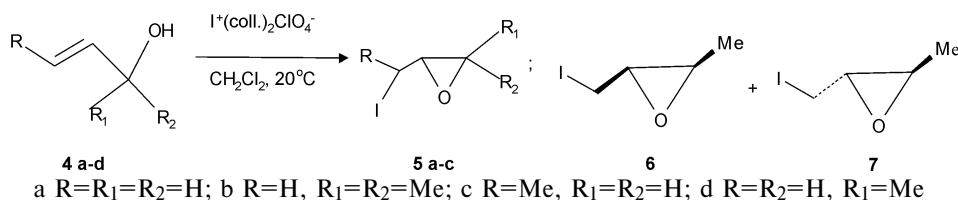


Схема 2

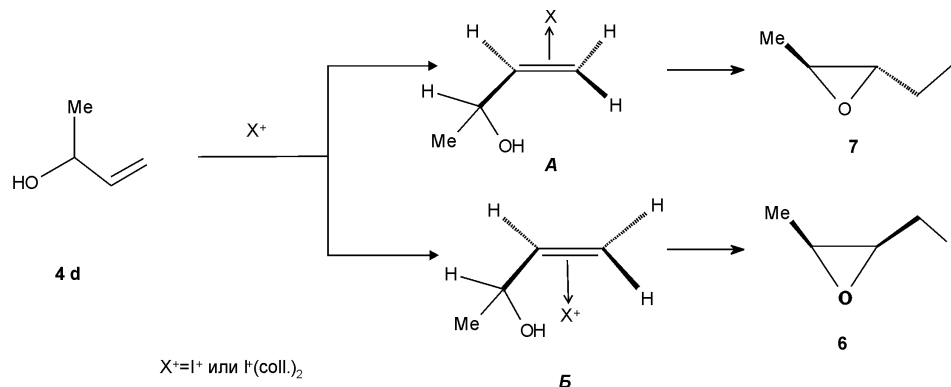


Схема 3

Региоселективность реакции ЭГЦ аллиловых спиртов меняется при введении в γ -положение к гидроксильной группе арильного или двух алкильных заместителей, один из которых — метил (схема 4). Так, при бромировании аллиловых спиртов **8a-e** бромобис(симм-коллидин)(I)гексафлуорофосфатом образуется замещённые *транс*-3-бромо-2-фенил-оксетаны **9a-e** [18].

Выходы продуктов **9a-d** составляют 20-36%, и только в случае циклизации **8e** образуется оксетан **9e** с выходом 67%, что объясняется влиянием геминальных метильных групп на конформационное состояние исходного спирта **8e**.

Интересно, что йодобис(симм-коллидин)(I)гексафлуорофосфат вообще не даёт продуктов 4-эндо-циклизации, а в результате реакции образуются продукты полимеризации.

Производные оксетана **11a-c** образуются в результате взаимодействия 3-бутенолов **10a-c** с йодобис(симм-коллидин)(I) перхлоратом [10]. Выходы оксетанов составляют 62-67% (схема 5).

Йодирование спирта **10d** приводит к образованию смеси продуктов **11d** и **12** в соотношении 1:1, а **10e** в результате *эндо*-циклизации даёт только ТГФ **13** с выходом 70%.

Циклические эфиры (от 3-х до 6-ти звеньев в цикле) с низкими выходами могут быть получены при йодировании соответствующих спиртов бис(пиридин)йодо(I)нитратом или бис(симм-коллидин)йодо(I) нитратом [9, 19, 20]. Более высокие выходы циклических продуктов при использовании в качестве электрофила $\text{I}^+(\text{coll.})_2\text{ClO}_4^-$ авторы работы [10] объясняют низкой нуклеофильностью перхлорат-аниона, что способствует протеканию реакции с

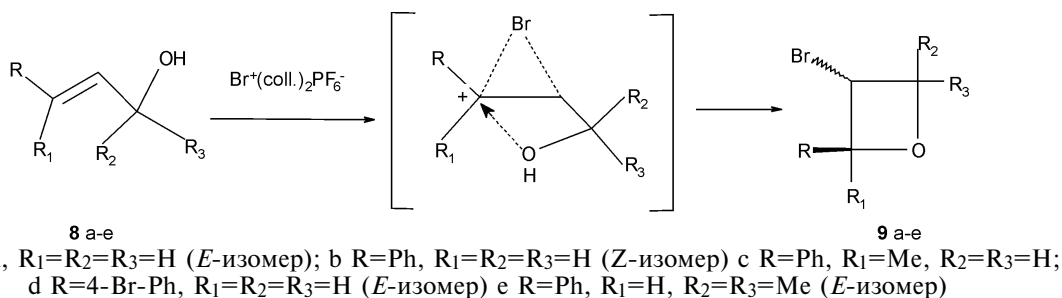


Схема 4

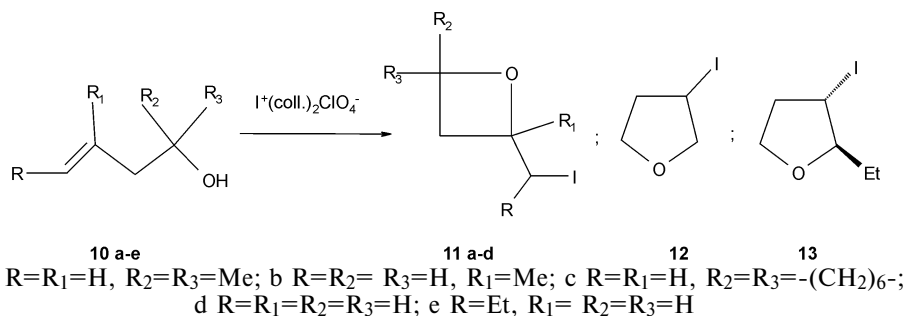


Схема 5

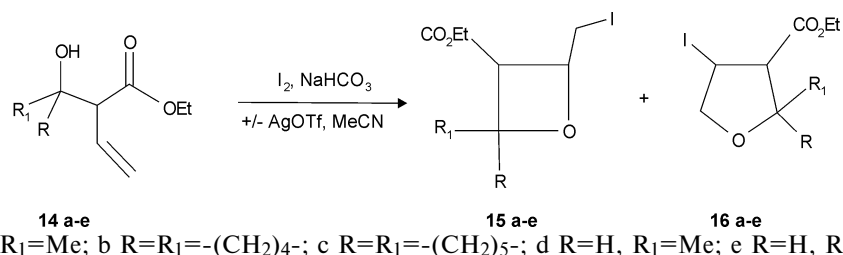


Схема 6

Таблица 1

Йодирование 3-бутенолов 14a-e

№ п/п	R, R ₁	Условия реакции	Соотношение (15:16)	Выход, %
1	Me, Me	-AgOTf	1,7:1	81
2	-"	+AgOTf	1,1:1	65
3	-(CH ₂) ₄ -	-AgOTf	1,5:1	61
4	-"	+AgOTf	1:1,5	59
5	-(CH ₂) ₅ -	-AgOTf	3,8:1	81
6	-"	+AgOTf	1,7:1	54
7	Me, H	-AgOTf	1:1,7	71
8	-"	+AgOTf	1:1,7	65
9	Ph, H	-AgOTf	-	41
10	-"	+AgOTf	-	34

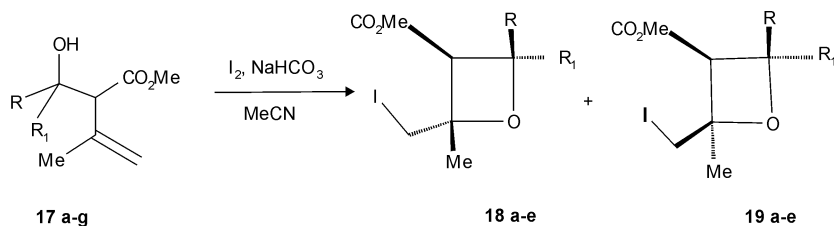
участием внутреннего нуклеофила — гидроксильной группы субстрата.

В работе [21] показано, что соотношение продуктов йодирования 3-бутенолов **14a-e**, замещенных оксетанов **15a-e** и ТГФ **16a-e** зависит от присутствия трифлата серебра в реакционной среде (схема б).

Таблица 2

Йодоциклизация алкенолов 17a-g

Алкенол	Оксетан	Выход, %
17a	18a (R=H, R ₁ =Me)	71
17b	18b/19b =1:1 (R=Me, R ₁ =H)	44
17c	18c (R=H, R ₁ =Ph)	48
17d	18d/19d =1:1 (R=Ph, R ₁ =H)	17
17e	18e (R=R ₁ =Me)	47
17f	18f (R=R ₁ =(CH ₂) ₄ -)	49
17g	18g (R=R ₁ =(CH ₂) ₅ -)	54



a *син* R=H, R₁=Me; b *анти* R=Me, R₁=H; c *син* R=H, R₁=Ph; d *анти* R=Ph, R₁=H; e R=R₁=Me; f R=R₁=(CH₂)₄-; g R=R₁=(CH₂)₅-

Схема 7

Из табл. 1 следует (см. соединения 1, 3, 5), что в отсутствие AgOTf в смеси преимущественно образуются производные оксетана **15a-d**, в то время как в его присутствии преобладают производные ТГФ **16a-d**.

Йодоциклизация спиртов **14a-e** значительно ускоряется в присутствии трифлата серебра. Йодирование без AgOTf в основном заканчивается за 24 ч, а в присутствии AgOTf — за 1-2 ч. С фенолселенилхлоридом алкенолы **14a-e** практически не вступают в реакцию.

