

УДК 547.316.6'64

## ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

*Салахов М. С., Исмаилов С. А.*

Обобщены результаты исследований в области внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения, проведенных за последние годы. Показаны синтетические возможности этой реакции для получения природных соединений ее высокая стерео- и региоселективность. Выявлены различия и сходство между внутримолекулярным и межмолекулярным [4+2]-циклоприсоединением.

Библиография — 207 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2008
II. Особенности внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения	2008
III. Построение аннелированных систем	2013
IV. Построение мостиковых циклических систем на основе эндоциклических диенов	2031
V. Катализируемое внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение	2037

## I. ВВЕДЕНИЕ

Изучение реакции внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения (ВМЦ [4+2]) привлекает большое внимание исследователей [1—3]. Это обусловлено специфическими возможностями синтеза полициклических природных соединений, в частности, сесквитерпенов, антибиотиков, алкалоидов, витаминов и др., с помощью указанной реакции, [4], а также ее высокой стерео- и региоселективностью, позволяющей синтезировать ряд каркасных структур, которые трудно получить другими методами [5—11]. Хотя полагают [1—3], что первая реакция ВМЦ [4+2] была описана в 1953 г. Альдером [12], открывшим в 1928 г. диеновый синтез [13], однако, следует заметить, что она была известна еще в 1948 г. на примере внутримолекулярного взаимодействия циклооктатетраена по Дильсу — Альдеру [14]. Имеющиеся в литературе обзоры [1—3], посвященные ВМЦ [4+2], охватывают период 1953—1978 гг. После появления этих обзоров бурно возросло число публикаций по данному направлению, в которых большое внимание уделено трактовке механизма этого типа циклоприсоединения, характеризующегося согласованным, но не синхронным образованием связей, супра-, а также антарაповерхностными взаимодействиями орбиталей, активностью и селективностью взаимодействующих компонентов, влиянием боковой цепи, связывающей диен и диенофил, на структуру переходного состояния (ПС), и катализаторов на стерео- и региоселективность реакции и т. д.

Эти и другие вопросы важны для выяснения механизма реакции Дильса — Альдера вообще и ВМЦ [4+2] в частности. В данном обзоре мы попытались рассмотреть эти вопросы, акцентируя внимание на публикациях, охватывающих период 1979—1983 гг.

II. ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОГО  
[4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

## 1. Стерео- и региоселективность

В зависимости от места связи диенофильного фрагмента с диеновым, в результате ВМЦ [4+2] могут образоваться различные изомеры [15]. Различная ориентация реагирующих фрагментов в ПС ((I) или (V), (III) или (VII)) создает дополнительные возможности образование раз-

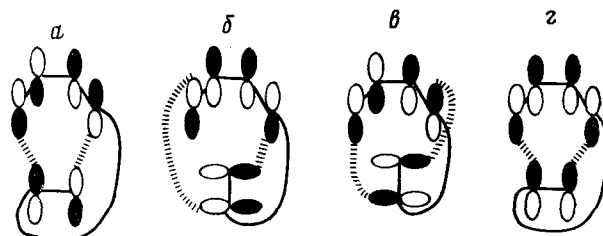
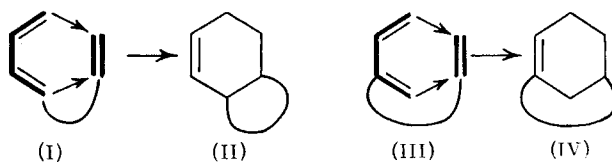


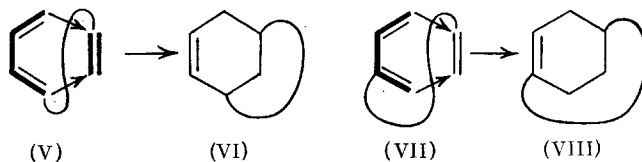
Рис. 1. Возможные пути взаимодействия орбиталей диена и диенофила при образовании региоизомеров (VI) и (VIII)

ных региоизомеров ((II) и (VI), (IV) и (VIII)):

Тип I:



Тип II:



Образование региоизомеров последнего типа может осуществляться четырьмя путями: а)  $ss$ -взаимодействием ВЗО диена и НВО диенофила; б)  $a,a$ -взаимодействием НВО диена и ВЗО диенофила; в)  $a,a$ -взаимодействием ВЗО диена и НВО диенофила; г)  $s,s$ -взаимодействием НВО диена и ВЗО диенофила (рис. 1). Однако  $s,s$ -взаимодействия (а, г) геометрически неблагоприятны по сравнению с  $s,s$ -взаимодействиями для ПС (I) и (III).

Следует отметить, что благодаря наличию связывающей мостиковой цепи атомов между фрагментами диена и диенофила, ПС для ВМЦ [4+2] является электронно-несимметричным, и значения коэффициен-

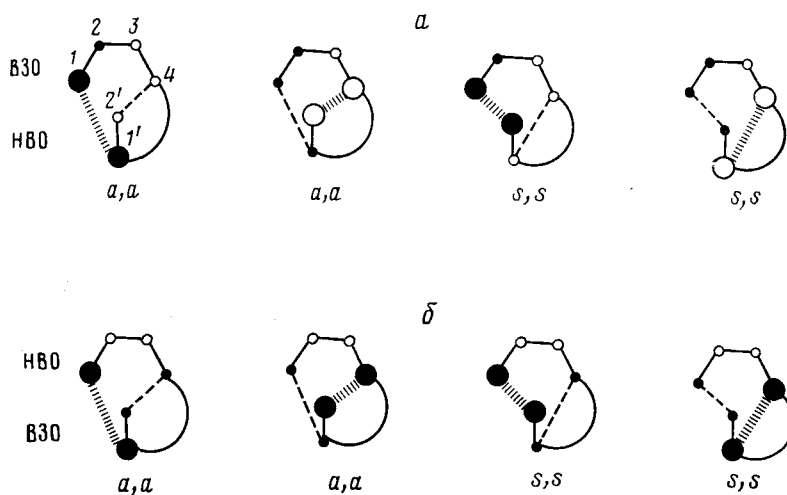
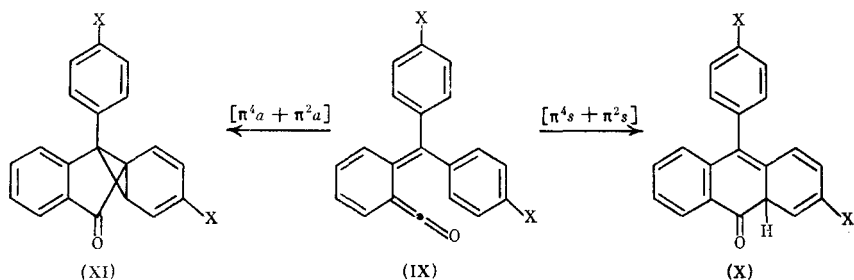


Рис. 2. Региоспецифичность при ВМЦ [4+2]; схематическое изображение атомных коэффициентов орбиталей диена (а) и диенофила (б)

тов атомных орбиталей диенового и диенофильного фрагментов должны быть разными. Этим определяется  $s,s$ - или  $a,a$ -взаимодействие орбиталей диена и диенофила [16], а также региоселективность циклоприсоединения. Большие коэффициенты у атомов C(4) и C(2'), а также у C(1) и C(1') благоприятствуют  $a,a$ -взаимодействию орбиталей, а большие коэффициенты у C(1) и C(2') или C(1') и C(4) —  $s,s$ -взаимодействию, что является отличительной особенностью региоселективности ВМЦ [4+2] от межмолекулярного [4+2] циклоприсоединения (ММЦ [4+2]) (рис. 2).

Таким образом, зная структуры конечного аддукта, энергий ВЗО и НВО диена и диенофила, а также коэффициенты атомных орбиталей, можно легко судить о пути взаимодействия орбиталей. В качестве примера можно привести ВМЦ [4+2] триена (IX), где вместо ожидаемого продукта (X) был обнаружен норкарадиен (XI) [17, 18].



Введение электронодонорного диметиламинного заместителя X увеличивает коэффициент ВЗО в  $n$ -положении бензольного цикла. С другой стороны, центральный углеродный атом кетеной группы, расположенный в плоскости  $\pi^*$ -орбитали, является электрофильным, так что при циклоприсоединении образуется связь между этим атомом и  $n$ -атомом углерода N,N-диметиламинофенильной группы (рис. 3).

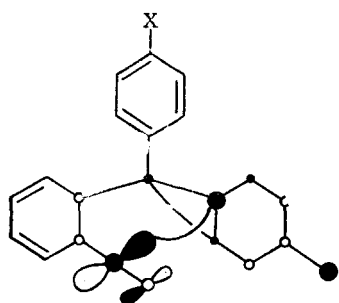
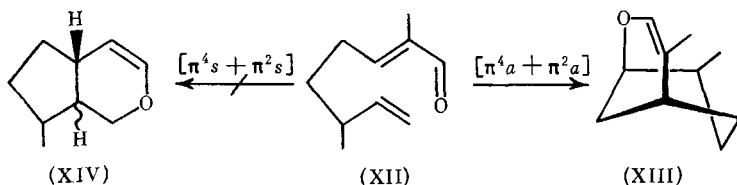


Рис. 3. Антараповерхностное взаимодействие орбиталей в соединении (IX)

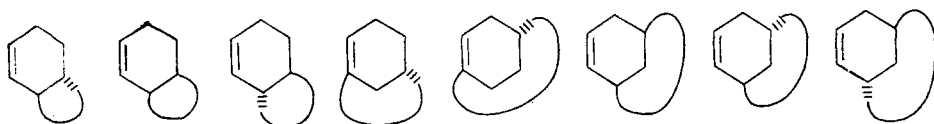
На основании расчета полной энергии и коэффициентов граничных орбиталей атомов в приближении CNDO/2 показано, что ВЗО N,N-диметиланилина и НВО ненасыщенного кетена мало различаются по энергии и, следовательно, взаимодействие между соответствующими фрагментами дает доминирующую стабилизацию в ПС при циклизации триена (IX).

Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение 2,6-диметил-2,7-октадиенала (XII) с использованием в качестве катализатора  $\text{BF}_3$  дает с 47%-ным выходом экзо-4,8-диметил-2-оксабицикло [3.3.1] нон-3-ен (XIII) — промежуточный продукт в синтезе иридомирмецина, инсектицидного иридоида, выделенного из *Iridomyrmex himilus* [19]:

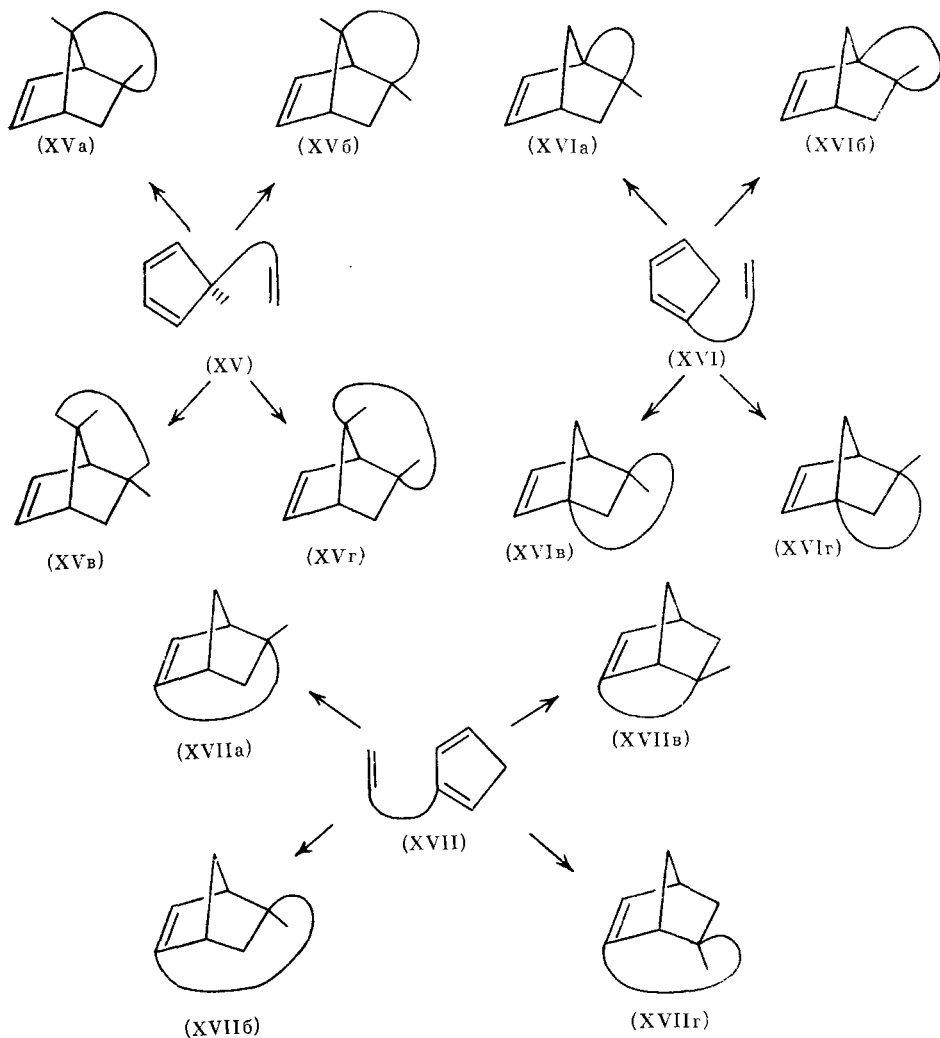


По-видимому, в этой реакции катализатор уменьшает энергию НВО диенала вследствие образования комплекса [20] и, таким образом, благоприятствует  $a,a$ -взаимодействию орбиталей диена и диенофила, в результате чего образуется продукт (XIII), а не (XIV).

Структура ПС циклоприсоединения и реализация конфигурации сочленения циклов (*цис*- или *транс*-, *эндо*- или *экзо*-), безусловно, будут зависеть от *E*- или *Z*-конфигурации исходных триенов. Триены, содержащие 1,3-бутадиеновые фрагменты, могут дать восемь стереоизомеров с учетом *транс*- и *цис*-сочленения аддуктов:



Для триена, состоящего из циклопентадиенового и этиленового фрагментов, формально, можно ожидать образования двенадцати структур:



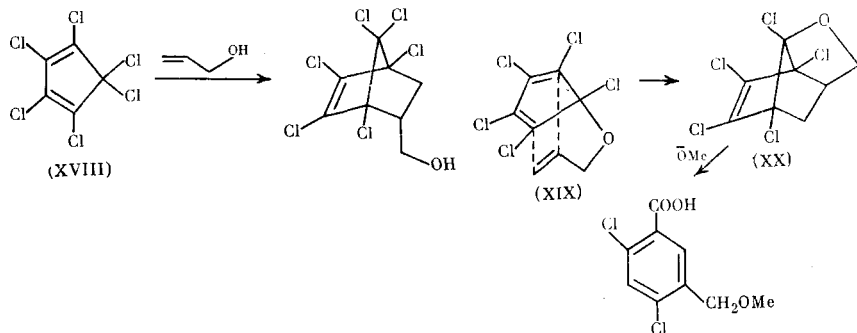
Образование изомеров (XVa), (XVd), (XVIc), (XVIIc) и (XVIId), в отличие от остальных структур, требует скручивания связывающей мостиковой цепи.

## 2. Структура и активность

Само собой разумеется, что структура субстрата не только влияет на стереохимию реакции, но и определяет его реакционную способность в исследуемых реакциях и, следовательно, активность реагента в различных реакционных сериях различна. Исходя из этого возникает вопрос,

как отличается активность одного и того же диена в процессах ВМЦ [4+2] и ММЦ [4+2].

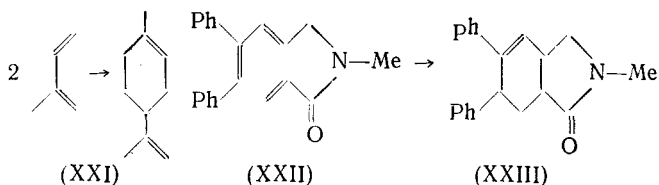
Известно [21], что ММЦ [4+2] гексахлорциклопентадиена (XVIII) с аллиловым спиртом протекает в довольно жестких условиях (125°С, 2 дня, запаянная ампула), в то время как 5-аллилокси-1,2,3,4,5-пентахлорциклопентадиен (XIX), полученный путем нуклеофильного замещения в диене (XVIII) под действием аллилового спирта, спонтанно превращается в конечный продукт (XX) при комнатной температуре [22]:



При действии метилата натрия на (XX) обнаружена новая перегруппировка [23].