При йодировании 3-бутенолов **14a-c** образуется только по одному диастереомеру **15a-c** и **16a-c** (см. примеры 1-3), что указывает на высокий уровень стереоконтроля в этой реакции.

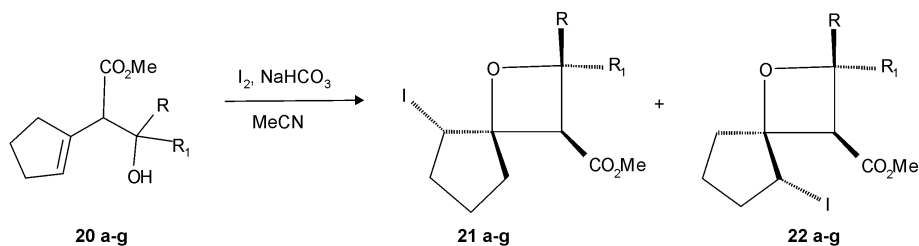
Различное соотношение продуктов **15a-d** и **16a-d**, образующихся в результате йодирования **14a-d** в присутствии или отсутствия в реакционной среде AgOTf, авторы объясняют тем, что в отсутствие AgOTf реакция протекает медленно и циклизация осуществляется при участии в её переходном состоянии более стабильного карбокатиона; это приводит преимущественно к образованию производных оксетана. В присутствии же AgOTf быстрая реакция йодоциклизации приводит в основном к термодинамически более выгодным производным ТГФ.

При наличии метильной группы у двойной связи алкенолов **17a-g** в результате их йодоциклизации наблюдается региоселективное образование только производных оксетана **18a-g** и **19a-g** [22] (схема 7).

Из табл. 2 следует, что производные оксетана образуются с высокой стереоселективностью.

Стереоселективное образование производных оксетана **21a-g** и **22a-g** наблюдается также при йодировании алкенолов **20a-g** (табл. 3) [22].

Стереоселективность йодоциклизации алкенолов **20a-g** авторы [22] объясняют протеканием реакции преимущественно через переходное со-



a *син* R=H, R₁=Me; b *анти* R=Me, R₁=H; c *син* R=H, R₁=Ph; d *анти* R=Ph, R₁=H ; e R=R₁=Me;
f R=R₁=(CH₂)₄-; g R=R₁=(CH₂)₅-

Схема 8

Таблица 3

Йодоциклизация алкенолов 20a-g

Алкенол	Оксетан	Выход, %
20a	21a (R=H, R ₁ =Me)	94
20b	22b (R=Me, R ₁ =H)	53
20c	21c (R=H, R ₁ =Ph)	88
20d	22d (R=Ph, R ₁ =H)	89
20e	21e (R=R ₁ =Me)	90
20f	21f (R=R ₁ =(CH ₂) ₄ -)	65
20g	21d (R=R ₁ =(CH ₂) ₅ -)	64

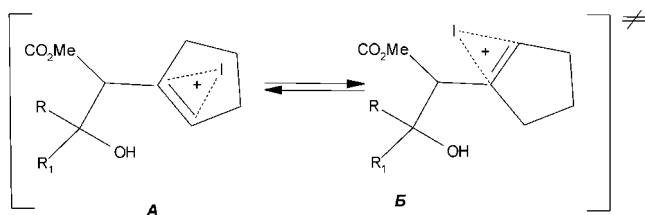


Схема 9

стояние *A*, поскольку алильное напряжение, возникающее между двойной связью и *син*-карбоксиметильной группой в переходной структуре *B*, делает её менее выгодной (схема 9).

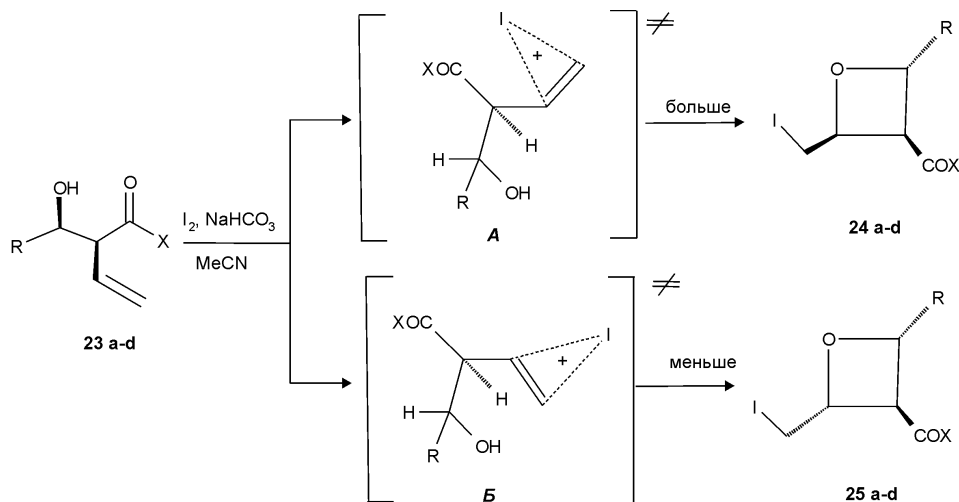
При изучении реакции йодоциклизации бутенолов *син*- **23a-d** и *син*- **26a-d**, которые содержат вспомогательную хиральную группу (X), выявлен высокий уровень энантиоселективного образования производных оксетана **24**, **25**, **27** и **28a-d** [23] (схемы 10, 11).

Энантиоселективное образование оксетанов **24a-d** и **27a-d** авторы объясняют преимущественным протеканием реакций с участием более выгодных переходных состояний *A* и *B*.

Селективное образование производных оксетана **30a-c** наблюдается также при йодировании диенолов **29a-c** [24] (схема 12).

Соотношение **30a-c/31a-c** составляет от 3:1 до 10:1. Эта реакция использована авторами [24] для синтеза аналогов оксетаноцина *A*.

Первые сообщения по 5-эндо-гетероциклизации 3-бутенолов появились в работах [25, 26]. Систематическому же изучению стереоконтроля этих превращений посвящены работы Канга и сотр. [27-30]. Они показали, что взаимодействие



a R=Me, **24a/25a**=12:1, 47%; b R=Et, **24b/25b**=19:1, 48%; c R=*i*-Pr **24c/25c**=24:1, 40%;
d R=Ph, соотношение и выход не установлены

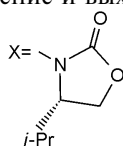


Схема 10

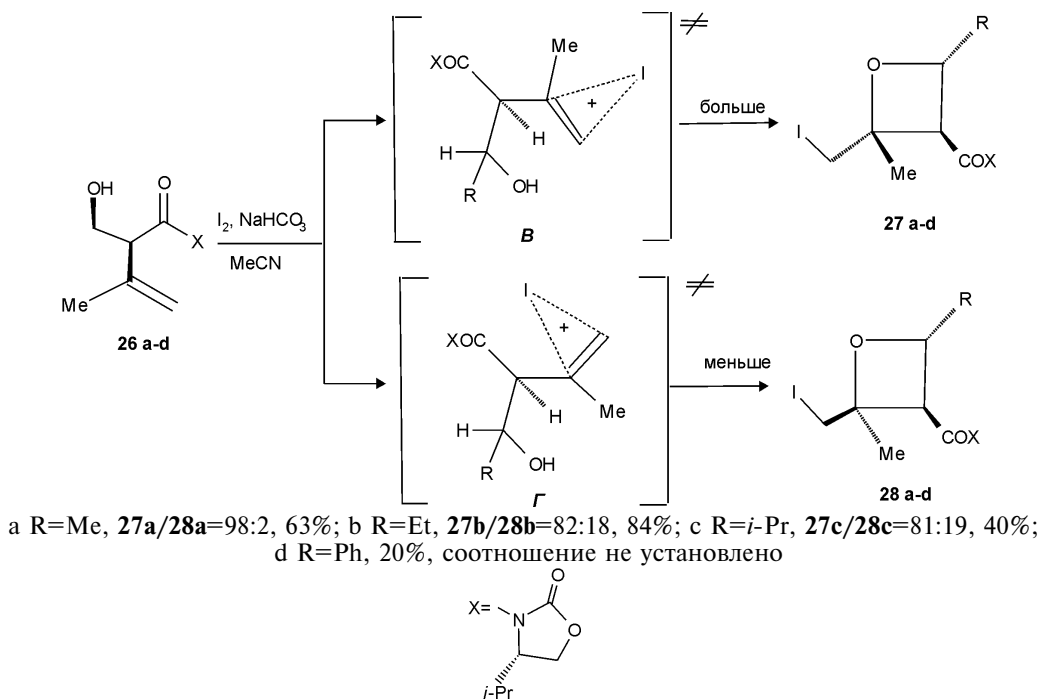


Схема 11

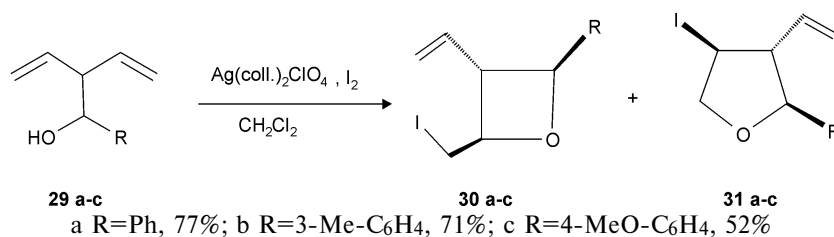


Схема 12

PhSeCl в присутствии бромида цинка с *транс*-4-фенил-3-бутен-1-олами **32a-e** протекает стереоселективно с образованием *транс*-2,5-дизамещенных ТГФ **33a-e** (схема 13).