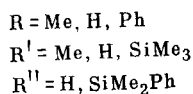
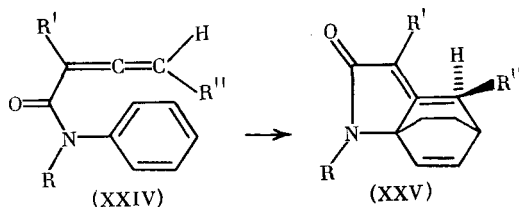
Наличие заместителей в диенофильной части триена не препятствует протеканию ВМЦ [4+2]. Вероятно, стерические факторы здесь не являются доминирующими.

Известно [25], что энтропия активации для перициклических реакций, в том числе, для ММЦ [4+2] играет большую роль и увеличение ее отрицательного значения говорит о большей упорядоченности системы. Ожидалось, что ПС в случае ВМЦ [4+2] будет более упорядочено, чем для реакции ММЦ [4+2]. Однако в литературе практически нет подходящих примеров такого сопоставления. Что касается сравнения величин  $\Delta S^\ddagger$  для димеризации изопрена и ВМЦ [4+2] соединения (XXII)

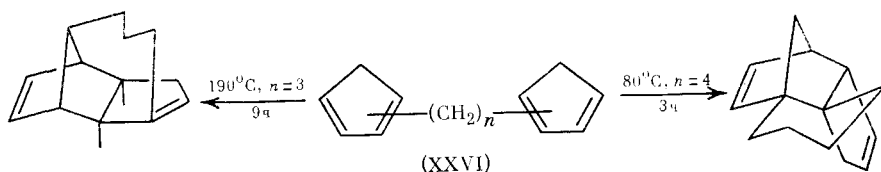


в продукт (XXIII), то полученное значение  $\Delta S^\ddagger$  для димеризации изопрена более отрицательное, чем для реакции (XXII)  $\rightarrow$  (XXIII) (—41 и —14,4 э. е. соответственно), является неожиданным [2] и, по-видимому, обусловлено несинхронностью образования связей при ВМЦ [4+2] [26—29].

Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение алленового фрагмента с фенильным кольцом в соединении (XXIV) протекает легко с образованием продукта (XXV), хотя для ММЦ [4+2] такая термическая реакция запрещена [30]:



Необходимо учесть, что не всегда ВМЦ [4+2] идут с большей скоростью, чем ММЦ [4+2]. Например, димеризация цикlopentadiена легко протекает при комнатной температуре [31]. Однако ВМЦ [4+2] полиметиленициклопентадиенов (XXVI),  $n=0-12$ , [32] требует более жестких условий:



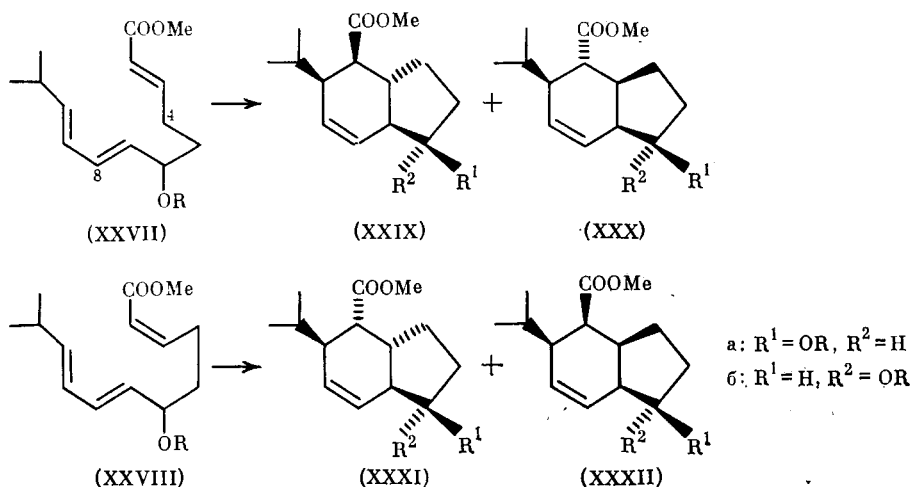
Из данных табл. 1 и сведений, приведенных в обзорах [1—3] вытекает, что активность триенов существенным образом определяется длиной и конформационными особенностями мостиковой цепи, связывающей диеновый и диенофильный фрагменты в триене.

### III. ПОСТРОЕНИЕ АННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМ

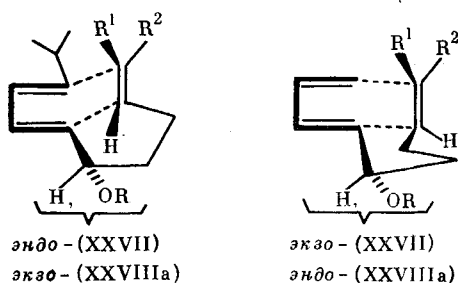
#### 1. 6/5-Аннелированная система

Интенсивное исследование в построении 6/5-аннелированной кольцевой системы (сконденсированные кольца, состоящие из 6- и 5-членных фрагментов) ведется, в основном, тремя группами исследователей [39—44, 49—53].

С целью изучения возможности полного синтеза ( $\pm$ )-дендробина рассмотрена стереохимия реакции ВМЦ [4+2] метил (*E,E,E*)- и метил (*Z,E,E*)-6-алкокси-11-метил-додека-2,7,9-триеноата (XXVII) и (XXVIII) [39]:



Установлено, что во всех случаях *транс*-гексагидроинденовые циклы (XXIX), (XXXI) образуются в большей степени, чем *цис*-изомеры (XXX), (XXXII). Понижение температуры реакции благоприятствует образованию *транс*-изомеров (XXIX) и (XXXI). ПС в форме ванны, приводящее к образованию изомеров (XXXIIa, б), невыгодно из-за стерического взаимодействия между атомом Н при С(8) и группой OR, чем объясняется соотношение (XXX)/(XXXII) в продуктах реакции. Анализ молекулярной модели показывает, что подобная геометрия легче достигается в ПС, приводящем к *транс*-сочлененным продуктам (*эндо*-(XXVII) и *экзо*-(XXVIIIa)), чем в ПС, приводящем к *цис*-сочлененным продуктам (*экзо*-(XXVII) и *эндо*-(XXVIIIa)).



Этот эффект считается достаточным для конкуренции с *эндо*-правилом Альдера в определении стереохимических последствий циклизации триена (XXVIIIa).

При ВМЦ [4+2] метилдека-2,7,9-триеноатов (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI) также наблюдается преобладание *транс*-изомеров (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL) [40, 41] (табл. 2).

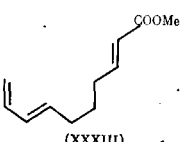
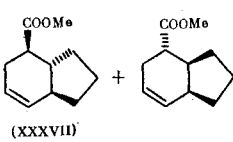
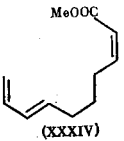
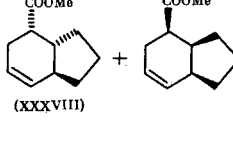
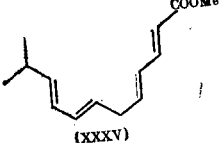
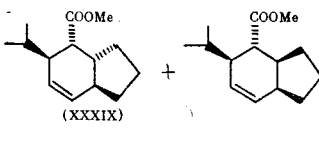
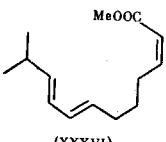
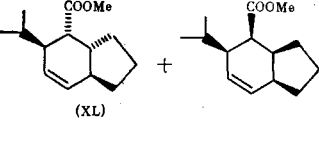
Таблица 1

Влияние боковой цепи, связывающей диен и диенофил, на параметры ВМЦ [4+2] по сравнению с ММЦ [4+2]

Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение	Ссылки	Межмолекулярное [4+2] циклоприсоединение	Ссылки
<p>120°, 96%</p> <p>27%</p>		<p>0°, 5ч</p> <p>95%</p>	[36]
<p>180°</p> <p>36%</p>	[34]	<p>0°, 16ч</p> <p>96%</p>	[37]
<p>176°, 48ч</p> <p>25,2%</p>	[35]	<p>170°</p> <p>45%</p>	[38]

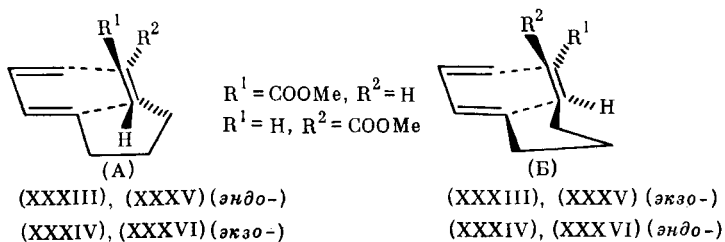
Таблица 2

Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение метилдека-2,7,9-триеноатов [40, 41]

Триены	Условия	Продукты	Выход, %	транс/цис
 (XXXIII)	150°, 24 ч	 (XXXVIII)	65	60:40
 (XXXIV)	180°, 5 ч	 (XXXVIII)	75	65:35
 (XXXV)	150°, 40 ч	 (XXXIX)	72	72:28
 (XXXVI)	180°, 5 ч	 (XL)	75	67:33

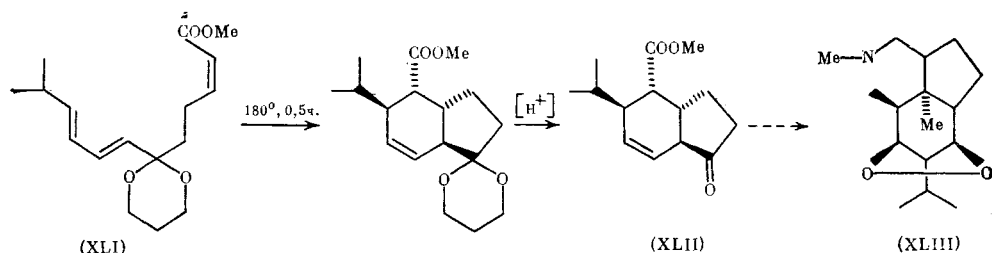
Как видно из табл. 2, селективность для *транс*-сочлененных аддуктов, по-существу, не зависит от стереохимии диенофила и *эндо*-правило, наверняка, предсказывает последствия циклизации триенов (XXXIV) и (XXXVI). Вторичное орбитальное взаимодействие не влияет на определение последствий циклизации *транс*-триенов (XXXIII) и (XXXV), так как оно стабилизирует *эндо*-ПС. Нарушение *эндо*-правила может быть следствием напряжения в ПС (Б) по сравнению с (А), что затрудняет образование конформации ванны для циклогексенового кольца в ПС (Б).

Кроме того, стерические взаимодействия между атомами водорода метиленовой группы в положении 4 и метиновой группы в положении 8 наблюдается только в случае ПС (Б), где эти атомы находятся в заслоненном положении.

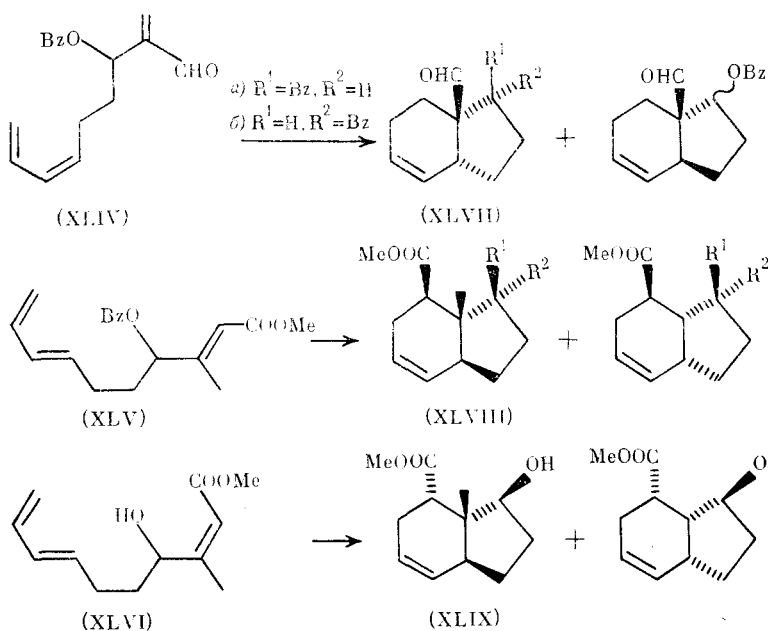


Необычная *транс*-стереоселективность ВМЦ [4+2] для триена (XLI) обеспечила успех ключевой стадии в улучшенном синтезе гексагидроинденона (XLII), предшественника дендробина (XLIII) [42, 43].

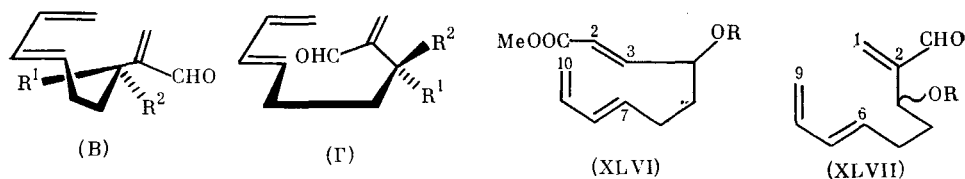




ВМЦ [4+2] ангулярно метилзамещенных триенов (XLV) и (XLVI) также дает преимущественно *транс*-изомеры (XLVIII) и (XLIX) [44]; полученные аддукты являются важными структурными элементами в синтезе производных витамина D.

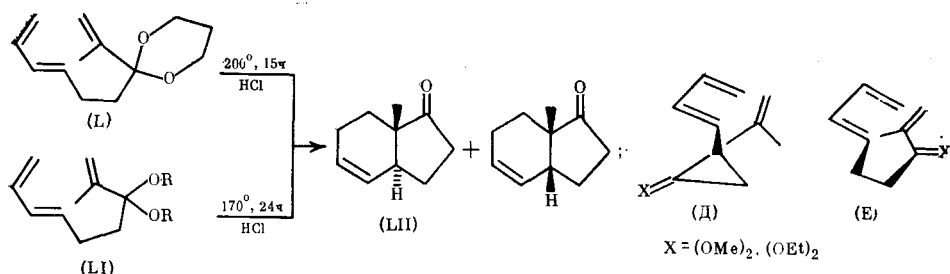


Интересно, что циклизация соединения (XLIV) показывает обратное — предпочтительную *цис*-селективность. В случае триена (XLIV) основной продукт получается из ПС (В), в котором альдегидная группа занимает *экзо*-положение относительно диена. Однако *цис*-сочлененное ПС (В) энергетически менее выгодно, чем *транс*-(Г). Установлено, что коэффициенты НВО при С(1) и С(9) выше, чем при



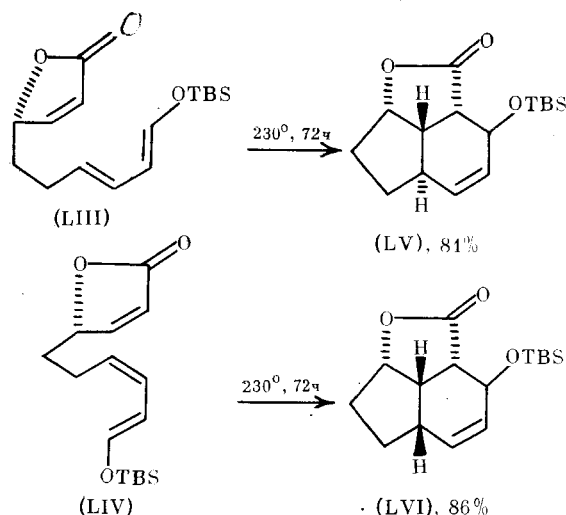
С(2) и С(6). Этот факт является доминирующим при образовании *цис*-изомера (XLVII) и поэтому предпочтительным оказывается согласованное, но не синхронное взаимодействие орбиталей диена и диенофила.

Предпочтительное образование ангулярно замещенного *транс*-гидрин-денона (LII), содержащего фрагмент эстрогена, наблюдается при термоллизе триенов (L) и (LI) [45, 46].

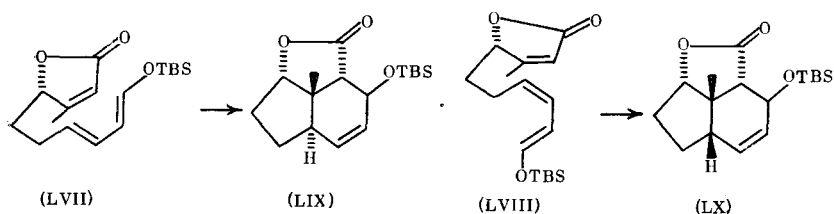


*эндо*-ПС (Д) характеризуется значительными стерическими препятствиями за счет взаимодействия между одной из алкоксигрупп и бутадиеновой системой, однако соответствующее *экзо*-ПС (Е) является более стабильным.

*транс*-Гидринденовая система, синтон для 11-дезоксипростагландин и 11-кетостероида, была синтезирована из триенов (LIII) и (LIV) [47].

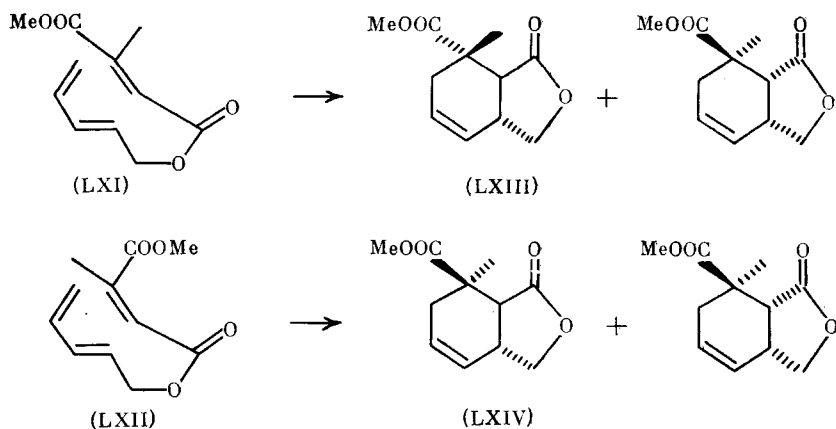


Интересно, что *E, E*-триен (LIII) дает только *транс*-продукт (LV), в то время как циклизация *E, Z*-триена (LIV) приводит исключительно к *цис*-изомеру (LVI). Результаты исследований показывают преимущественную *экзо*-ориентацию бутенолидного фрагмента в ПС циклизации. Англярно метилзамещенные аналоги этих триенов также реагируют полностью стереоселективно, т. е. *E, E*-(LVII) → (LIX) и *E, Z*-(LVIII) → (LX):



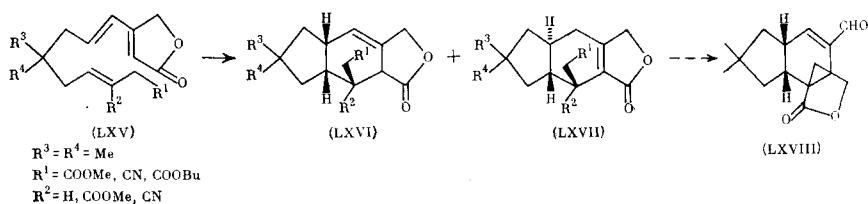
Предполагается, что жесткая структура бутенолида способствует необходимой ориентации диенофила в ПС и обеспечивает стереоселективность реакции ВМЦ [4+2].

Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение эфиров мезоконовой кислоты (LXI) и сорбилцитраконата (LXII) дает предпочтительно *транс*-изомеры (LXIII) и (LXIV) [48].

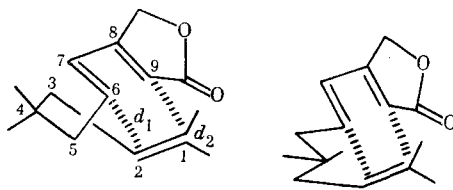


Соотношение *транс/цис* составляет 4,3 : 1.

При ВМЦ [4+2] триена (LXV), приводящем к синтезу сесквитерпенового антибиотика — маразмовой кислоты (LXVIII), также обнаружена *транс*-стереоселективность циклизации [49—51]:



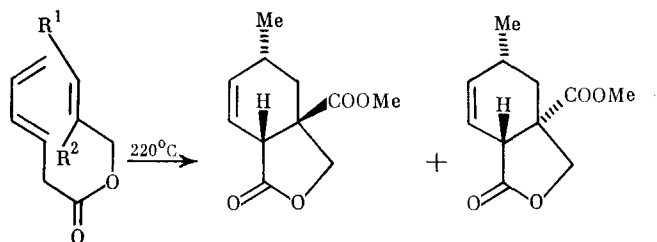
Основным требованием для образования *транс*-гидринденов является несвязанное взаимодействие диенового и диенофильного фрагментов, которое приводит к несимметричному ПС. Вторичное орбитальное взаимодействие энергетически не в состоянии преодолеть неблагоприятные несвязанные взаимодействия в ПС, ведущем к *цис*-изомеру.



Отсутствие влияния стерического объема заместителей на стереохимию циклизации объясняется несимметричным ПС, в котором расстояние между атомами С(6) и С(2) ( $d_1$ ) меньше, чем между С(9) и С(1) ( $d_2$ ). Это обусловлено большими коэффициентами МО у С(2), чем у С(1), вследствие сильной поляризации диенофильного фрагмента молекулы заместителями при С(1). Кинетические данные показывают, что на скорость циклизации сильно влияет природа заместителей в триене. Бóльшая скорость циклизации при использовании заместителя COOR у С(1) по сравнению с CN находится в соответствии с литературными данными [52] о влиянии заместителей (COOR > CN) на скорость ММЦ [4+2]. Относительно меньшее увеличение скорости реакции вторым заместителем COOR у С(1) по сравнению с CN объясняется стерическим ингибированием резонанса вследствие невозможности копланарного расположения двух групп COOR и связи С=С. Считается, что меньшая скорость циклизации триена (LXV),  $R^3=R^4=\text{Me}$ , в *транс*-гидринден (LVII) по сравнению с соответствующим *цис*-изомером обусловлена тем, что вве-

дение метильных групп в связывающую цепь увеличивает долю цисоидных конформеров с благоприятным для циклизации расположением диена и диенофила, что приводит к уменьшению  $\Delta S^\ddagger$  на  $\sim 3$  э. е.

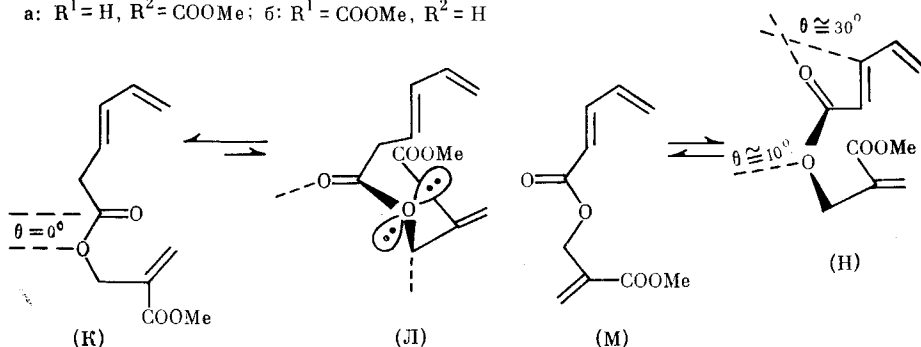
Влияние структуры связывающей цепи на образование продуктов также было показано на примерах реакций триенов (LXIXa, б) [53]. В обоих случаях, в результате ВМЦ [4+2] вместо ожидаемых  $\delta$ -лактонов получены  $\gamma$ -лактоны, причем природа перегруппировки неясна:



(LXIXa, б)

(LXXa)

а:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = COOMe$ ; б:  $R^1 = COOMe$ ,  $R^2 = H$



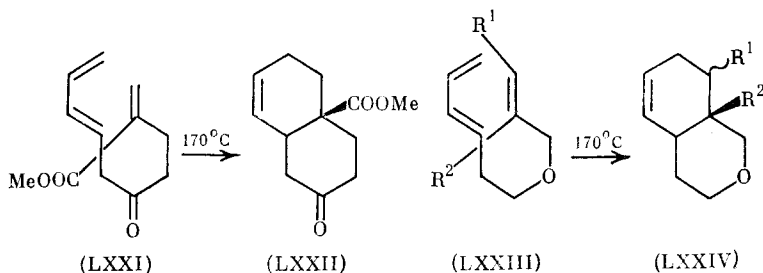
(K)

(Л)

(M)

(H)

Считается, что перегруппировка двойных связей в триене (LXIXa, б) является лимитирующей стадией реакции. В случае ПС (Л) двугранный угол между  $\pi$ -системой CO-группы и неподеленной электронной парой кислорода должен составить  $90^\circ$ , что препятствует перекрыванию орбиталей диена и диенофила. В то же время в случае (H) таких ограничений нет и ВМЦ [4+2] происходит легко. С целью подтверждения этого проведено ВМЦ [4+2] модельных соединений (LXXI) и (LXXIII), у которых отсутствует сложноэфирная группа, следовательно, отсутствует орбитальное взаимодействие между  $\pi$ -системой CO и неподеленной электронной парой на кислородном атоме. В результате, как и следовало ожидать, образуются продукты циклизации (LXXII) и (LXXIV), что указывает на определяющую роль указанных взаимодействий в стереоконтроле ВМЦ [4+2]:



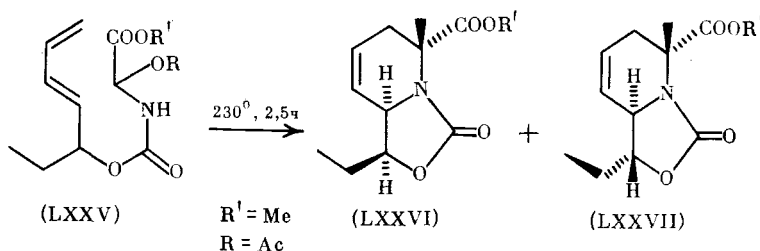
(LXXI)

(LXXII)

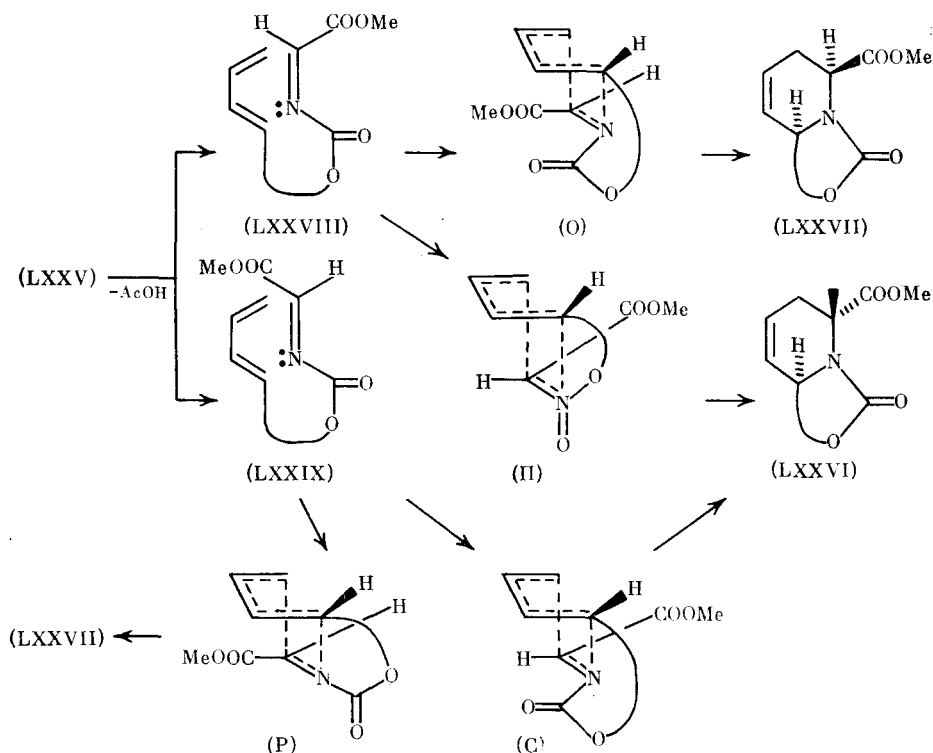
(LXXIII)

(LXXIV)

Для синтеза спермидиновых алкалоидов, таких как плаустрин и ангидроканабизативин, исследованы реакции ВМЦ [4+2] триена (LXXV) и показано, что термолит протекает полностью стереоселективно с образованием смеси *транс*-продуктов (LXXVI) и (LXXVII) [54—56]:

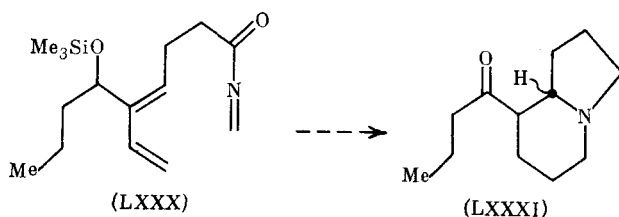


Выход 59%, соотношение изомеров 55—45. Допускается, что предшественниками продуктов (LXXVI) и (LXXVII) могут быть *Z*-имин(азамалеат) (LXXVIII) или же *E*-имин(азафумарат) (LXXIX), полученные отщеплением AcOH при термоллизе диена (LXXV); имины образуют соответствующие продукты циклоприсоединения:

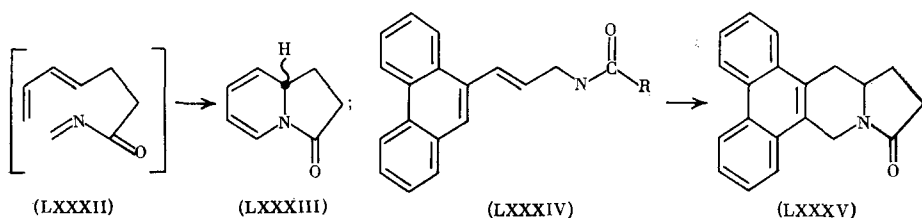


В отличие от предположений Роуша, авторы этих работ [54—56] считают, что длина мостиковой цепи не влияет на стереохимию конечных продуктов и *экзо*-азамалеатное ПС (П) энергетически более приемлемо, чем (О). Переходное состояние (О) не приводит к ожидаемому продукту; поэтому образование азамалеата в этом процессе отвергается; авторы [54—56] предполагают, что вторичное орбитальное взаимодействие между СО-группой при азоте и диеновой частью молекулы обуславливает стереоконтроль циклизации и она происходит через азафумарат (LXXIX), приводящий к ПС (С).

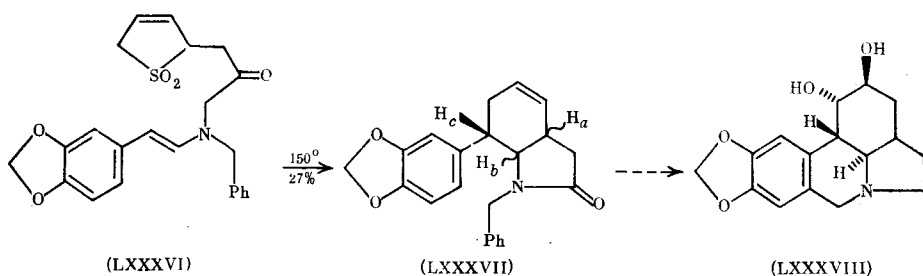
Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение предполагаемого промежуточного диенацилимина (LXXX) является ключевой стадией при синтезе алкалоида элеоканина-А (LXXXI) [57]:



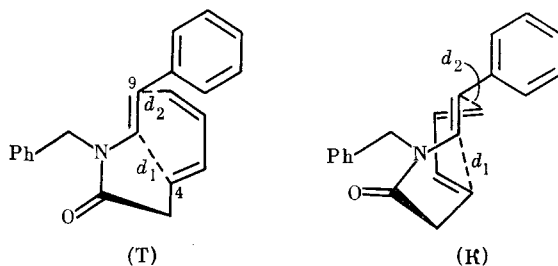
Осуществлен также синтез двух индолизидиновых алкалоидов —  $\alpha$ -коницина (LXXXIII) и тилофорина (LXXXV) с использованием ВМЦ [4+2] триенов (LXXXII) и (LXXXIV) [58]:



*транс*-Стереоселективность циклизации была обнаружена также при получении антибиотика ликорина (LXXXVIII) из триена (LXXXVI) по [59]:

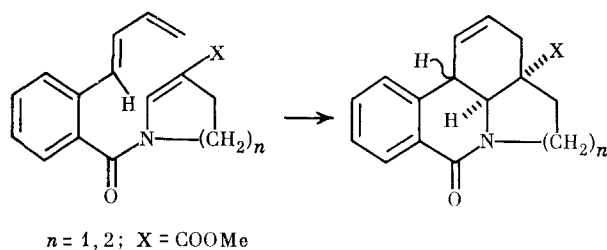


Для интерпретации стереохимических последствий рассмотрены модели согласованного циклоприсоединения с несимметричным ПС, имеющим бирадикальный или цвиттер-ионный характер.