Силиловые эфиры *транс*-4-фенил-3-бутен-1-ола **35a,b** при действии PhSeCl в присутствии

карбоната калия преимущественно образуют *цис*-2,5-дизамещенные ТГФ **37a,b** (схема 14).

Спирты **38a-f** в результате их селеноциклизации с высокими выходами и высокой стереоселективностью дают *цис*-2,5-дизамещенные ТГФ **39a-f** [29, 31] (схема 15).

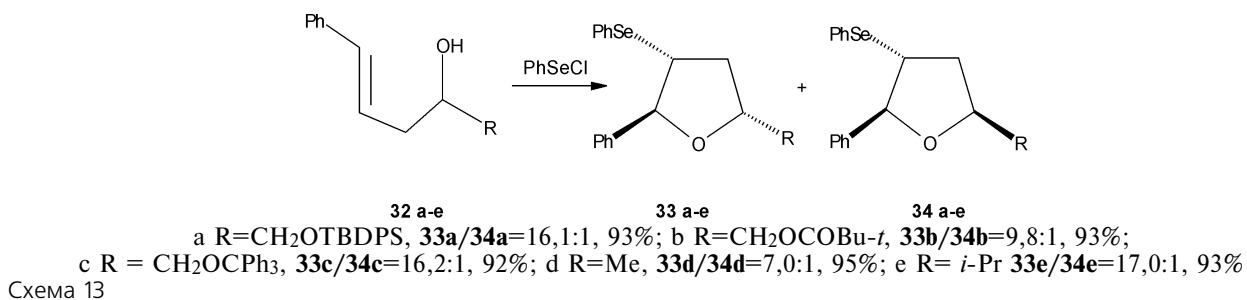


Схема 13

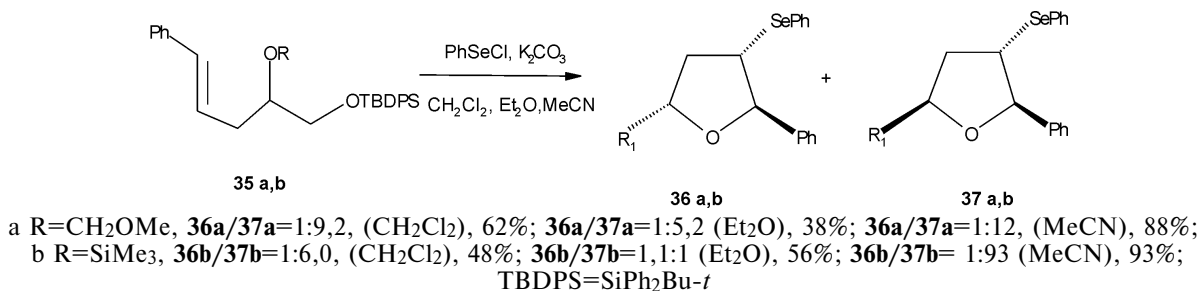
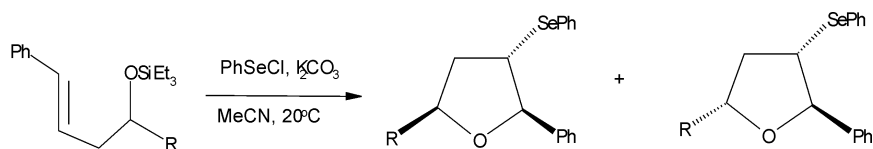
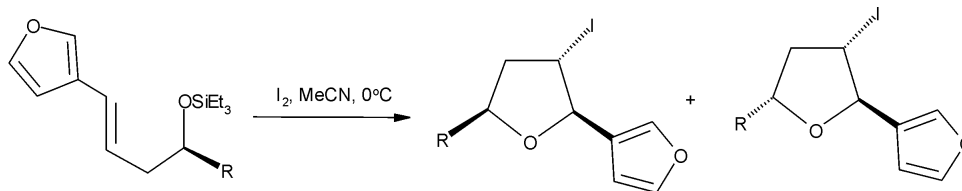


Схема 14



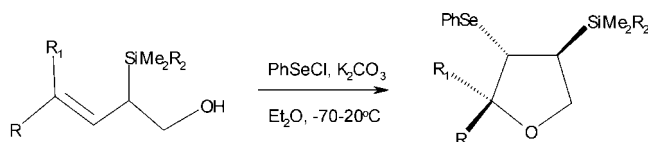
38 a-f
 a R=CH₂OTBDPS, 39a/40a=100:1, 92%; b R=CH₂OBu-*t*, 39b/40b=9,6:1, 73%;
 c R=CH₂OCPh₃, 39c/40c=100:1, 84%; d R= Me, **39d/40d**=15:1, 91%; e R = Et, **39e/40e** = 22:1, 88%;
 f R = *i*-Pr, **39f/40f**=100:1, 83%

Схема 15



41 a-f
 a R=CH₂OTBDPS, **42a/43a** = 100:1, 98%; b R=CH₂OCPh₃, **42b/43b** = 100:1, 92%;
 c R=CH₂OCOBu-*t*, **42c/43c** = 90:1, 96%; d R = *i*-Pr, **42d/43d** = 100:1, 90%; e R = Me, **42e/43e** = 43:1, 92%;
 f R = Et, **42f/43f** = 100:1, 93%

Схема 16



44 a-h
 a R=Ph, R₁= H, R₂= Ph, 71%;
 b R=Ph, R₁=H, R₂ = 5-метилтиенил, 72%;
 c R=Ph, R₁= H, R₂ = O-*i*Pr, 74%;
 d R=Ph, R₁=Me, R₂=Ph, 60%;
 e R=Me, R₁=H, R₂=Ph, 44%;
 f R=Et, R₁=H, R₂=Ph, 17%;
 g R=H, R₁=Et, R₂=Ph, 0%;
 h R=*t*-Bu, R₁=H, R₂=Ph 17%; > 98% d.e.

Схема 17

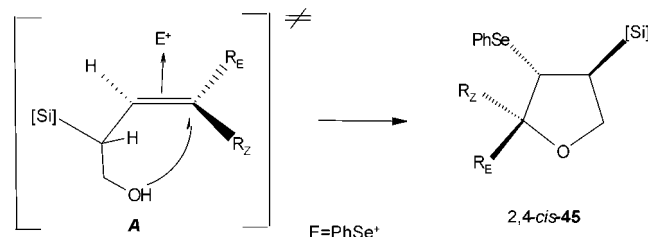


Схема 18

Селективное образование *цис*-**37a,b** и **39a-f** авторы объясняют стерическим влиянием α-R заместителей в субстратах **35a,b** и **38a-f**. Кроме того, триэтилсилильная группа считается самой перспективной *цис*-стереоиндуцирующей группой.

Другим примером, иллюстрирующим высокую стереоселективность реакций ЭГЦ ненасыщенных спиртов, является йодоциклизация триэтилсилиловых эфиров *транс*-2-(3'-фуранил)-3-бутенолов **41a-f**, в результате которой с высоким уровнем стереоселективности и высокими выходами образуются *цис*-2,5-замещенные производные ТГФ **42a-f** [31] (схема 16).

Если вместо защитной триэтилсилильной группы в этих соединениях находятся другие группы (например, СНМеОEt, SiMe₃), то уровень стереоселективного образования ТГФ **42** и **43** гораздо ниже.

Стереоселективность реакции снижается также при использовании фенилселенилхлорида в качестве электрофильного реагента [31].

Высокий уровень стереоселективного образования производных ТГФ наблюдали авторы работ [32–34] при исследовании селеноциклизации 2-силлил-3-алкенолов **44a-h**. При проведении реакции в кинетически контролируемых условиях (PhSeCl, K₂CO₃, эфир) во всех случаях в результате *эндо*-циклизации были получены только *цис*-2,4-ТГФ **45a-h** (схема 17).

Региоселективность реакции циклизации определяется природой заместителей R и R₁. Фенильная группа (R_E или R_Z) способна стабилизировать возникающий положительный заряд в переходном состоянии реакции и тем самым способствовать протеканию реакции по *эндо*-схеме. Низкие выходы образования **45e-h** связаны с тем, что алкильные заместители R в спиртах **44e-h** менее склонны к стабилизации катионного центра, и реакция направляется, в основном, в сторону образования ациклических продуктов присоединения-отщепления (*SE*).

Высокая стереоселективность селеноциклизации **44a-h** объясняется авторами преимущественным протеканием реакции через переходное состояние A, в котором объёмная силильная группа занимает менее затруднённое положение вне плоскости кратной связи (схема 18). Находясь в этом положении, она проявляет также благоприятное электронное влияние. Таким образом, действием стерического и электронного факторов

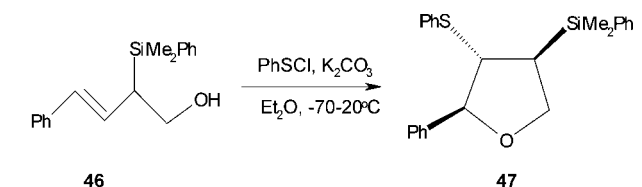


Схема 19

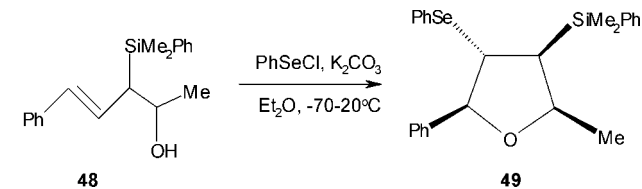


Схема 20

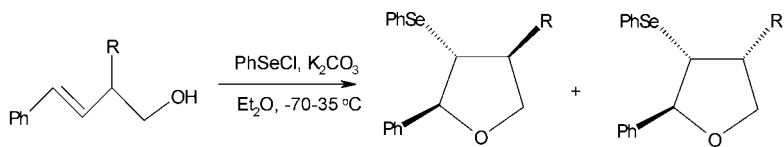
в переходном состоянии объясняется высокий уровень диастереоконтроля реакции.

Селективное образование 2,4-*цис*-ТГФ **47** с выходом 62% наблюдается при взаимодействии спирта **46** с PhS-Cl, в то время как его реакция с ICl приводит к разложению исходного спирта [33] (схема 19).

Вторичный спирт **48** в результате селеноциклизации даёт исключительно диастереомерный ТГФ **49** с четырьмя хиральными центрами с выходом 60% [33] (схема 20).

В результате селеноциклизации замещённых алкенолов **50a-g** в кинетически контролируемых условиях получена смесь 2,4-*цис*-**51a-g** и 2,4-*транс*-**52a-g** ТГФ [34]. Циклизация спиртов **50a-d**, которые содержат в аллильном положении гидроксильную или алкокси-группы, даёт преимущественно 2,4-*транс*-диастереомеры **52a-d**, а соединения, имеющие amino- и тиоэфирные заместители, приводят к преимущественному образованию 2,4-*цис*-ТГФ **51f-g** (схема 21).

Преимущественное образование 2,4-*транс*-ТГФ **52a-d** авторы объясняют электронным влиянием OH (OR) групп на стабилизацию в переходном состоянии конформеров с OH (OR) группами в плоскости двойной связи (*inside*-алкокси эффект [35, 36]). В случае циклизации спиртов **50e,f,g** стерический эффект OSi(*i*-Pr)₃, NHPh и SPh групп превалирует над их электронным влиянием, и реакция осуществляется через переходное состояние, в котором эти группы занимают положение вне плоскости кратной связи, тем самым обеспечивая преимущественное образование 2,4-*цис*-ТГФ **51e,f,g** аналогично циклизации субстратов **31a-h**.



- a R=OH, *цис/транс* = 28:72, 80%; b R=OCH₂CH₃, *цис/транс* = 10:90, 70%;
 c R=OCH₂CF₃, *цис/транс* = 24:76, 70%; d R=OPh, *цис/транс* = 21:79, 76%;
 e R=OSi(*i*-Pr)₃, *цис/транс* = 74:26, 66%; f R=NHPh, *цис/транс* = 74:26, 46%;
 g R = SPh, *цис/транс* = 73:27, 66%; h R=SO₂Ph, *цис/транс* = 45:55, 64%

Схема 21

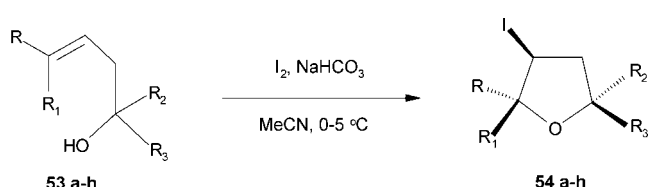


Схема 22

- a R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=Et, 89%;
 b R=Et, R₁=R₂=R₃=H, 95%;
 c R=R₂=R₃=H, R₁=Et, 61%;
 d R=Et, R₁=H, R₂=R₃=Me, 90%;
 e R=R₁=Me, R₂=R₃=H, 90%;
 f R=R₁=R₃=H, R₂=CH₂OTBDMS, 92%;
 g R=R₂=H, R₁=Bu, R₃=Et, 60%;
 h R=Et, R₁=H, R₂=R₃=Me, 90%;
 i R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=CH₂CO₂Me, 75%;
 j R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=CO₂Me, 83%;
 k R=(CH₂)₂OH, R₁=R₂=R₃=H, 87%

Схема 22

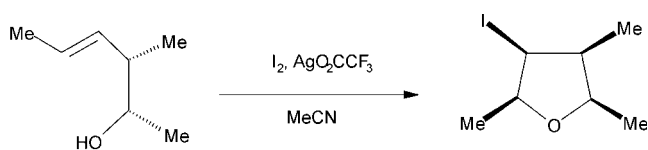


Схема 23

Йодоциклизация алкенола **50b** в кинетически контролируемых условиях (I₂, K₂CO₃, эфир, 20°C) даёт смесь 2,4-*цис/транс*-ТГФ в соотношении 26:74 аналогично селеноциклизации [34].

Исследуя влияние положения заместителей у двойной связи на стереоселективность образования продуктов циклизации 3-бутенолов, авторы ряда работ [33, 34-38] показали, что *E*-изомеры дают *транс*-2,3-замещённые ТГФ, а *Z*-изомеры превращаются в основном в *цис*-2,3-замещённые ТГФ. Например, при йодоциклизации *E*-гомоаллильных спиртов **53a,b** в безводном ацетонитриле в присутствии бикарбоната натрия образуются *транс*-2,3-замещённые ТГФ **54a,b** в отличие от *Z*-изомеров, **53c,g**, которые превращаются в *цис*-2,3-замещённые продукты **54c,g** [37] (схема 22).

В работе [39] показано, что при йодировании *E*-*син*-гомоаллильного спирта **55** получается исключительно тетрагидрофуран **56**, в котором все заместители находятся в *цис*-положении (схема 23).

Образование такого продукта можно было бы ожидать только в случае протекания циклизации по схеме *цис*-присоединения йода и гидроксильной группы к двойной связи.

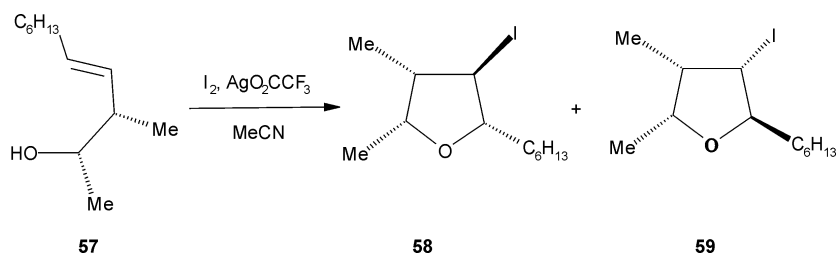


Схема 24

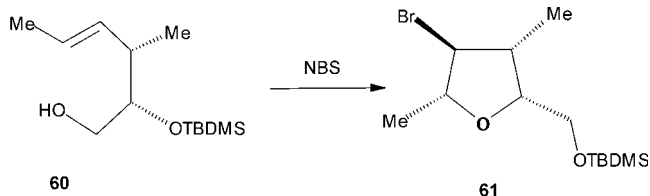


Схема 25

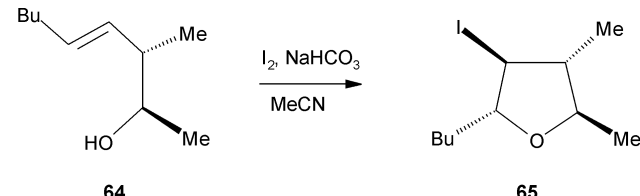


Схема 27

При проверке экспериментальных данных этой работы рядом авторов была установлена ошибка в строении полученных продуктов. В работе [40] показано, что йодирование *E*-*син*-спирта **57** в условиях, предложенных в работе [39], образуются продукты *транс*-присоединения йода и гидроксильной группы к двойной связи **58** и **59** в соотношении 60:40 (схема 24).

Аналогично протекает и селенирование спирта **57** *N*-(фенилселено)фталимидом и фенилселенилхлоридом, которое приводит к соотношению изомеров соответственно 54:46 и 83:17 [40].

Бромциклизация при помощи NBS гексенола **60** протекает по *транс*-схеме и приводит к образованию замещённого ТГФ **61** [37] (схема 25).

На некорректность данных [39] обратили внимание авторы работы [41], которые в результате исследования продуктов йодоциклизации *E*- и *Z*-гомоаллильных спиртов получали соответственно только 2,5-*транс*- или 2,5-*цис*-производные ТГФ [37, 42].

Йодоциклизация *анти-Z*-алкенола **62a** даёт только *цис*-2,5-ТГФ **63a** с выходом 87%, а соответствующий *син-Z*-изомер **62b** превращается в ТГФ **63b** с выходом 90% (схема 26).

Анти-*E*-диастереомерный спирт **64** йодируется в аналогичных условиях с образованием только ТГФ **65** (схема 27), в то время как *син*-алкенол **66** даёт смесь продуктов **67** и **68** в соотношении 9:1 и выходом 95% (схема 28).

Йодоциклизация спиртов **62a** и **64** NIS в дихлорометане приводит к образованию продуктов **63a** и **65** с такими же выходами и стереоселективностью, как и при циклизации их йодом. При

взаимодействии NIS с *син*-алкенолом **62b** образуется смесь ТГФ **63b** и оксетана **69** в соотношении 3:1 с выходом 50% [41].

Интересно, что в некоторых случаях 5-*эндо*-циклизация превалирует по отношению к возможному протеканию реакции по *экзо*-схеме. Так, йодирование *E*-гидроксиэфиров **70a-d** приводит к стереоселективному образованию *транс*-2,5-ТГФ **71a-d**, хотя можно было ожидать в результате 6-*экзо*-циклизации образования йодолактонов [38, 42]. Выходы 2,5-*цис*-эпимерных продуктов **72a-d** не превышают 12% (схема 29).

Эфир гидроксикислоты **73** в аналогичных условиях также даёт йодо-ТГФ **74** вместо ожидаемого йодолактона (схема 30).