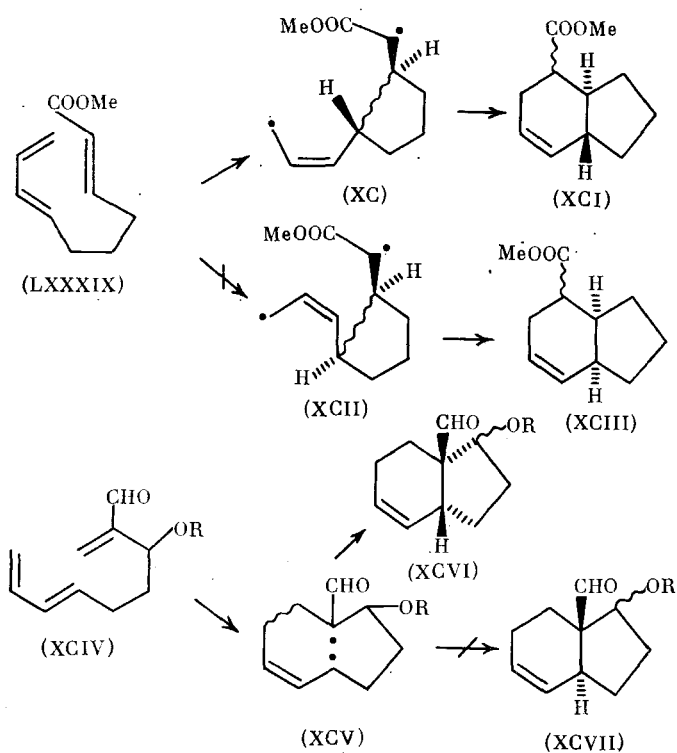


Относительная скорость циклоприсоединения зависит от стабилизации радикального центра соседними группами. Если арильный заместитель при С(9) стабилизирует свободный радикал в большей степени, чем атом азота при С(8), то образованию связи С(4)—С(8) будет предшествовать образование связи С(1)—С(9), т. е. для (К)  $d_2 < d_1$ . Таким образом, можно предсказать стереохимию циклизации; в рассматриваемом случае наблюдается *транс*-стереоселективность реакции, а ПС (Т) должно привести к *цис*-сочлененному продукту.

Галантановая система, являющаяся ядром многих алкалоидов *Amaryllidaceae*, была синтезирована с помощью ВМЦ [4+2] по схеме [60]:

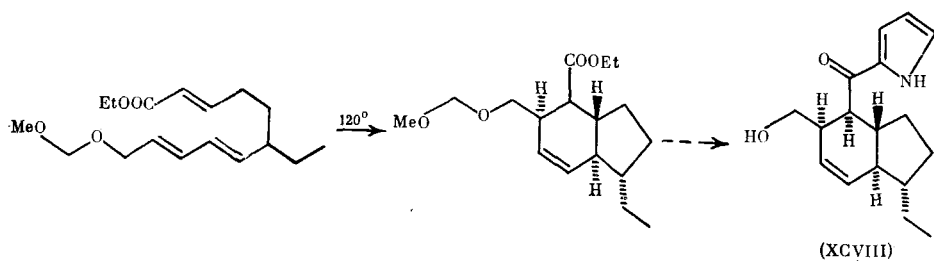


Бирадикальный характер ПС ВМЦ [4+2] был также изучен на примерах триенов (LXXXIX) и (XCIV) [61]:

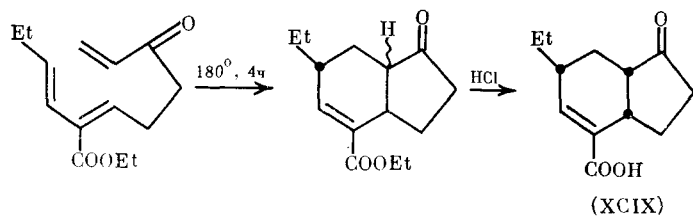


Преимущественное образование *транс*-изомера (XCI) из триена (LXXXIX) и *цис*-изомера (XCVI) из триена (XCIV) объясняется согласованным, но не синхронным ПС циклизацией; в частности, «зигзагообразное» ПС (XCII) находится в энергетически менее выгодном состоянии, чем ПС (XC). Если связи при циклизации триена (XCIV) образуются несинхронно, то ПС должно принимать конфигурацию 9-членного цикла. Это такое состояние, в котором стерические напряжения при образовании *цис*-гидриндена падают до минимума.

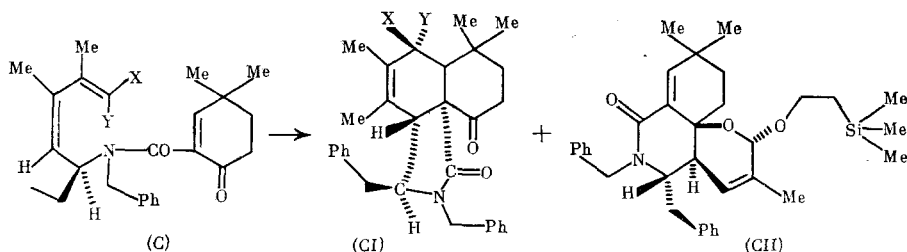
«Правая» половина нового ионофора — антибиотика X-14547 A (XCVIII) с высоким выходом получается [62] из *транс*-гидринденовой системы:



(±)-Коронофаковая кислота (XCIX), выделенная из культуральной среды *Pseudomonas coronafaciens* является структурным фрагментом фитотоксина коронатина и получается из гидринденовой системы с общим выходом 7% [63, 64]:

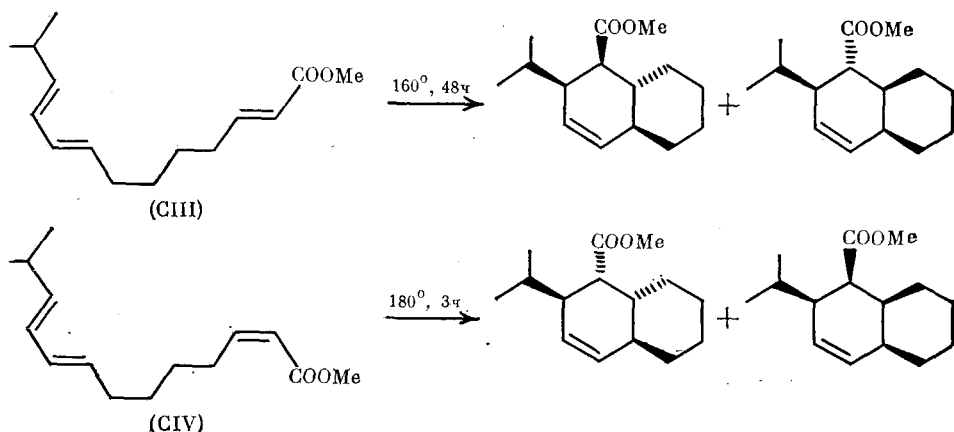


Внутримолекулярное  $[4+2]$  циклоприсоединение является оригинальным методом синтеза хиральных соединений; в частности, циклизация хиральных триенов (C, а, б) (а:  $X=Y=H$ ; б:  $X=OCH_2CH_2SiMe_3$ ;  $Y=H$  или  $OCH_2CH_2SiMe_3$ ) протекает стерео- и энантиоселективно [65—67], в результате чего из триена (Ca) получается продукт (CIa) ( $X=Y=H$ ), а из триена (Cb) образуется смесь продуктов (CIa) ( $X=CH_2-CH_2SiMe_3$ ,  $Y=H$ ) и (CII), являющихся предшественниками цитохалазина C:

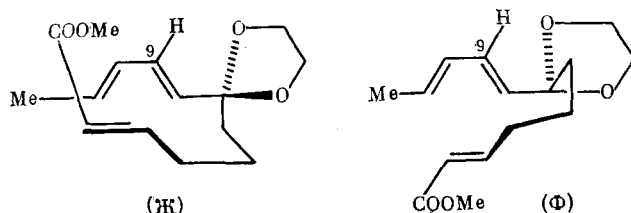


## 2. 6/6-Аннелированная система

Образование 6/6-аннелированной системы по стереохимии в некоторой степени, отличается от образования 6/5-системы. При полном синтезе хлортрикина обнаружено, что ВМЦ  $[4+2]$  2,8,10-триеноатов (CIII) и (CIV) приводит предпочтительно к *цис*-сочлененным продуктам [68]:

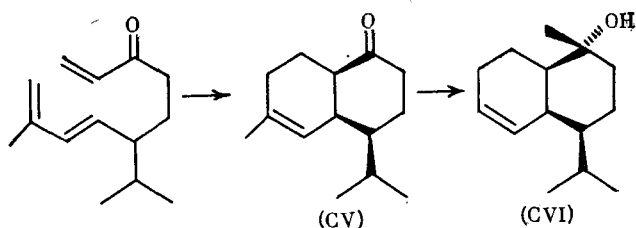


Рассмотрение молекулярных моделей Дрейдинга *цис*- и *транс*-ПС (Ж) и (Ф) показывает, что развивается в *транс*-ПС (Ж) заслоненное 1,3-взаимодействие между атомом H при C(9) и группой OR при C(7), в то время как в *цис*-ПС (Ф) оно отсутствует. Это взаимодействие достаточно хорошо объясняет возрастающую селективность и для других ундекатриенов, имеющих заместители при C(7).

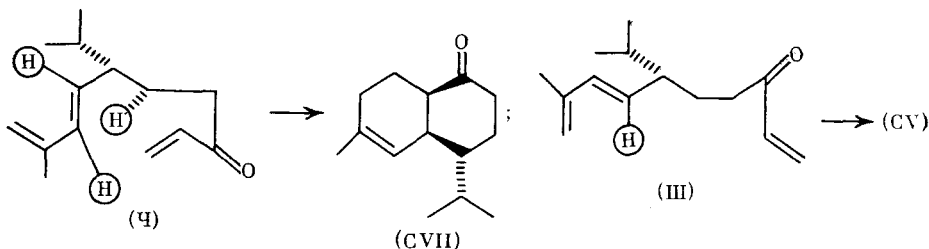


Синтез кристаллического сесквитерпенового спирта ( $\pm$ )-торрейола (CVI) также проходит через образование *цис*-сочлененного продукта (CV) [69]:

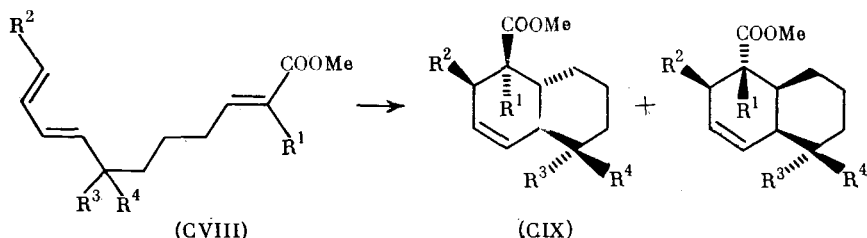




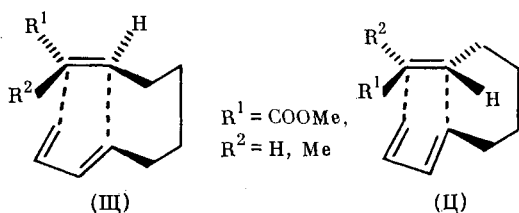
Образование *цис*-изомера (CV), а не *транс*-(CVII) объясняется стерическими затруднениями в ПС (Ч) («кресло»), поскольку изопропильная группа находится в *син*-положении к угловарному атому H; в то же время в ПС (III) («ванна») такие затруднения отсутствуют.



Особенности стереохимии ВМЦ [4+2] различных триенов (CVIII) ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{OAlk}$ ,  $R^3 + R^4 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) позволяют синтезировать хлортиколид (CIX) — фрагмент молекулы — хлортицина, продуцируемого культурой *Streptomyces antibioticus* [70].

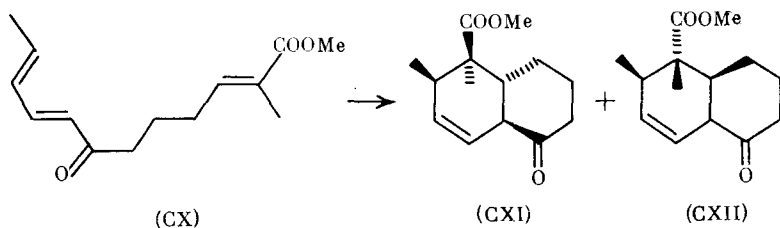


При этом показано: а) несколько неожиданное преимущественное образование *цис*-сочлененных продуктов; б) отсутствие зависимости селективности реакции от стереохимии диенофилов; в) независимость стереохимического маршрута реакции от вторичного орбитального взаимодействия. В большинстве случаев основные продукты образуются через ПС типа (Ш). Следовательно, *эндо*-правило нарушается при реакции *E,E,E*-триенов.

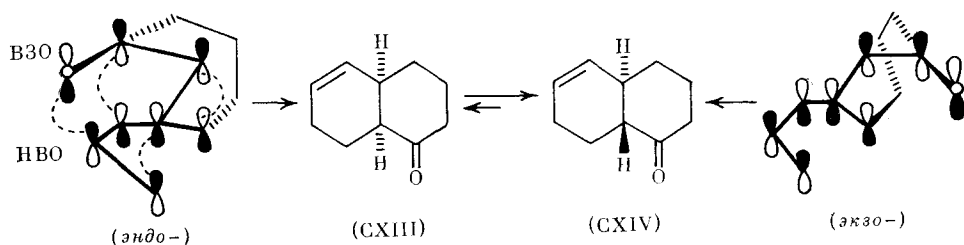


Установлено, что циклизация является кинетически контролируемой. Поэтому следует считать, что *цис*-сочлененное ПС (Ш) несколько ниже по энергии, чем *транс*-(Ц) (на 1,0—1,2 ккал/моль). Во всех случаях селективность сильно зависит от тонких стерических конформационных эффектов. Другим хорошо известным фактором, влияющим на стереохимические последствия ВМЦ [4+2] является характер гибридизации атомов или атомных групп в цепи, связывающей диен и диенофил [71].  $sp^2$ -

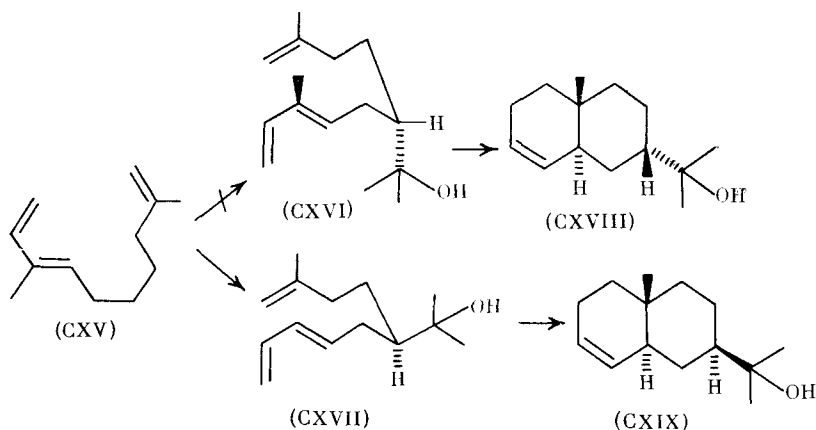
Гибридные атомы в аллильном положении диена повышают копланарность диена в ПС реакции; таким образом, орбитали перекрываются вдоль координаты реакции.  $sp^2$ -Гибридизация в аллильном положении диена приводит к противоположному результату по сравнению с  $sp^3$ -гибридизацией. Это подтверждено [71] на примере циклизации триена (CX):



Соотношение (CXI) : (CXII) = 65, 35. Исходя из рассмотрения моделей Дрейдинга предполагается, что C=O-группа приобретает копланарность с бутадиеновым фрагментом; таким образом, указанная конфигурация легко получается только при трансoidном положении, что приводит преимущественно к *транс*-сочлененному продукту (CXI). Для объяснения этого в случае других подобных примеров привлекается вторичное орбитальное взаимодействие, которое благоприятствует *эндо*-ПС [72]. Переход от соединения (CXIII) к продукту (CXIV), представляющий собой кинетически контролируемую реакцию, обеспечивает предпочтение *эндо*-стереоселективности циклизации по отношению к C=O-группе:

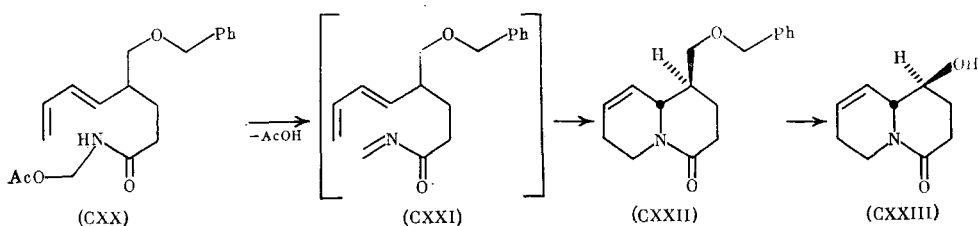


Предпочтительное образование *транс*-сочлененных циклов наблюдается при синтезе кристаллического сесквитерпенового спирта —  $\alpha$ -эвдесмола (CXIX) с помощью ВМЦ [4+2] из триена (CXV) [73]. Благодаря аксиальному расположению оксиизопропильного фрагмента в ПС (CXVI), наблюдается стерическое взаимодействие этого фрагмента с остальной частью молекулы, что в случае (CXVII) совершенно не имеет места.

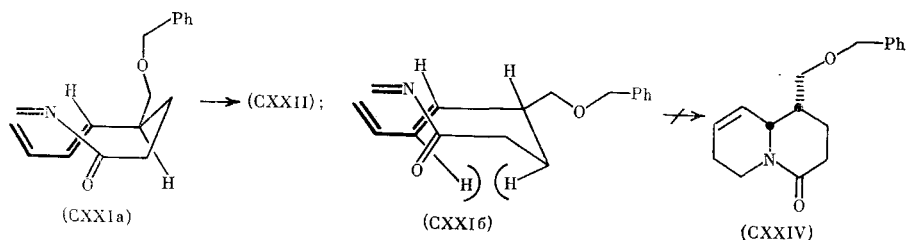


При эффективном синтезе *эпи*-лупинина (CXXIII), относящегося к классу хинолизидиновых алкалоидов, выявлено [74], что ВМЦ [4+2]

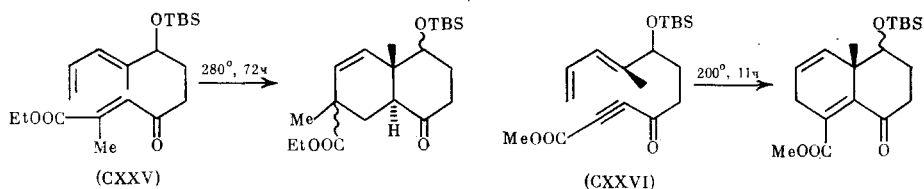
триена (СХХ) протекает строго стереоселективно по пути ранее предложенной имино-реакции [54—56]:



Предполагается, что имин (СХХI) циклизуется через ПС (СХХIа). Как в случае ПС (СХХIа), так и в случае ПС (СХХIб) наблюдается *эндо*-расположение группы  $\text{C}=\text{O}$ , поэтому в образующемся лактонном цикле объемистая группа  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  занимает квазиэкваториальное положение. В ПС (СХХIа) связывающая цепочка принимает форму квазиванны, и именно такое ПС приводит к продукту (СХХII). С другой стороны, в ПС (СХХIб) лактамное кольцо принимает конформацию квазикресла и соответствующий продукт (СХХIV) не обнаруживается. Рассмотрение моделей показывает, что в креслообразном ПС (СХХIб) существует неблагоприятное несвязанное взаимодействие между атомом водорода винильной части диена и квази-аксиальным атомом водорода в соединяющей цепи.

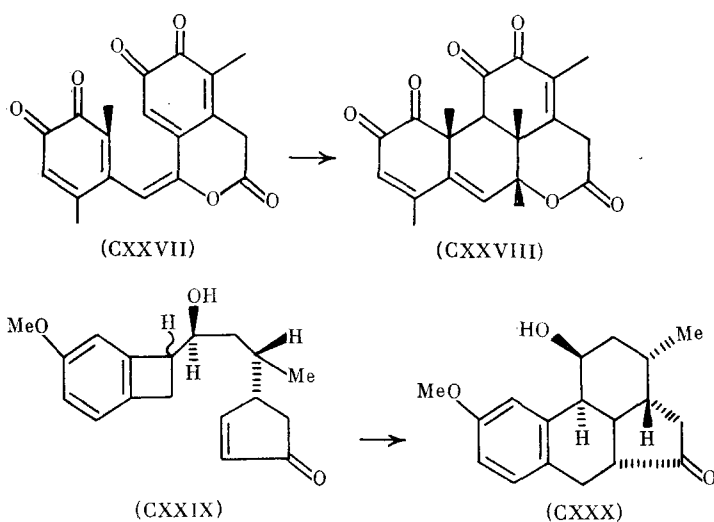


*транс*-Сочлененная декалиновая система, содержащая ангулярную метильную группу, являясь структурной частью терпеноидов и стероидных натуральных продуктов, легко получается [75] из триена (СХХV) и тетраена (СХХVI):

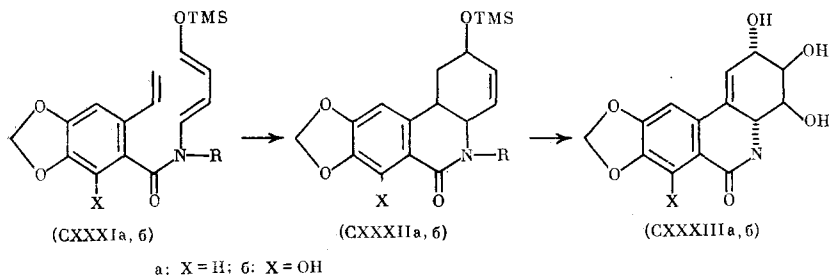


Дитерпеноидное соединение квассин (СХХVIII), имеющее в составе семь асимметрических центров, синтезируется стереоселективно из *орто*-хинона (СХХVII) с помощью ВМЦ [4+2] [76]. Соединения этого типа являются высококислородными дегидратированными терпенами и содержатся в растении *Simaroubaceae*. Другим возможным путем для получения (СХХVIII) является [77] ВМЦ [4+2] производного бензоцикло-

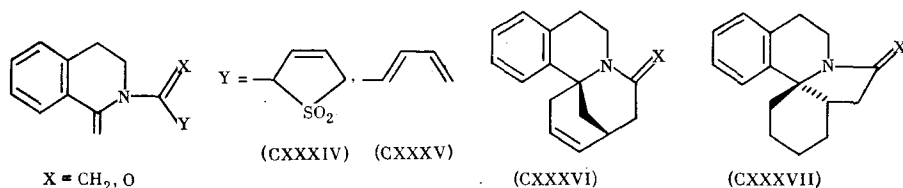
бутена (CXXIX), продукт (CXXX) которого через несколько стадий пре-  
вращается в кваксин (CXXVIII):



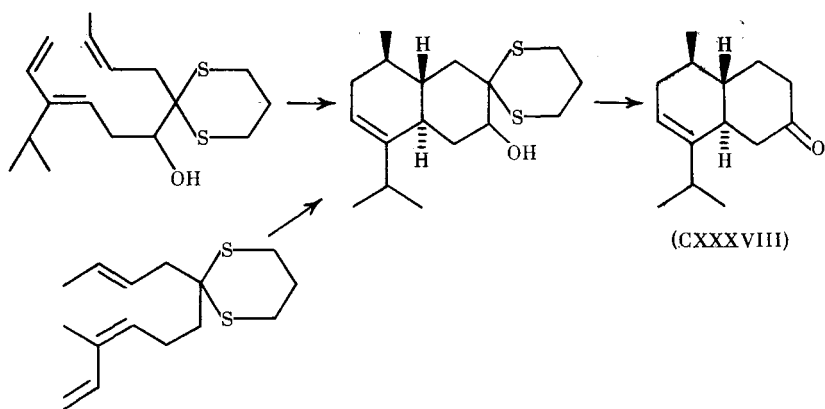
Вещества ликорикидин (CXXIIIa) и нарниклазин (CXXIIIб) пред-  
ставляют значительный интерес благодаря своей биологической актив-  
ности; в частности, они ингибируют синтез протеина и обладают мощной  
антиопухолевой активностью. Их легко синтезируют [78] из триенов  
(CXXXIa, б) применяя ВМЦ [4+2]:



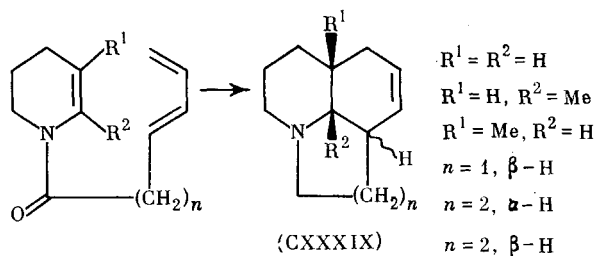
Для разработки нового пути синтеза алкалоидов с тетрациклическим  
спирановым скелетом, характерным для эритриновых алкалоидов, изу-  
чена [79, 80] реакция ВМЦ [4+2] енаминов и енамидов (CXXXIV),  
(CXXXV); однако в результате вместо ожидаемых соединений  
(CXXXVII) получены мостиковые аддукты (CXXXVI):



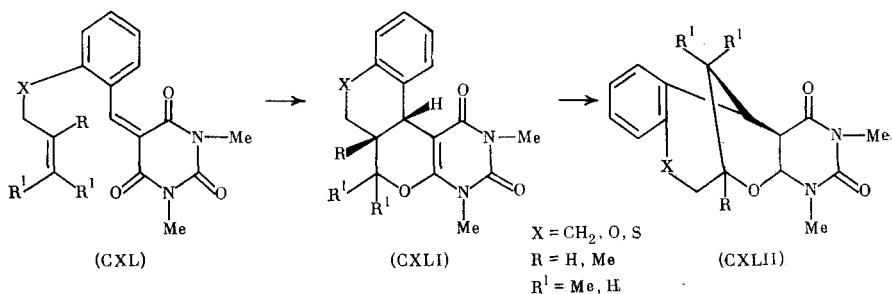
При получении кадаланового сесквитерпена элизоарена (CXXXVIII)  
с помощью ВМЦ [4+2] наблюдается *транс*-стереоселективность цикли-  
зации [81]:



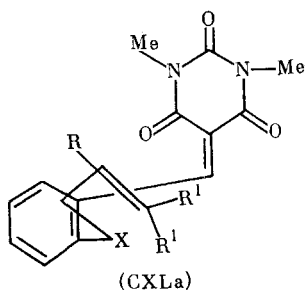
Однако при синтезе алкалоидов *Aspidosperma* образуются *цис*-сочлененные продукты (CXXXIX) [82]:



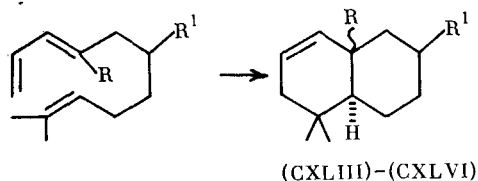
При термоллизе триенов (CXL) получают смеси продуктов (CXLI) и (CXLII) в соотношении 20 : 1 [83]:



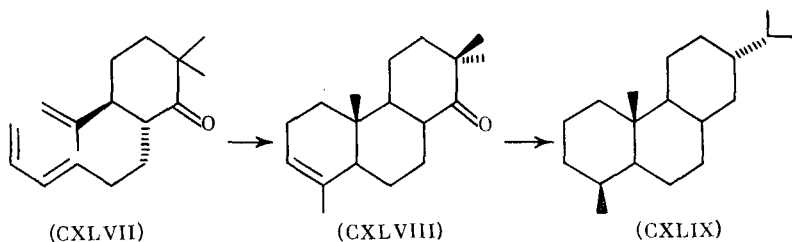
Образование мостикового продукта (CXLII) свидетельствует о том, что ПС (CXL) имеет конформацию (CXLa):



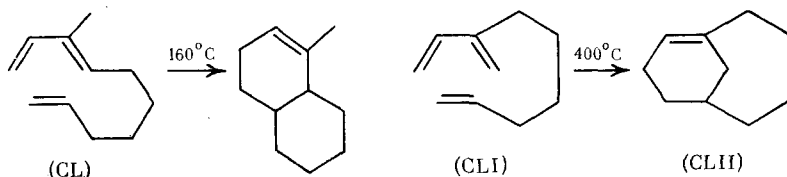
Короткий синтез ( $\pm$ )-амбринола (одного из компонентов амбры) с помощью ВМЦ [4+2] приводит к четырем возможным стереоизомерам: (CXLI);  $R = \alpha - H, R^1 = H$ ; (CXLIV);  $R = \beta - H, R^1 = Me$ ; (CXLV);  $R = \alpha - Me, R^1 = H$ ; (CXLVI);  $R = \alpha - Me, R^1 = Me$ , из которых соединения (CXLI) и (CXLIV) обладают сильным запахом амбры [84]:



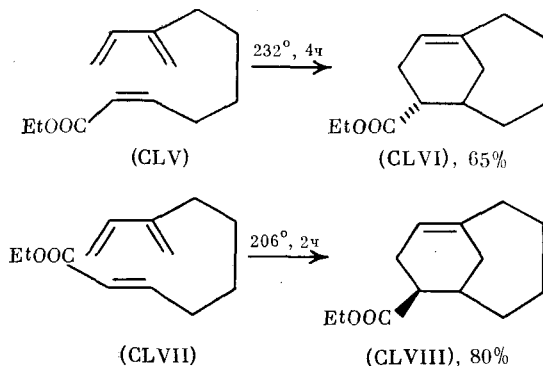
Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение триена (CXLVII) протекает стереоселективно с преимущественным образованием соединения (CXLVIII), которое превращается в углеродно замещенный *транс-анти-транс*-пергидрофенантрен — (±)-фихтелит (CXLIX) [85]:



Образование мостиковых бицикло [n,3,1] алкенов с двойной связью в голове моста противоречит запрету Бредта [86]. Несмотря на это, при использовании ВМЦ [4+2] этот запрет иногда теряет свою силу [15]. Однако показано, что активность триена (CL) при циклизации больше, чем триена (CLI), что связывают с избыточным напряжением в (CLII). Циклоприсоединение протекает с образованием *транс*-циклооктенового кольца:



Как видно из табл. 3, два изомерных триена *E*-(CLIII) и *Z*-(CLIV) дают один и тот же мостиковый олефин. Кинетические исследования показывают, что электроноакцепторные группы ускоряют реакцию и она протекает *экзо*-стереоселективно. Особенно интересна циклизация соединений *Z*-(CLV) и *E*-(CLVII), приводящая к изомерным олефинам (CLVI) и (CLVIII):



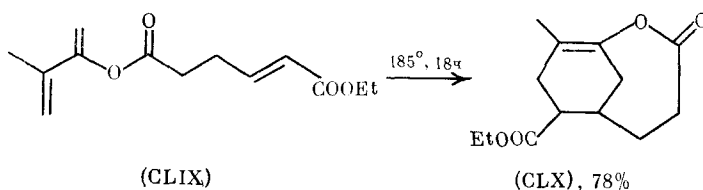
Эти изомеры легко различаются по физико-химическим и спектроскопическим данными. Соотношение  $k_{(CLV)}/k_{(CLVII)} = 13$  (201°C) показывает, что

Данные ВМЦ [4+2] некоторых триенов при образовании напряженных бицикло [n, 3, 1] алкенов [15]

Исходные триены	Условия	Продукты	Выход, %
	420°, 23 с		32
	395°, 18 с		72
	318°, 18 с		76
	365°, 12 с		—
	390°, 12 с		50

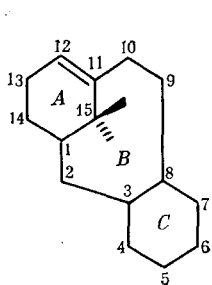
вторичное орбитальное взаимодействие не может определять стереоселективность этого типа ВМЦ [4+2].