Йодоциклизация *Z*- и *E*-изомерных алкенолов **75a-g** и **78a-g**, благодаря влиянию терминальной метильной группы, приводит к образованию стереоизомерных производных ТГФ **76a-g**, **77a-g** и **79a-g**, **80a-g** [21] (схемы 31, 32) в отличие от бутенолов **14a-e** и **17a-g**, которые в результате йодирования дают либо смесь производных оксетана и ТГФ, либо только производные оксетана.

Стереоселективность реакции авторы объясняют структурой переходного состояния.

Образование **76a-g** и **79a-g** осуществляется при участии более выгодных переходных состояний, соответственно *A* и *B* (схемы 33, 34).

Йодоциклизация (*E*-)-4-метокси-3-бутенолов **81a-c** как в присутствии оснований, так и без них приводит к образованию смеси производных ТГФ **82a-c** и **83a-c** [43] (схема 35).

В отсутствие оснований йодирование алкенола **81b** даёт смесь продуктов **82b** и **83b** в соотношении

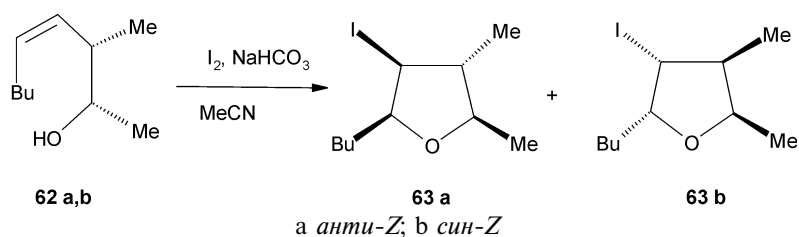


Схема 26

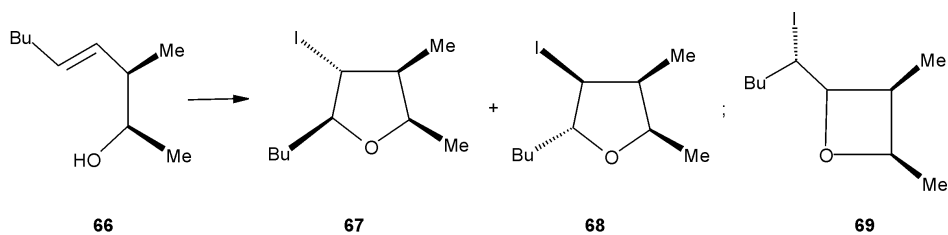


Схема 28

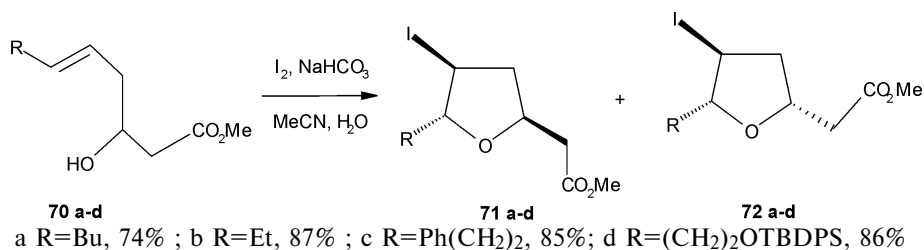


Схема 29

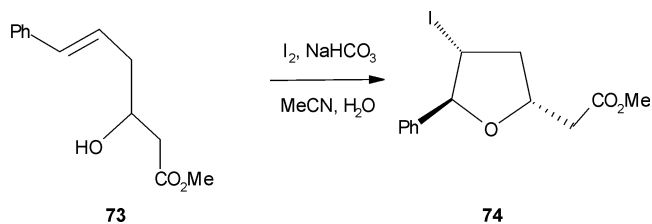


Схема 30

1:2. В присутствии 10 экв. NaHCO₃ соотношение продуктов составляет 4:1, а при наличии в реакционной среде 3 экв. пиридина или оксида пропилена образуется только соединение **82b**.

Эти данные говорят о том, что продукты **83a-c**, которые не содержат в своём составе йода, образуются в результате протекания параллельной реакции циклизации при участии выделяющейся при йодоциклизации йодистоводородной кислоты.

Из табл. 4 следует, что оптимальная диастереоселективность в этой реакции достигается при использовании в качестве основания пиридина.

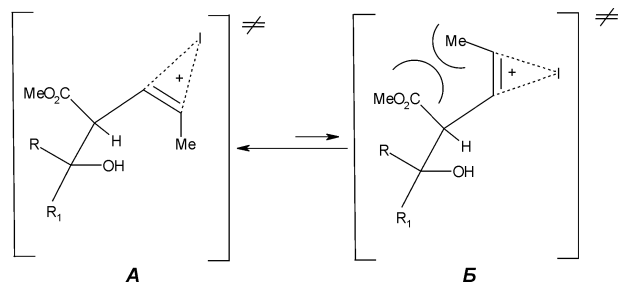


Схема 33

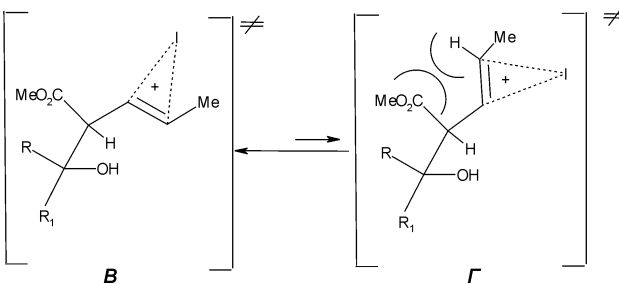
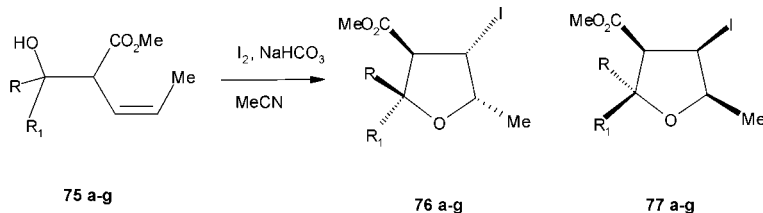
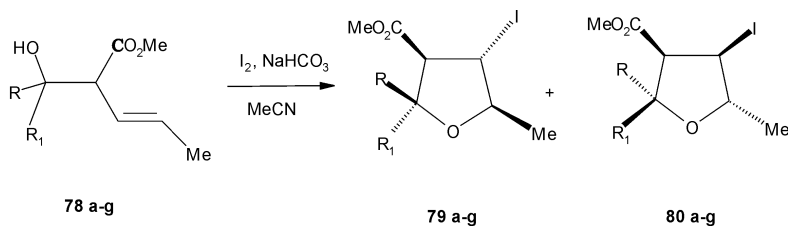


Схема 34



a R=R₁=Me, **76a/77a**=10:1, 76%; b R=R₁=(CH₂)₄, **76b/77b**=11:1, 78%; c R=R₁=(CH₂)₅, **76c/77c**=3,6:1, 88%;
 d *син*-R=Me, R₁=H, *анти*-**76d/77d**=42:1, 76%; e *анти*-R=Me, R₁=H, *син*-**76e/син**-**77e**=12:1, 68%;
 f *син*-R=Ph, R₁=H, *анти*-**76f/анти**-**77f**=4,5:1, 69%; g *анти*-R=Ph, R₁=H, *син*-**76g/син**-**77g**=3,1:1, 55%

Схема 31



a R=R₁=Me, **79a/80a**=16:1, 94%; b R=R₁=(CH₂)₄, **79b/80b**=3,2:1, 89%; c R=R₁=(CH₂)₅, **79c/80c**=3,3:1, 89%;
 d *син*-R=Me, R₁=H, *анти*-**79d**, 70%; e *анти*-R=Me, R₁=H, *син*-**79e**, 57%; f *син*-R=Ph, R₁=H, *анти*-**79f**, 85%;
 g *анти*-R=Ph, R₁=H, *син*-**79g/син**-**80g**=7,2:1, 79%

Схема 32

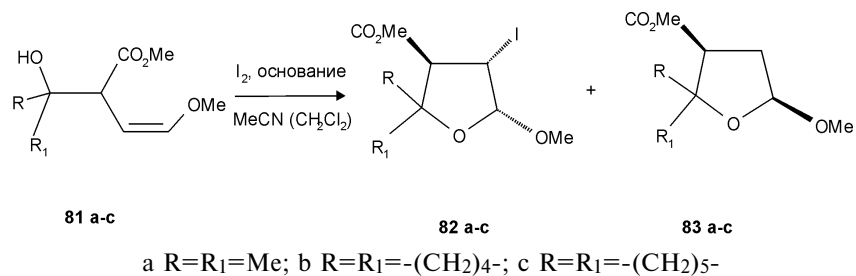
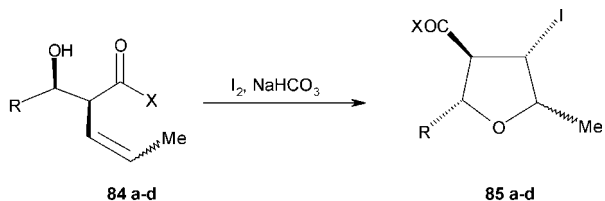


Схема 35



a R=Me, 74%; b R=Et, 77%;
c R=*i*-Pr, 81%; d R=Ph, 63%

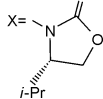


Схема 36

При йодоциклизации *Z*- и *E*- алкенолов **84a-d**, содержащих в своём составе хиральную амидную группу, образуются производные ТГФ **85a-d** с исключительно высоким уровнем энантиоконтроля [23, 44] (схема 36).