Также была исследована реакция ВМЦ [4+2] этил-1-метилен-2-метил(пропенил)-гекс-2-ендиата (CLIX), приводящая к образованию мо-стикового еноллактона (CLX) с высоким выходом [87]:

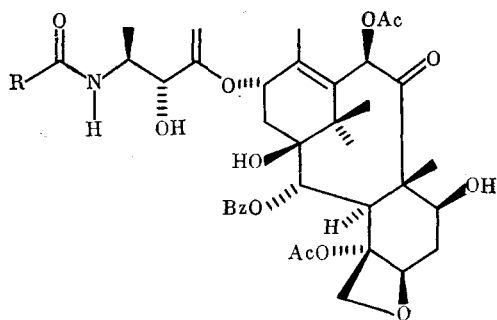


### 3. 6/<6-Аннелированная система

Следует отметить, что такая система редко встречается; несмотря на это, она привлекает особое внимание химиков-органиков, так как представители этого класса соединений демонстрируют уникальные свойства. Например, таксан-дитерпены, выделяющиеся из некоторых родов *Taxus*, содержат необычный трициклический углеродный каркас (CLXI), в котором восьмичленное кольцо *B* является стерически напряженным [88]. Таксол (CLXII) и сефаломаннин (CLXIII) показывают чрезвычайную антилейкозную и антиопухолевую активность.



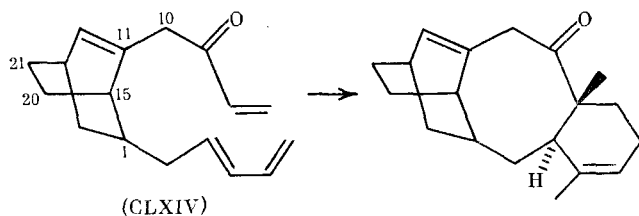
(CLXI)



(CLXII) R = Ph

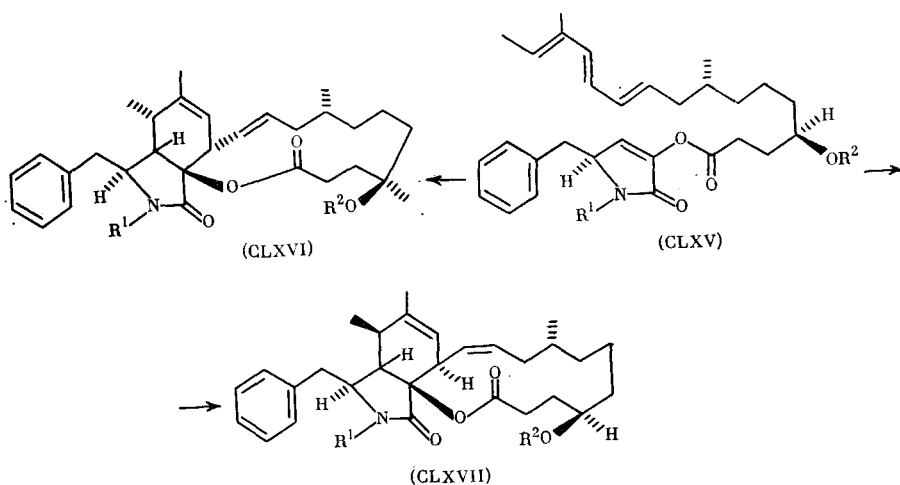
(CLXIII) R = -CMe=CHMe

Хотя трудность замыкания кольца *B* делает подобные соединения мало-доступными, ВМЦ [4+2] триена (CLXIV) происходит легко. Замыкание кольца *B* облегчается жестким расположением пяти атомов углерода (C(2), C(1), C(15), C(11) и C(10)), которое обусловлено закрепленной конформацией ванны для кольца *A* [89]:



(CLXIV)

Образование макроциклического лактамного кольца является одной из сложных задач при синтезе цитохалазина *B* и родственных соединений [90]. Применением оригинального и простого приема ВМЦ [4+2] триена (CLXV) был успешно синтезирован названный продукт в двух стерео-изомерных формах (CLXVI) и (CLXVII) [91]:

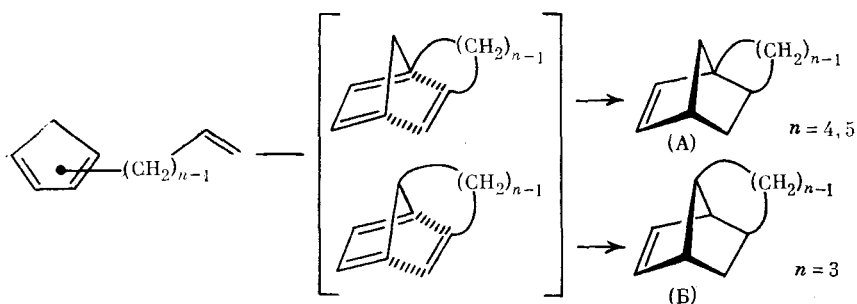


#### IV. ПОСТРОЕНИЕ МОСТИКОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЭНДОЦИКЛИЧЕСКИХ ДИЕНОВ

##### 1. Циклопентадиен-1,3 и фуран

Эксперимент показывает, что в зависимости от длины цепи, связывающей диен и диенофил, при ВМЦ [4+2] алкилциклопентадиенов получают лишь два типа трициклических аддуктов (А) и (В) из возможных двенадцати изомерных форм [92, 93].





Любопытно, что когда  $n=4, 5$ , то ВМЦ [4+2] приводит специфично к структуре типа (А) (через 1-( $n$ -алкенил)-изомер), в то время как  $n=3$  дает исключительно трицикло [4,3,0,0<sup>3,7</sup>] нон-4-ен(тип (В)), через 5-( $n$ -алкенил-изомер).

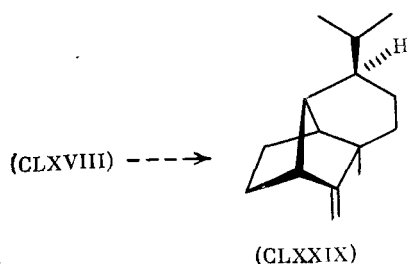
Таблица 4

Данные внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения алкенилциклопентадиенов (CLXX), (CLXXI), (CLXXII) и (CLXIX) [94]

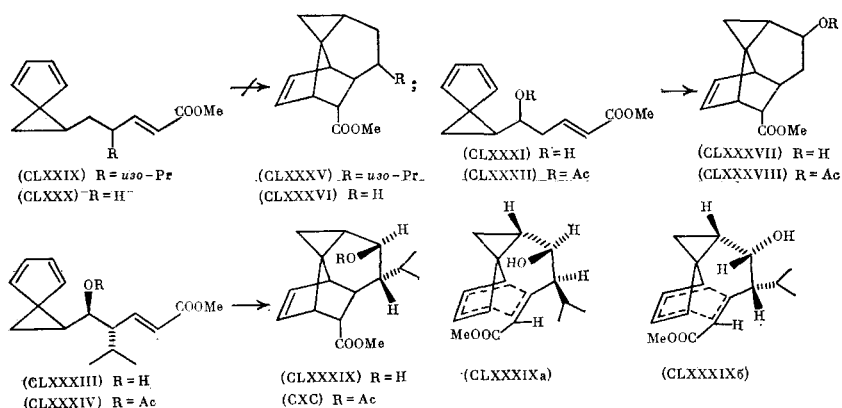
Триены	Условия	Продукты	Выход, %
<p>(CLXIX)</p>	110°, 3 суток	<p>(CLXVIII) 100 : 0</p>	95
<p>(CLXX)</p>	250°, 24 ч	<p>(CLXXIII) + (CLXXIV) 54 : 46</p>	72
<p>(CLXXI)</p>	250°, 24 ч	<p>(CLXXV) + (CLXXVI) 73 : 27</p>	30
<p>(CLXXII)</p>	250°, 24 ч	<p>(CLXXVII) + (CLXXVIII) 78 : 22</p>	77

Осуществлено ВМЦ [4+2] некоторых алкенилциклопентадиенов [94] (см. в табл. 4). Образование единственного региоизомера (CLXVIII) в случае триена (CLXIX) полностью согласуется с предсказанием теории граничных МО [95]. Циклоприсоединение триенов (CLXX), (CLXXI) и (CLXXII) чрезвычайно важно, так как здесь демонстрируется необычный пример, где образование продуктов (CLXXIII), (CLXXV) и (CLXXVII) исключает дирадикальный механизм циклизации [96]. Следует отметить, что предшественники соединений (CLXXIII), (CLXXIV), (CLXXVI) и (CLXXVIII) являются нестабильными соединениями и в момент получения превращаются в стабильную форму. Сескви-

терпеновый трициклический углеводород ( $\pm$ )-сативен (CLXXIX) легко и стереоселективно синтезируется из продукта (CLXVIII) с выходом 32% [97]:

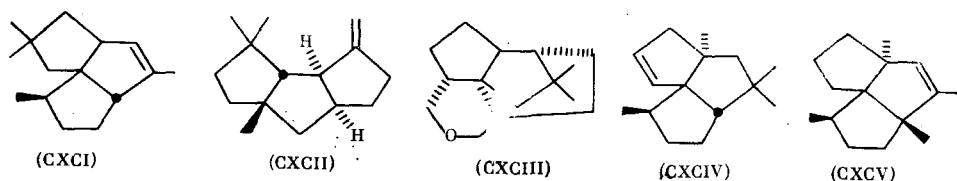


Влияние кислородсодержащих заместителей в боковой цепи на активность ВМЦ [4+2] 5-(*сниро*-2,4-гепта-4,6-диен-1-ил)-2-пентеноатов (CLXXIX) — (CLXXXIV) подробно обсуждается в работе [98].

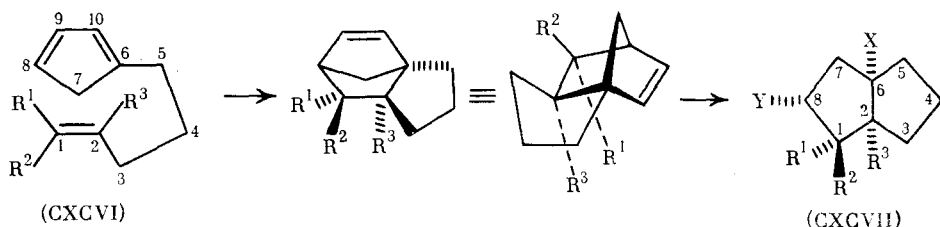


Полученные соединения являются промежуточными продуктами в синтезе сесквитерпенов — синуларена, лонгифолена, сативена и др. Было обнаружено, что триены (CLXXIX) и (CLXXX) не циклизируются за 65 ч при 195° С, в то время как триены (CLXXXI) и (CLXXXII) при 180° С за 6 ч превращаются в соединения (CLXXXVII) и (CLXXXVIII) с 60%-ным выходом. Интересно, что использование одновременно обоих заместителей (OR и *изо*-Pr) в боковой цепи не подавляет циклизацию в этих условиях. Установлено, что в присутствии кислородсодержащих заместителей диенофильная часть триена ориентируется по отношению к плоскости циклопентадиенового кольца в положение, благоприятное для циклизации. Это было подтверждено анализом спектров ЯМР  $^1\text{H}$  исходных триенов: оказалось, что сигналы  $\beta$ -атомов водорода диенофильной части резонируют около 5,0 м. д. вместо обычной области 6,5—7,5 м. д., что указывает на экранирование этих атомов циклопентадиеновым кольцом. Подобное явление не наблюдалось для триенов (CLXXIX) и (CLXXX). В случае циклизации триенов (CLXXXIII) и (CLXXXIV) из двух возможных ПС (CLXXXIXa) и (CLXXXIXб) реализуется только одно (CLXXXIXб). Образование одного изомера объясняется неблагоприятными взаимодействиями между изопропильной группой и *экзо*-атомом водорода в ПС (CLXXXIXa). Однако причина реализации конформаций, подходящих для ВМЦ [4+2] при использовании кислородсодержащих заместителей в положении С(5) остается неизвестной.

С целью синтеза полихинановых натуральных продуктов, в частности, пенталена (CXCII), капленена (CXCIII), квадра (CXCIV) и изокомена (CXCV) изучена реакция ВМЦ [4+2] несколько алкенилциклопентадиенов ( $n=4$ ) [99].

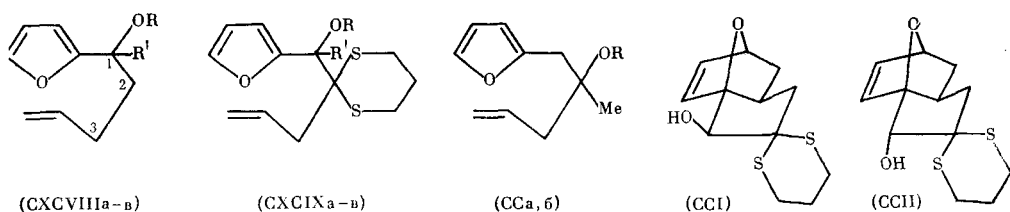


Основной скелет этих соединений — бицикло [3.3.0] октановое кольцо (CXCXVII) легко реализуется расщеплением двойной связи в аддуктах, полученных на основе ВМЦ [4+2] триенов (CXCXVI):



Установлено, что при *транс*-дизамещении в диенофильной части реакция идет довольно легко и с высоким выходом продуктов. В каждом случае наблюдается образование двух эпимерных соединений. Геминальное замещение в положении С(4) боковой цепи значительно ускоряет ВМЦ [4+2], что указывает на образование конформации ПС, благоприятной для взаимодействия между диеновой и диенофильной частями триенов. Stereoхимия аддуктов была изучена с использованием ядерного эффекта Оверхаузера.

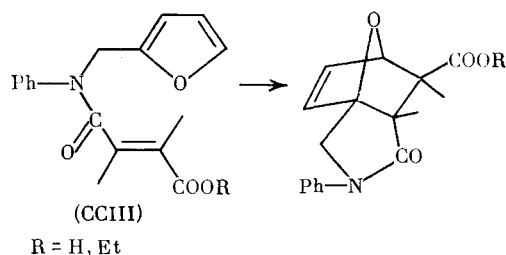
В отличие от алкенилциклопентадиенов, в случае алкенилфуранов стереохимия сочленения циклов, образованных между диеновым и еновым фрагментами более определена из-за отсутствия 1,5-миграций в фурановом кольце [100]. Исследовано [101] влияние заместителей и растворителей на ВМЦ [4+2], где в качестве диенового компонента используется  $\alpha$ -замещенный фурановый цикл. С этой целью изучалась циклизация соединений (CXCXVIII) ( $R=R'=H$  (а);  $R=PhCH_2$ ,  $R'=H$  (б);  $R=H$ ,  $R'=Me$  (в)), (CXCXIX) ( $R=R'=H$  (а);  $R=Bz$ ,  $R'=H$  (б);  $R=H$ ,  $R'=Me$  (в)) и (CC) ( $R=PhCH_2$  (а);  $R'=H$  (б)).



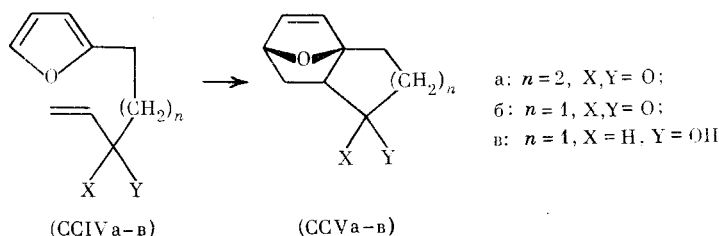
Показано, что триены (CXCXVIIIa—в), не имеющие заместителей у атома С(1) боковой цепи, не вступают в реакцию ВМЦ [4+2]. Термоллиз триенов протекает *экзо*-стереоселективно. Эпимерная смесь (CCa) дает только следы четырех изомерных продуктов реакции. Триен (CCб) оказался нереакционноспособным в этих условиях. Наличие дитианового кольца у атома С(2) боковой цепи в (CXCXIXa) способствует успешному проведению реакции, в результате которой получают смесь эпимеров (CCI) и (CCII) с выходом 63%. На выход и скорость реакции значительно влияют геминальные заместители у атома С(1); так наличие геминальных групп Me и OH в триене (CXCXIXв) заметно ускоряет реакцию, а замена группы OH на сложноэфирную в соединении (CXCXIXб) замедляет циклизацию по сравнению с триеном (CXCXIXa). Низкий выход продуктов при циклизации в воде по сравнению с реакцией в других растворителях объясняется мицеллообразованием. Таким образом, скорость реакции и выход продуктов, полученных на основе  $\alpha$ -алкенилфуранов сильно зависят от природы заместителей в мостиковой углеродной

цепи; при правильном выборе заместителей можно получать пятичленный углеродный цикл с высоким выходом.

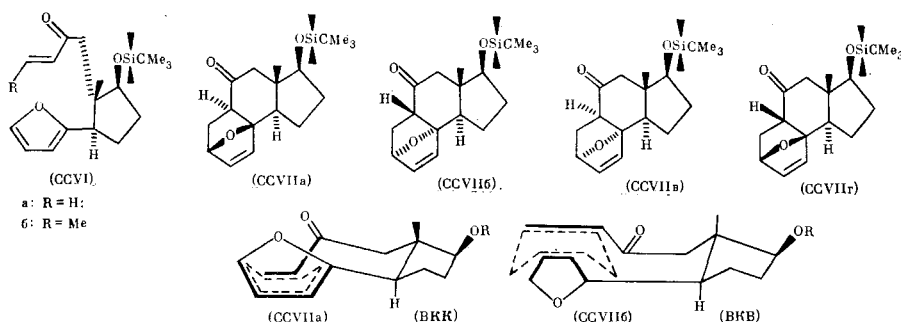
Изучена кинетика циклизации триена (ССIII) спектроскопическим методом [29]; найденные при этом активационные параметры ( $E_A^\ddagger = 72,5$  кДж/моль,  $\Delta H^\ddagger = 69,8$  кДж/моль,  $\Delta S^\ddagger = -62$  Дж/К·моль,  $\Delta V^\ddagger = -25$  см<sup>3</sup>/моль свидетельствуют о том, что объем ПС для ВМЦ [4+2] с повышением давления уменьшается гораздо меньше, чем в случае ММЦ [4+2].



Для разработки нового пути синтеза кортикостероидов была использована реакция ВМЦ [4+2] триенов (CCIVa—в) и выявлены некоторые закономерности этой циклизации [102, 103]:



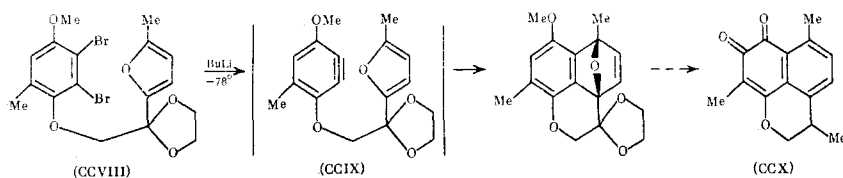
В ряде модельных экспериментов установлено, что для построения простой оксатрицикло [6,2,1,0<sup>1,6</sup>] ундеценовой системы (CCVa,  $n=2$ ) необходима активация диенофила в триене (CCIVa). Действительно, кетон (CCIVa) легко превращается в соответствующий *экзо*-аддукт (CCVa), однако замена группы C=O на OH в исходном триене предотвращает ВМЦ [4+2].



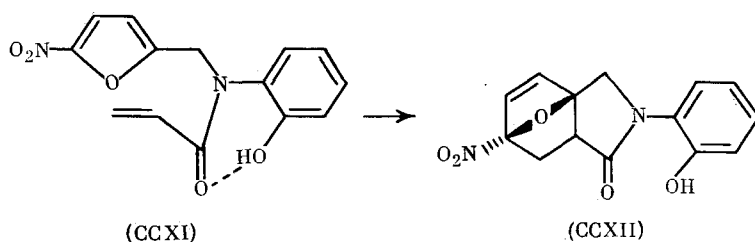
При термоллизе соединения (CCVIIa) из четырех возможных изомеров (CCVIIa—г) образуются лишь продукты (CCVIIa) и (CCVIIб) в соотношении 1 : 8 с общим выходом 61%. В тех же условиях метилзамещенный триен (CCVIIб) не вступает в реакцию. Образование только *экзо*-аддуктов (CCVIIa) и (CCVIIб) в этой реакции неудивительно, так как структуры аддуктов (CCVIIв) и (CCVIIг) являются более деформированными [104]. Интересно, что при низких температурах предпочтительно образуется аддукт (CCVIIб). Исследование выявило конформацию ванна-кресло-кресло (ВКК) ПС для продукта (CCVIIa). Расчет силовых полей показывает, что в циклододекане предпочтительной является конформа-

ция ванна-кресло-ванна (ВКВ), что дает возможность предположить предпочтительную конформацию (ВКВ) для ПС реакции.

Распространенный в природе *o*-нафтахинон — мансонон-*E* (ССХ), выделенный из древесины *Mansonia altissima* гладко синтезируется из соединения (ССVIII) [105]; ключевой стадией синтеза является ВМЦ [4+2] промежуточно образующегося триена (ССIX), содержащего фурановый и бензиновый фрагменты:

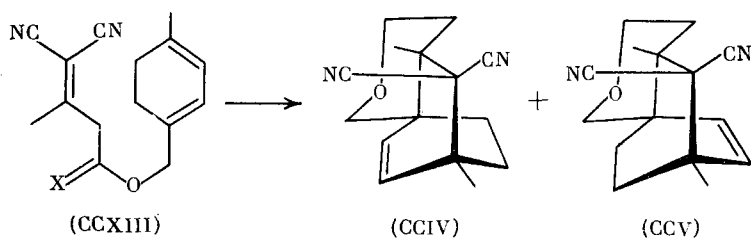


Внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение триена (ССIX) дает продукт (ССХII) с хорошим выходом [106], стереоспецифичность реакции обусловлена внутримолекулярной водородной связью между амидной группой С=О и фенольным гидроксидом:



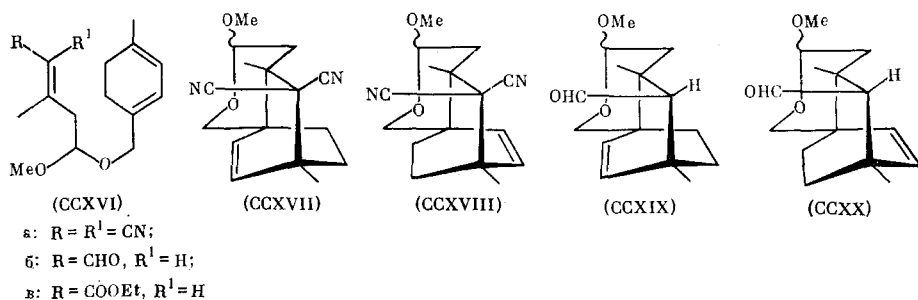
## 2. Циклогексадиен-1,3

Алкенилциклогексадиены-1,3 также гладко вступают в реакцию ВМЦ [4+2]. Установлено, что триен (ССХIII),  $X=H_2$ , легко дает продукты циклизации (ССХIV) и (ССХV) в соотношении 2,2 : 1 [107]:

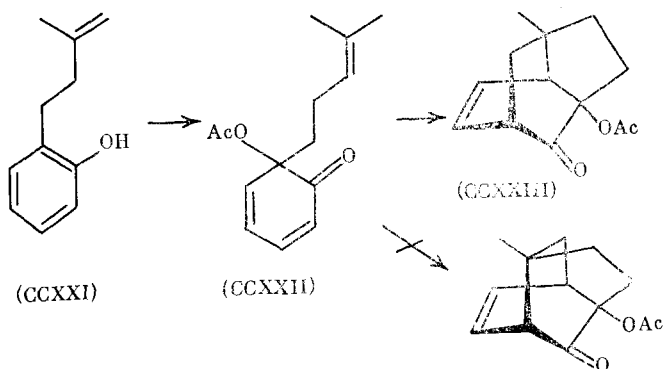


Однако его ближайший гомолог (ССХIII),  $X=O$ , в этих условиях не циклизуется, а полимеризуется.

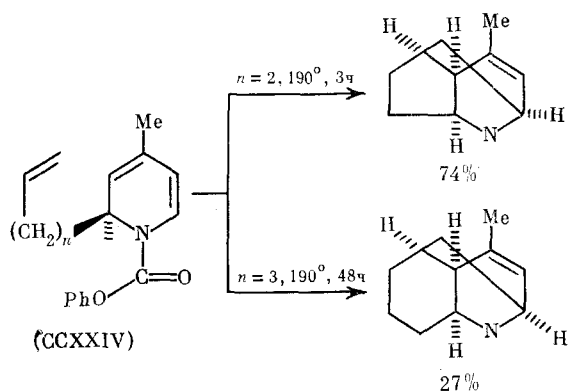
Термолиз триена (ССХVIa) при 210° за 22 ч гладко дает смесь циклопродуктов (ССХVII) и (ССХVIII) в соотношении 1,8:1 с выходом 80%. Интересно, что в обоих случаях предпочтительным оказывается аксиальное расположение группы ОМе ( $\alpha : \varepsilon = 2,75 : 1$ ). Циклизация возможна и при наличии лишь одной электроноакцепторной группы. Например, ВМЦ [4+2] *E*-альдегидацетала (ССХVIб) дает продукты (ССХIX) и (ССХХ) в соотношении 12,8:1 ( $\alpha : \varepsilon = 1 : 1$  в обоих случаях). В случае ВМЦ [4+2] соответствующего *E*-эфира (ССХVIв) желаемый продукт не образуется; вместо этого происходит элиминирование метанола из ацетала и следовательно, генерируется неактивный тетраен.



Окисление по Вессели *o*-изопентенилфенола (CCXXI) действием  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  в  $\text{AcOH}$  дает замещенный 2,4-циклогексадиенон (CCXXII), который при нагревании в кипящем ксилоле без выделения превращается в изотвист-8-ен-2-он (CCXXIII) [108]:



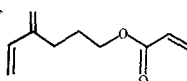
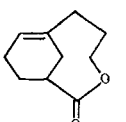
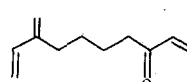
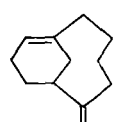
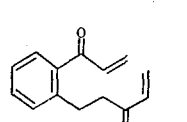
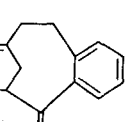
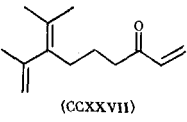
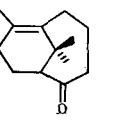
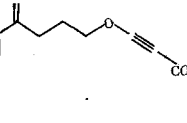
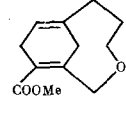
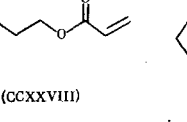
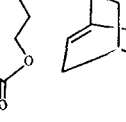
С целью синтеза различных *цис*-декагидрохинолиновых алкалоидов таких как гефиротоксин, была использована реакция ВМЦ [4+2] дигидропиридинов (CCXXIV) [109]:



## V. КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ [4+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

Для повышения скорости перicyклических реакций в качестве катализатора используются кислоты Льюиса [110, 111]. Каталитическое действие кислот Льюиса хорошо проявляется также во внутримолекулярных реакциях Дильса — Альдера, где в ряде случаев для регио- и стереоспецифичности требуется довольно жесткие условия [112]. Например ВМЦ [4+2] соединений, в которых диенофильная часть присоединена к диеновой в положении 2, приводящая к образованию напряженных мостиковых циклоалкенов, требует высокой температуры [15]. Различные кислоты Льюиса были применены при реакции ВМЦ [4+2] 4-метилгекс-5-енилкрилата (CCXXV). Этот триен подвергается термической циклизации

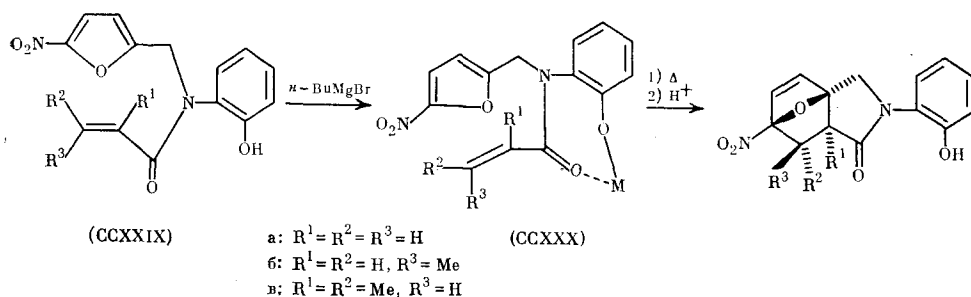
Данные о катализируемом ВМЦ [4+2] некоторых триенов [112]

Триены	Продукты	Условия	Выход, %
 (CCXXV)		21°, 4 ч	85
 (CCXXVI)		21°, 2 ч	75
 (CCXXVII)		21°, 1 ч	71
 (CCXXVIII)		21°, 5 мин	70
 (CCXXIX)		21°, 12 ч	85
 (CCXXX)		21°, 1 ч	90

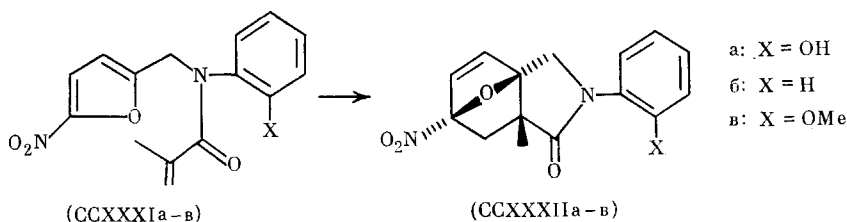
ции при 139°С ( $\tau_{1/2}=1,8$  ч). Комплекс, образованный между триеном и кислотой Льюиса, в  $10^4$  раз более активен, чем сам триен; это сопоставимо с увеличением скорости ММЦ [4+2], катализируемого кислотами Льюиса ( $10^5$  при 21°С) [113]. На скорость каталитической реакции триена (CCXXV) незначительно влияет полярность растворителей: при переходе от пентана к хлористому метилу скорость изменяется мало ( $k_{\text{CH}_2\text{Cl}_2}/k_{\text{C}_5\text{H}_{12}}=2,8$ ). В табл. 5 приведены данные о катализируемом ВМЦ [4+2] некоторых триенов. Интересно, что метилированный триенон (CCXXVII) значительно активнее неметилированного гомолога (CCXXVI) в условиях катализа. Этот факт противоречит результату термической циклизации, где триенон (CCXXVI) более активен, чем (CCXXVII). Высокая активность проявляется при использовании диенов с электроноакцепторными диенофилами в каталитических процессах [114]. Однако кислоты Льюиса незначительно влияют на региоселективность ВМЦ [4+2] [115]. Термическая циклизация триена (CCXXVIII) (180°С, 12 ч) дает смесь 1,3- и 1,4-аддуктов в соотношении 10 : 1. В присутствии  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (1 экв.) циклизация завершается за 1 ч при 21°С с образованием тех же продуктов в соотношении 81 : 19. Незначительное изменение региоселективности в сторону 1,4-изомера согласуется с предсказанием теории граничных МО [116]. Также выявлено, что региоселективность ВМЦ [4+2] мало зависит от температуры.