Хорошей иллюстрацией *транс*-схемы йодоциклизации служат реакции йодирования 2-алкенилциклоалкан-1-олов **86a-h**, в результате которых образуются аннелированные тетрагидрофураны **87a-h** [45, 46] (схема 37).

Высокий уровень стереоселективности образования ТГФ авторы объясняют протеканием реак-

Таблица 4
Йодоциклизация алкенолов 81a-c *

№ п/п	Субстрат	Основание	Соотношение (82:83)	Выход, %
1	81a	NaHCO ₃	15:1	87
2	81a	пиридин	72:1	66
3	81a	оксид пропилена	52:1	78
4	81b	NaHCO ₃	13:1	92
5	81b	пиридин	16:1	79
6	81b	оксид пропилена	13:1	91
7	81c	NaHCO ₃	15:1	93
8	81c	пиридин	16:1	84
9	81c	оксид пропилена	11:1	90

* Температура проведения реакций - 40°C, растворитель - MeCN.

ции через переходное состояние, в котором гидроксильные группы субстратов занимают псевдо-экваториальное положение.

Циклизации подвергаются как *цис*-, так и *транс-Z*- и *E*-циклоалканолы **86b-d**, за исключением *транс-Z*- алкенилциклопентанола **86a**, который не обра-

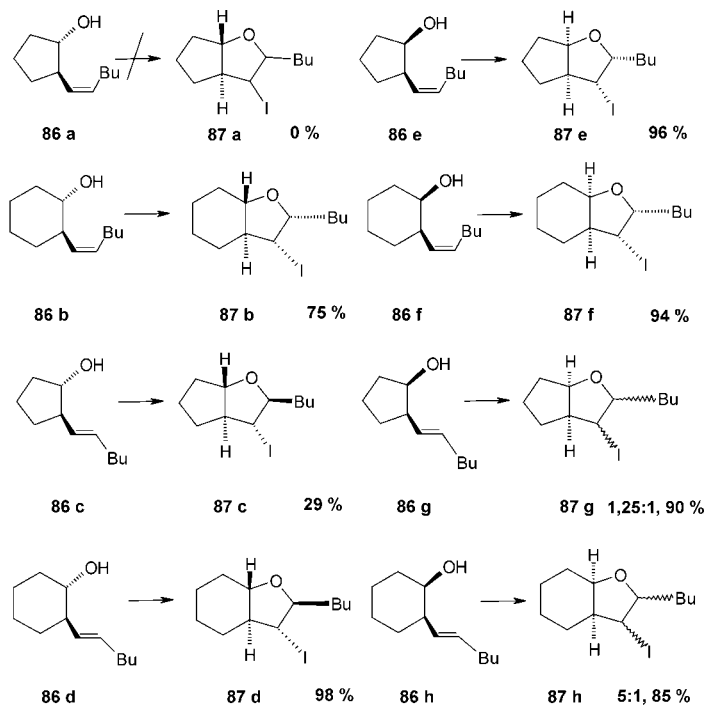
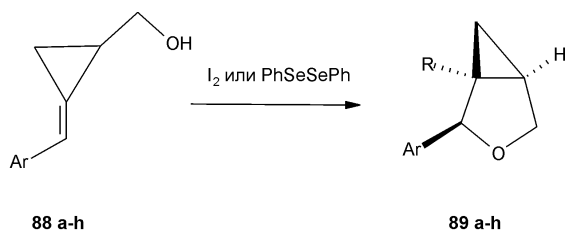


Схема 37



- a Ar=Ph, R=I, 91%;
- b Ar=Ph, R=PhSe, 84%;
- c Ar=Tol, R=I, 92%;
- d Ar=Tol, R=PhSe, 65%;
- e Ar=4-ClC₆H₄, R=I, 94%;
- f Ar=4-ClC₆H₄, R=PhSe, 80%;
- g Ar=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R=I, 80%;
- h Ar=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R=PhSe, 70%

Схема 38

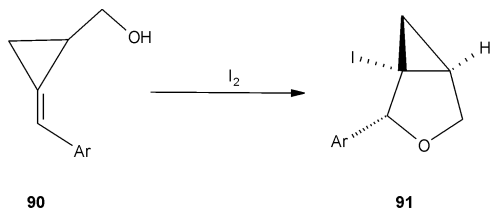
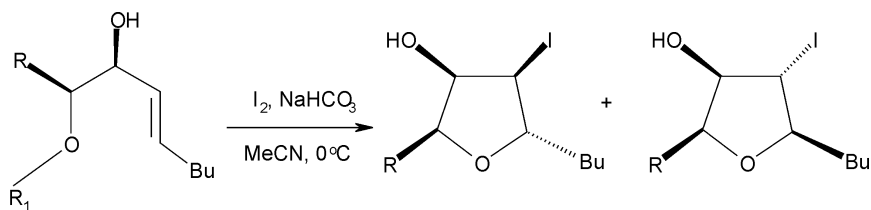


Схема 39

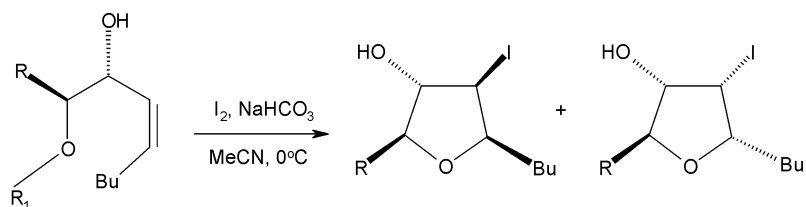
зует циклического продукта **87a** из-за чрезмерного напряжения, возникающего при образовании *транс*-сочленённого бицикло[3.3.0]октана [45, 46]. Во всех представленных случаях йодоциклизация спиртов **86a-h** осуществляется по *транс*-схеме присоединения.

Эти данные согласуются с результатами работы [47], в которой показано, что *транс*-2-аллилциклопентан-1-ол не вступает в реакцию йодоциклизации в отличие от его *цис*-аналога и *цис*- и *транс*-2-аллилциклогексан-1-олов, образующих продукты йодоциклизации.



- a R=Me, R₁=Bu, **93a/94a**=80:20, 63%; b R=Ph, R₁=H, **93b/94b**=83:17, 70%;
- c R=Me, R₁=H, **93c/94c**=86:14, 62%

Схема 40



- a R=Me, R₁=Bu, **96a/97a**=91:9, 66%; b R=Ph, R₁=H, **96b/97b**=92:8, 92%;
- c R=Me, R₁=H, **96c/97c**=97:3, 97%

Схема 41

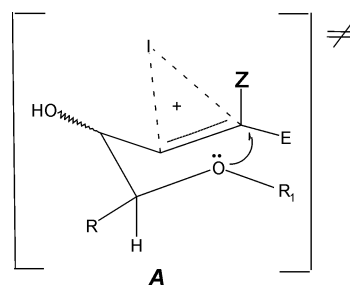


Схема 42

Из вышеизложенных данных следует, что высокого уровня стереоконтроля в реакциях ЭГЦ 3-бутенолов можно достичь, используя модельные гомоаллильные алициклические спирты с закреплёнными конформациями.

Например, благодаря жёсткой структуре арил-метилденциклопропилкарбинолов **88a-h** в результате их йодирования и селенирования достигнут высокий уровень стереоселективности образования 1-йодо- или фенилселенил-2-арил-3-оксацикло[3.1.0] гексанов **89a-h** [48] (схема 38).

Йодирование *Z*-карбинола **90** также стереоселективно даёт только один продукт **91** с выходом 86% (схема 39).

В случае йодоциклизации *E*- и *Z*-диолюв **92a-c** и **95a-c** стереоселективно получают соответственно *транс*-2,5-замещённые ТГФ **93a-c** и *цис*-2,5-замещённые ТГФ **96a-c** [49], причём стереоселективность образования производных ТГФ выше при циклизации *Z*-изомеров **95a-c** (схемы 40, 41).

Такой результат йодоциклизации авторы [49] объясняют структурой переходного состояния *A* реакции, в которой креслоподобная конформация молекулы контролирует экваториальное расположение *R*-заместителя преимущественно в *E*-изомерах (схема 42). Бутильная группа в *E*-изомерах эффективнее влияет на стереоконтроль ЭГЦ

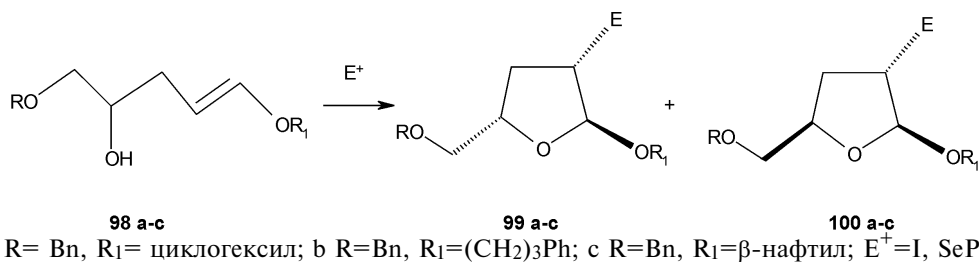


Схема 43

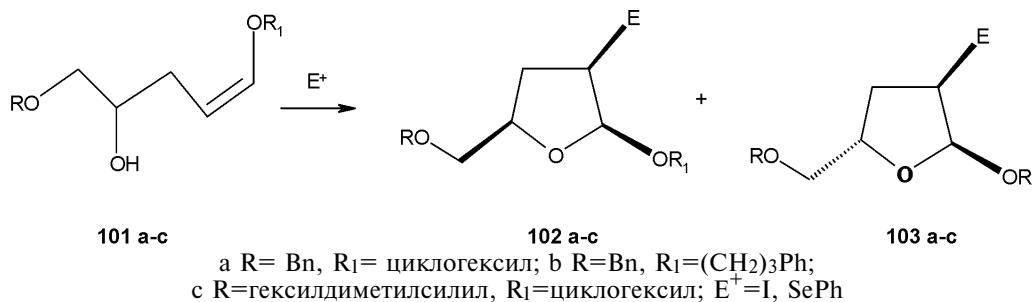


Схема 44

в экваториальном положении, тогда как в *Z*-изомерах — в аксиальном положении.

Таким образом, циклизация *анти-Z*-изомеров **95a-c** осуществляется преимущественно через переходное состояние *A* (*E=H* и *Z=Bu*), в котором R и OH-группы занимают экваториальное положение, что приводит к достижению высокого уровня стереоконтроля при образовании ТГФ **96a-c** [49].

Эфиры δ-гидрокси-*E*- и *Z*-енолов **98a-c** и **101a-c** при йодировании KH/I_2 в Et_2O стереоселективно превращаются соответственно в *цис*- и *транс*-2,3-дизамещённые ТГФ **102a-c** и **99a-c** [50] (схемы 43, 44).

В табл. 5 приведены сравнительные данные по ЭГЦ енолов **98a-c** и **101a-c**.

Из данных табл. 5 следует, что стереоселективность ЭГЦ снижается при использовании реагентов I_2/Ag^+ и PhSeCl.

Диастереоселективность циклизации *E*-изомеров выше по сравнению с *Z*-изомерами (сравните пример 1 и 4). Объём защитных групп (Bn, гексилдиметилсиллил) не оказывает значительного влияния на стереоконтроль реакции (сравните примеры 4 и 6).

Вводя объёмную диметил*трет*-бутильную группу в аллильное положение *анти-Z*-енола **104**, удаётся достичь высокого уровня стереоселективного образования *транс*-2,5-замещённого ТГФ **106** (схема 45). Стереоселективность циклизации соответствующего *син*-3-енола гораздо ниже (85:15, 83%) [50].

Эта реакция использована авторами [50] для синтеза дидеоксирибозидов.

При исследовании циклизации замещённых 4-пентен-1,2,3-триолов **107a-h** авторами работы [51] установлено, что при йодировании этих со-

Таблица 5

Йодирование и селенирование енолов 98a-e и 101a-c

№ п/п	Енол	R	R ₁	Соотношение (выход)		
				KH/I_2	I_2/Ag^+	PhSeCl
1	98a	Bn	циклогексил	91:9 (83%)	66:34(82%)	60:40(-)
2	98b	Bn	(CH ₂) ₃ Ph	89:11(75%)	66:33(-)	-
3	98c	Bn	β-нафтил	88:12(80%)	-	-
4	101a	Bn	циклогексил	85:15(85%)	64:36(-)	66:33(-)
5	101b	Bu	(CH ₂) ₃ Ph	84:16(79%)	-	-
6	101c	гексил-диметил-силлил	циклогексил	85:15(82%)	60:40(-)	60:40(-)

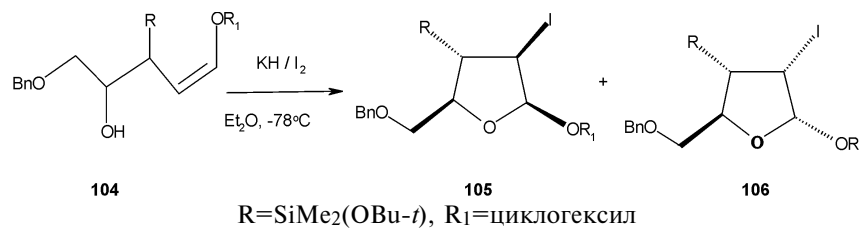


Схема 45

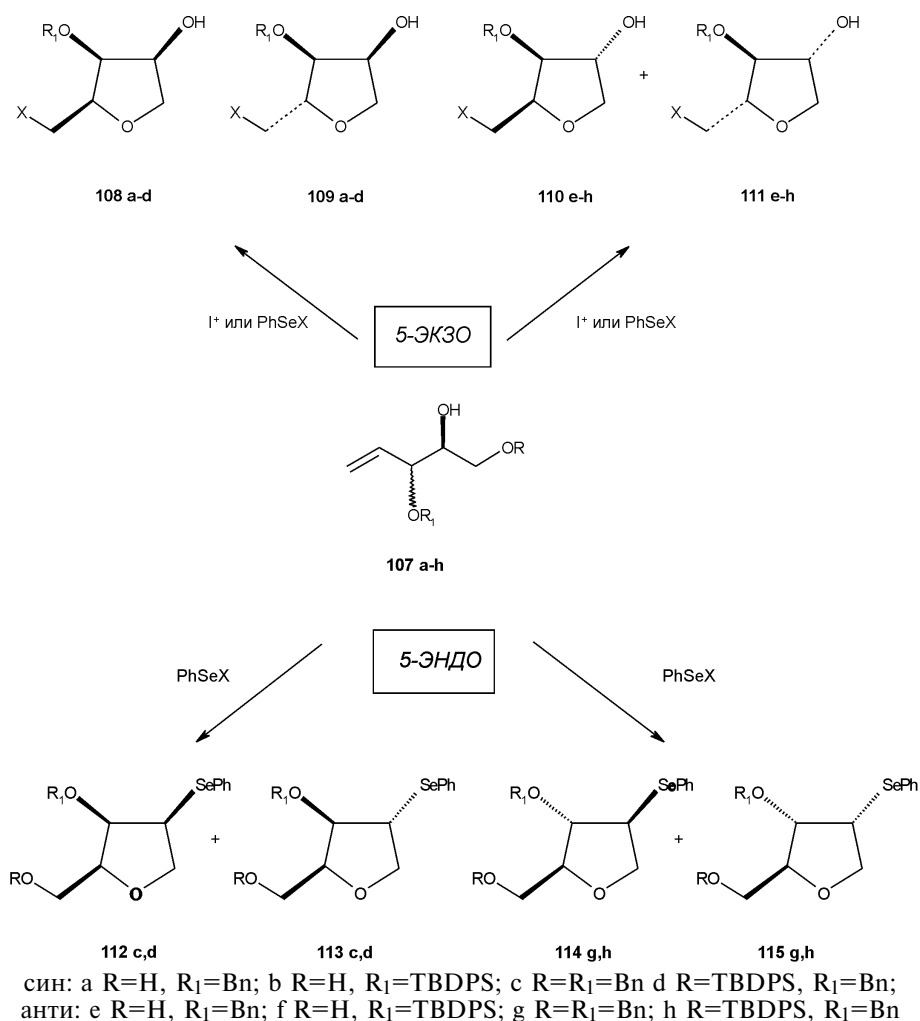


Схема 46

единений независимо от природы заместителей R и R₁ с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью в результате *экзо*-циклизации получают изомерные ТГФ **108a-h** и **111a-h** (схема 46).

Однако, если в качестве электрофилов используются селеносодержащие реагенты, то реакция может протекать как по *экзо*-, так и по *эндо*-схеме, а результат зависит от того, замещён или неза-

мещён атом водорода первичной гидроксильной группы в исходных субстратах. Если он замещён (R≠H), то, в отличие от йодоциклизации, селеноциклизация **107c,d,g,h** протекает как *эндо*-процесс и приводит к образованию изомерных **112-113c,d** и **114-115g,h** [51].

Из табл. 6 следует, что уровень стереоселективного образования продуктов селеноциклизации

Таблица 6

Селенирование алкенолов 107a,c,d,e,g,h

№ п/п	Алкенол	PhSeX	Условия реакции	Соотношение продуктов, %	Выход, %
1	107a	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 1 ч	108a/109a (43:57)	87
2	107a	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	108a/109a (34:66)	53
3	107c	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 0,2 ч	112c/114c (36:64)	58
4	107d	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , кип., 12 ч	112d/113d (50:50)	96
5	107d	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	112d/113d (64:36)	61
6	107e	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 1 ч	110e/111e (30:70)	99
7	107e	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	110e/111e (10:90)	55
8	107g	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 1 ч	114g/115g (50:50)	55
9	107h	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , кип., 12 ч	114h/115h (56:44)	87
10	107h	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 0,5 ч	114h/115h (32:68)	42

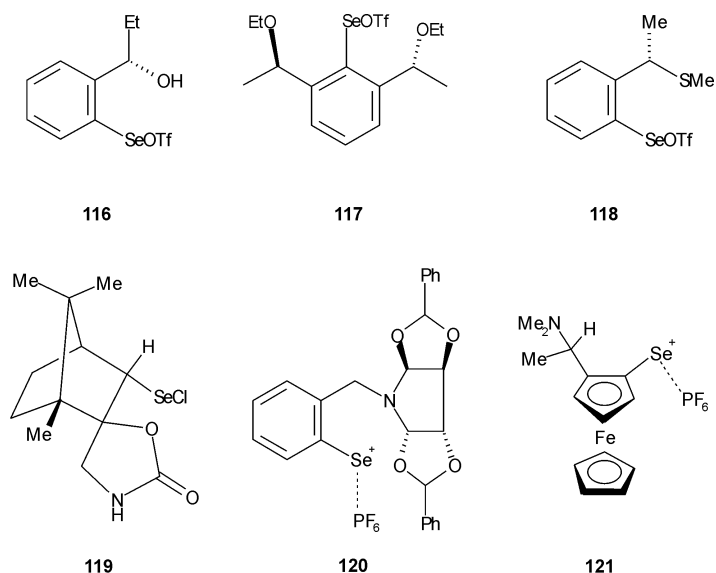


Схема 47

Таблица 7

Селеноциклизация 3-бутенолов хиральными реагентами

№ п/п	Субстрат	Хиральный реагент	Основной продукт	Соотношение (de) продуктов, %	Выход, %	Литература
1		116		0	60	52
		117		2:1	73	53
		120		>98	86	54,55
		121		95	89	56
2		120		56	71	54,55
		121		34	83	56
3		116		84	87	52,57
		117		12:1	92	53
		120		>98	90	54,55
4		116		46	68	52
		117		12:1	77	53
5		119		13	62	58,59
		120		57:43	73	54,55
6		116		49	64	52
7		116		9	22	52
8		118		93:7	88	60

выше при протекании реакции по *экзо*-схеме (см. примеры 1, 2, 6, 7).

Стереоселективность процесса *эндо*-циклизации ниже, однако, она повышается при использовании в качестве электрофила NPSP (N-фенилселенофтальмида) в присутствии камфорсульфокислоты (КСК) (см. пример 3).

При проведении реакции в щелочных условиях (см. пример 5) наблюдается инверсия стереоселективности, однако её уровень остаётся низким.

Одним из перспективных методов осуществления стереоконтроля в реакциях ЭГЦ 3-бутенолов является использование для проведения реакции хиральных электрофильных реагентов. Эти реакции относятся к реагент-контролируемым асимметрическим синтезам, в которых хиральный энантиоочищенный электрофильный реагент селективно путём проявления асимметрической индукции способствует превращению ахиральной молекулы субстрата в хиральный, энантиобогащенный продукт.

Для этих целей чаще всего используются хиральные селеносодержащие реагенты различной структуры (**116-121**) (схема 47).

Из табл. 7 следует, что наилучшее соотношение (*de*) изомеров получается в результате использования реагента **120** для циклизации *E*-спиртов (см. примеры 1,3). Однако, при использовании этого реагента для циклизации *Z*-спирта (см. пример 2) соотношение изомеров значительно ниже.

Неплохие результаты получены также при использовании реагентов **117** (см. примеры 1, 3, 4) и **118** (см. пример 8). Следует отметить, что соотношение изомеров при циклизации *E*-спиртов (см. примеры 1, 3, 4) реагентом **116** зависит от

природы заместителя, находящегося у концевой атома углерода двойной связи.

Энантиоселективное образование продуктов селеногетероциклизации объясняется взаимодействием атомов селена с гетероатомами (O, N, S) в хиральном электрофильном реагенте в результате сближения асимметрического атома в реагенте и реакционного центра в переходном состоянии [6], приводящая к стереоконтролю продуктов реакции.

Выводы

1. Реакция электрофильной гетероциклизации 3-бутенолов может приводить к образованию производных оксетана (*экзо*-процесс) и тетрагидрофурана (*эндо*-процесс). Селективность образования четырёх- или пятизвенных циклов зависит от стерических и электронных эффектов заместителей и их положения в молекулах исходных 3-бутенолов.

2. К основным факторам, контролирующим стереоселективность реакции ЭГЦ 3-бутенолов, следует отнести:

- а) механизм реакции циклообразования, предусматривающий транс-схему присоединения электрофильного реагента и спиртового гидроксильного атома к двойной углерод-углеродной связи при образовании гетероциклов;
- б) наличие объёмных заместителей в положении 2 углеродной цепи 3-бутенолов;
- в) конфигурационное и конформационное состояние молекул 3-бутенолов;
- г) природу и хиральность электрофильного реагента, ион-парное состояние реагентов и интермедиатов, которые определяют конфигурацию циклического переходного состояния.

Литература

1. Бартлетт П. Стереоконтроль в реакциях циклизации. Современные направления в органическом синтезе. — М.: Мир, 1986. — С. 256-268.
2. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефиоров Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — К.: Наукова думка, 1990. — 155 с.
3. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // ХГС. — 1982. — №11. — С. 1443-1463.
4. Cardillo G., Orena M. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46, №10. — P. 3321-3408.
5. Harmange C.J., Figadere B. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1993. — Vol. 4, №8. — P. 1711-1754.
6. Petragnani N., Stefani H.A., Valduga C.J. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57, №8. — P. 1411-1448.
7. Baldwin E.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1976. — №38. — P. 734-736.
8. Straus F., Kuhnel R. // Chem. Ber. — 1933. — Bd. 66, №12. — S. 1834-1846.
9. Diner U.E., Worsley M., Lown J.W. // J. Chem. Soc. — 1971. — №18. — P. 3131-3136.
10. Evans R.D., Magee J.W., Schauble J.H. // Synthesis. — 1988. — №11. — P. 862-868.
11. Santelli M., Viala J. // Tetrahedron Lett. — 1977. — Vol. 38, №25. — P. 4397-4401.
12. Ganem B. // J. Am. Chem. Soc. — 1976. — Vol. 98, №3. — P. 858-859.
13. Lindgren B.O., Svahn C.M. // Acta Chem. Scand. — 1970. — Vol. 24. — P. 2699-2703.
14. Карташов В.П., Кром Е.Н., Бодриков И.В. // ЖОрХ. — 1970. — №6. — С. 15-19.
15. Midmand M.M., Halterman R.L. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46, №6. — P. 1227-1229.
16. Winstein S., Goodman L. // J. Am. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76, №17. — P. 4368-4372.
17. Winstein S., Goodman L. // J. Am. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76, №17. — P. 4373-4378.
18. Homsy F., Rousseau G. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64, №1. — P. 81-85.
19. Lown J.W., Joshua A.W. // Canad. J. Chem. — 1977. — Vol. 55. — P. 131-140.
20. Lown J.W., Joshua A.V. // Canad. J. Chem. — 1977. — Vol. 55. — P. 122-130.

21. Galatsis P., Millan S.D., Nechala P., Ferguson G. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №22. — P. 6643-6651.
22. Galatsis P., Parks D.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №36. — P. 6611-6614.
23. Galatsis P., Millan S.D., Ferguson G. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №15. — P. 5048-5056.
24. Jung M.E., Nichols Ch. J. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №43. — P. 7667-7670.
25. Bartlett P.A., Myersom J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1978. — Vol. 100, №12. — P. 3950-3952.
26. Srebnik M., Mechoulam R. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1984. — №16. — P. 1070-1071.
27. Kang S.H., Hwang T.S., Kim W.J., Lim J.K. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №41. — P. 5917-5920.
28. Kang S.H., Hwang T.S., Lim J.K., Kim W.J. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 11, №5. — P. 455-460.
29. Kang S.H., Hwang T.S., Kim W.J., Lim J.K. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №32. — P. 4015-4018.
30. Kang S.H., Lee S.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №47. — P. 1955-1958.
31. Kang S.H., Lee S.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №47. — P. 7579-7582.
32. Landais Y., Planchenault D., Weber V. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, № 17. — P. 2987-2990.
33. Andrey O., Ducry L., Landais Y. et al. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №12. — P. 4339-4352.
34. Landais Y., Planchenault D. // *Synlett.* — 1995. — P. 1191-1193.
35. Kahn S.D., Hehre W.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1985. — Vol. 26, №31. — P. 3647-3650.
36. Chamberlin A.R., Mulholland R.I., Kahn S.D., Hehre W.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109, №3. — P. 672-677.
37. Bedford S.B., Bell K.E., Fenton G. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №43. — P. 6511-6514.
38. Bedford S.B., Bell K.E., Bennet F. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1999. — №15. — P. 2143-2153.
39. Lipshutz B.H., Barton C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №3. — P. 1084-1086.
40. Mihelich E.D., Hite G.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №18. — P. 7318-7319.
41. Berks J.M., Knight D.W., Seeman C.J., Weingarten G.G. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №39. — P. 7259-7262.
42. Bennet F., Bedford S.B., Bell K.E. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №43. — P. 6507-6510.
43. Galatis P., Manwell J.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №45. — P. 8179-8182.
44. Galatis P., Manwell J.J., Millan S.D. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №30. — P. 5261-5264.
45. Barks J.H., Khight D.W., Weingarten G.G. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1994. — №6. — P. 719-720.
46. Barks J.H., Weingarten G.G., Khight D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 2000. — №20. — P. 3469-3476.
47. Геваза Ю.И., Купчик И.П., Станинец В.И. // *XFC.* — 1988. — №11. — С. 1608-1610.
48. Wang B.U., Hyang J.W., Lin L.P., Shi M. // *Synlett.* — 2005. — №3. — P. 421-424.
49. Bew S.P., Barks J.M., Knight D.W., Middleton R.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №22. — P. 4447-4451.
50. Lipshutz B.H., Tirado R. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №26. — P. 8307-8311.
51. Bravo F., Castillon S. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — №3. — P. 507-516.
52. Fragale G., Wirth T. // *Eur. J. Org. Chem.* — 1998. — №7. — P. 1361-1369.
53. Deziel R., Malenfant E. // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60, №14. — P. 4660-4662.
54. Fujita K., Murata K., Iwaoka M., Tomoda S. // *Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1995. — №16. — P. 1641-1642.
55. Fujita K., Murata K., Iwaoka M., Tomoda S. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №6. — P. 2029-2048.
56. Takada H., Nishibayashi U., Uemura S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1999. — №11. — P. 1511-1516.
57. Wirth T. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1995. — Vol. 34, №16. — P. 1726-1729.
58. Back T.G., Dyck B.P. // *Chem. Commun.* — 1996. — №22. — P. 2567-2568.
59. Back T.G., Dyck B.P. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №11. — P. 3191-3208.
60. Tiecco M., Testaferrri L., Bagnoli I. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №17. — P. 3241-3245.

Надійшла до редакції 22.06.2007 р.