Фуран из-за его ароматичности является малоактивным диеном, а нитрофуран должен еще труднее вступать в реакцию ММЦ [4+2] с электроноакцепторными диенофилами [114]. Несмотря на такую небла-

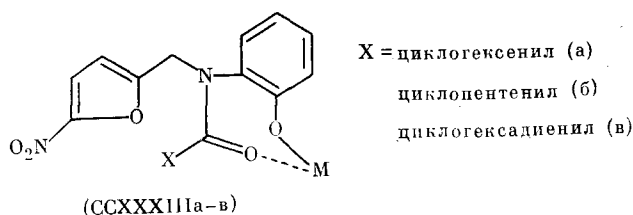
гоприятную комбинацию диена и диенофила, ВМЦ [4+2] триенов (ССХХIX) легко осуществляется после обработки бутилмагнийбромидом [117].



Образование комплекса (ССХХХ) за счет внутримолекулярной координации между фенолятной и амидной группами приводит к сближению диенового и диенофильного фрагментов, благоприятному для протекания циклизации. Далее, эта реакция была изучена в отсутствие реактивов Гриньяра, причем варьировались заместители в бензольном кольце.



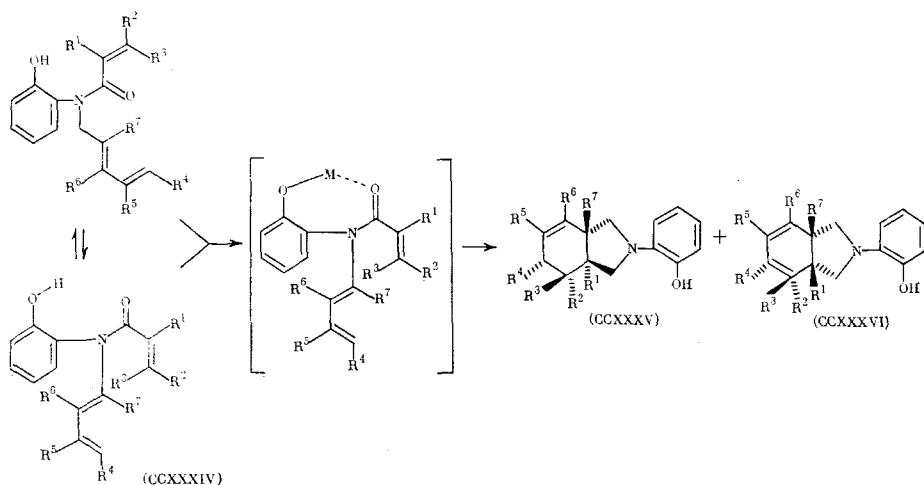
За 7 ч в бензоле продукт (ССХХIIа) получается с выходом 75%, а продукты (ССХХХIIб) и (ССХХХIIв) — только 30 и 11% соответственно. На основании смещения поглощения группы  $\text{C}=\text{O}$  в ИК-спектре подтверждена внутримолекулярная водородная связь между протоном гидроксила и группой  $\text{C}=\text{O}$  в исходном соединении (ССХХХIа), приводящая к копланарности диенофильной части молекулы и тем самым к увеличению скорости реакции. Эффект сольватации незначительно влияет на выход и скорости циклизации. Одним из основных факторов, определяющих ход циклоприсоединения, являются стерические препятствия в диенофильной части триена.



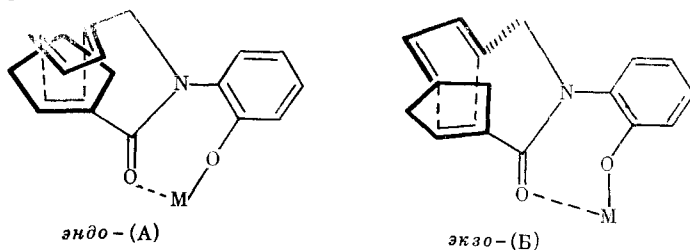
Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что в случае 1-циклогексенкарбоксамида (ССХХХIIIа) аксиальный протон в циклогексеновом кольце оказывает препятствие подходу последнего к фурановому кольцу, что не наблюдается для триенов (ССХХХIIIб) и (ССХХХIIIв). Показано, что Мо- и W-комплексы типа  $[\text{MCl}(\text{CO})_2]^3$ -аллил-,  $(\text{NCMe})_2$  заметно ускоряют эту реакцию [118]. Методом ЯМР-спектроскопии с использованием эффекта Оверхаузера установлена пространственная структура полученных продуктов; им приписана экзо-конфигурация анти-расположением Me-группы по отношению к мостиковому атому кислорода.

Была обстоятельно изучена [119, 120] реакция ВМЦ [4+2] между ациклическими диеновыми и  $\alpha, \beta$ -ненасыщенными амидными фрагментами при использовании внутримолекулярной координации с участием солей металлов:





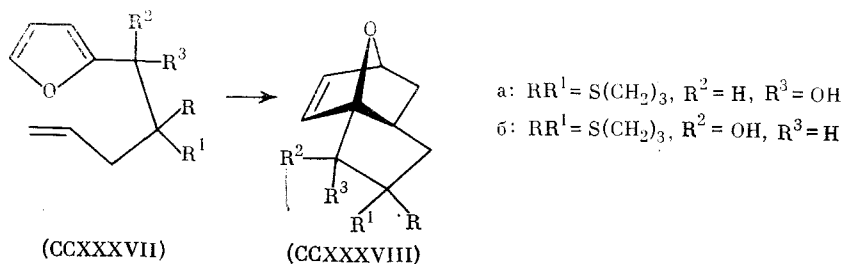
При использовании солей Mg BMЦ [4+2] N-(*транс, транс*-2,4-алкадиенил)-N-(2-гидроксифенил)акриламидных производных (CCXXXIV) значительно ускоряется и соответствующие продукты (CCXXXV), (CCXXXVI) получаются с высоким выходом; соотношение изомеров *экзо* : *эндо* приблизительно равно 3 : 2. Аналогичная реакция с N-(*транс, транс*-2,4-алкадиенил)-N-(2-гидроксифенил)-1-циклопентенкарбоксамидом дает преимущественно (от 60 : 40 до 85 : 15) *транс*-сочлененные *экзо*-продукты с хорошим выходом. Прибавление 4-третбутилкатехола в каталитических количествах к реакционной массе ингибирует процесс полимеризации. Преимущественное образование *экзо*-продуктов не удивительно, поскольку при превращении фенола в магниевую соль координация магния с кислородом группы C=O делает конформацию молекулы более жесткой и PS *эндо*-циклизации (А) становится более напряженным по сравнению с *экзо*-ПС (Б):



При использовании сильных кислот Льюиса, таких как соль Al или Sn, наблюдается некоторый баланс между стерическим контролем и контролем вторичного орбитального взаимодействия, так что два продукта получаются в почти одинаковых количествах, как и в случае некатализируемой реакции.

Показано [40, 41], что термическая циклизация метилдека-2,7 (*E*), 9-триеноатов (XXXIII) — (XXXV) дает предпочтительно *транс*-сочлененные гексагидроиндены (XXXVII) — (XL) (см. табл. 2). Катализируемая циклизация *транс*-декатриеноатов (XXXIII) и (XXXV) с применением кислот Льюиса, таких как  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и др. идет полностью стереоспецифично с образованием *транс*-сочлененных продуктов [115]. Однако такая процедура не выполняема для *цис*-декатриеноатов, т. е. стереоселективность каталитической циклизации этих соединений почти не отличается от термической. Отсутствие изменения в стереоселективности циклизации триенов (XXXIV) и (XXXVI) можно объяснить тем, что возрастание вторичного орбитального взаимодействия между карбонилем эфира и кислотой Льюиса является недостаточным для преодоления препятствий к образованию *транс*-ПС.

Термическая циклизация метиловых эфиров (*E,E,E*)- и (*Z,E,E*)-12-метилтридека-2,8,10-триеновой кислоты (CIII) и (CIV) протекает нестереоспецифично, с образованием смесей 50 : 50 *цис*- и *транс*-сочлененных продуктов. В присутствии кислот Льюиса ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) в значительной степени изменяется стереоселективность и выход продуктов [68]. Кислотно-катализируемая циклизация протекает, в основном, с образованием *эндо*-продуктов, так как стереоконтроль реакции обусловлен вторичным орбитальным взаимодействием.  $\beta$ -Циклодекстрин успешно применялся в качестве катализатора при ВМЦ [4+2] 1-(фур-2-ил)-1-гидрокси-2-R-2-R<sup>1</sup>-пент-4-ена (ССXXXVII), в результате которой была получена смесь продуктов (ССXXXVIIIa) и (ССXXXVIIIб) с общим выходом 91% [121]:



Таким образом, на основании опубликованных в последние годы данных можно заключить, что ВМЦ [4+2] представляет огромный интерес и мы надеемся, что дальнейшее развитие этой уникальной области химии откроет широкую возможность целенаправленного синтеза важнейших природных соединений и их аналогов.

\*                      \*  
\*                      \*

За время подготовки рукописи к печати появилось довольно много работ, посвященных ВМЦ [4+2] [122—207]. Одна из них является обзором [122], в котором рассматриваются последние достижения в области внутримолекулярной реакции Дильса — Альдера и применение ее в синтезе сложных природных соединений, в частности, обсуждается синтез бицикло-[4.3.0] ноненовых, -[4.4.0] деценовых, -[5.4.0] ундеценовых систем и мостиковых бицикло [n.3.1] алкенов. В отличие от этой работы [122] в настоящем обзоре основное внимание уделяется обсуждению стереохимии получения продуктов из соответствующих триенов и катализируемого ВМЦ [4+2].

Главной тенденцией других исследований [123—207] является изучение стерео- и региоселективностей ВМЦ [4+2] для построения основного скелета природных соединений с привлечением различных приемов синтеза, в частности, применением катализаторов разного типа, активированной двойной связи, объемистых заместителей у хиральных центров и т. д.

Бурный рост числа публикаций по ВМЦ [4+2] за столь короткий срок (1984—1985 гг.), вновь указывает на актуальность и перспективность этого раздела органической химии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Oppolzer W. Angew. Chem. Intern. Ed., 1977, v. 16, p. 10.
2. Brieger G., Bennett J. N. Chem. Rev., 1980, v. 80, p. 63.
3. Oppolzer W. New Synth. Meth., 1979, v. 6, p. 1.
4. Oppolzer W. Pure Appl. Chem., 1981, v. 53, p. 1181.
5. Hamon D. P. G., Spure P. R. A. Chem. Commun., 1982, p. 372.
6. Jates P., Auksi H. Canad. J. Chem., 1979, v. 57, p. 2853.
7. Greuter H., Schmid H. Helv. chim. Acta, 1972, v. 55, p. 2382.
8. Schuster H., Sauer J. Tetrahedron Letters, 1983, v. 24, p. 4087.
9. Paquette L. A., Wyvratt M. J. J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, p. 4671.
10. Brieger G., Anderson D. R. J. Org. Chem., 1971, v. 36, p. 243.
11. Oda M., Miyazaga H., Kitahara Y. Chem. Letters, 1976, p. 1011.

12. Alder K., Schumacher M. Fortschr. chem. org. Naturst., 1953, B. 10, S. 66.
13. Diels O., Alder K. Justus Lieb. Ann. Chem., 1928, B. 460, S. 98.
14. Reppe W., Schichting O., Klager K., Toepel T. Ibid., 1948, B. 560, S. 1.
15. Kenneth J. S., Wise S. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 6519.
16. Houk K. N. Ibid., 1973, v. 95, p. 7287.
17. Kuzuya M., Miyake F., Okuda T. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 1043.
18. Kuzuya M., Miyake F., Okuda T. Ibid., 1980, v. 21, p. 2185.
19. Snider B. B., Duniia J. V. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 3461.
20. Houk K. N. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 4092.
21. McBee E. T., Rakoff H., Meyers R. K. Ibid., 1955, v. 77, p. 4427.
22. Исмаилов С. А., Салахов М. С., Байрамов А. А. Журн. орг. химии, 1982, т. 18, с. 1552.
23. Салахов М. С., Исмаилов С. А. Журн. общ. химии, 1984, т. 54, с. 478.
24. Yung E. M., Light A. L. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 1084.
25. Джилкрист Т., Сторр Р. Органические реакции и орбитальная симметрия. М.: Мир, 1976.
26. Geschwend H. W., Meier H. P. Angew. Chem., 1972, B. 84, S. 291.
27. Geschwend H. W. Helv. chim. Acta, 1973, v. 56, p. 1763.
28. Geschwend H. W., Lee A. O., Meier H. P. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 2169.
29. Isaacs N. S., Van der Becke P. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 2147.
30. Himbert G., Henn L. Angew. Chem., 1982, B. 94, S. 631.
31. Alder K., Stein G. Ber., 1934, B. 67, S. 613.
32. Bennett J. N., Thesis M. S. Oakland University, 1978.
33. Bailey S. J., Thomas E. J. Chem. Commun., 1978, p. 474.
34. Auerbach J., Weinreb S. M. J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 3311.
35. Brieger G. J. Amer. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 3783.
36. Frank R. L., Emmick R. D., Johnson R. S. Ibid., 1947, v. 69, p. 2313.
37. Nazarov I. N., Kucherov V. F., Andreev V. M., Segal' G. M. Croatica Chim. Acta, 1957, v. 29, p. 369.
38. Alder R., Windemuth E. Ber., 1938, B. 71, S. 1939.
39. Roush W. R. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 4008.
40. Roush W. R., Albert J. K., Herbert G. R. Ibid., 1980, v. 45, p. 4264.
41. Roush W. R., Herbert G. R., Albert J. K. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 2269.
42. Roush W. R. Ibid., 1980, v. 102, p. 1390.
43. Roush W. R., Herbert G. R. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4283.
44. Roush W. R., Stewen P. M. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 6696.
45. Swati B. A., Paul H. Tetrahedron Letters., 1981, v. 22, p. 3933.
46. Yung M. E., Halmeg K. M. Ibid., 1981, v. 22, p. 3929.
47. Burke S. D., Magnin D. K., Oplinger J. A., Raker J. P., Abdelmagid A. Ibid., 1984, v. 25, p. 19.
48. White J. D., Sheldon B. G. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 2273.
49. Boeckman R. K., Soo Sung Ko. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 7146.
50. Boeckman R. K., Soo Sung Ko. Ibid., 1982, v. 104, p. 1033.
51. Boeckman R. K., Alessi Th. R. Ibid., 1982, v. 104, p. 3216.
52. Sauer J., Wiest H., Mielert A. Chem. Ber., 1964, B. 97, S. 3183.
53. Boeckman R. K., Donald D. M. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 1789.
54. Nader B., Bailey T. R., Franck R. W., Weinreb S. M. J. Amer. Chem. Sci., 1981, v. 103, p. 7523.
55. Nader B., Franck R. W., Weinreb S. M. Ibid., 1980, v. 102, p. 1153.
56. Khatri N. A., Schmitthenner H. F., Shringarpure J., Weinreb S. M. Ibid., 1981, v. 103, p. 6387.
57. Schmitthenner H. F., Weinreb S. M. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 3372.
58. Weinreb S. M., Khatri N. A., Shringarpure J. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 5073.
59. Martin S. F., Chih-yun Tu, Kimura M., Simonsen S. H. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 3634.
60. Morgans D. J., Stork G. Tetrahedron Letters., 1979, p. 1959.
61. Taber D. F., Campbell C., Gunn B. P., I-Chung Chiu. Ibid., 1981, v. 22, p. 5141.
62. Edwards M. P., Ley S. V., Lister S. G. Ibid., 1981, v. 22, p. 361.
63. Yung M. E., Halmeg K. M. Ibid., 1981, v. 22, p. 2735.
64. Akitami J., Ryoju K., Seiichiro G., Sadao S. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 6353.
65. Ryne S. G., Hensel M. J., Fuchs R. L. Ibid., 1982, v. 104, p. 5719.
66. Ryne S. G., Spellmeyer D. C., Chen S., Fuchs L. P. Ibid., 1982, v. 104, p. 5728.
67. Ryne S. G., Hensel M. J., Ryrn S. R., McKenzie A. T., Fuchs P. L. Ibid., 1980, v. 102, p. 5960.
68. Roush W. R., Gillis H. R. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 4825.
69. Taber D. F., Gunn B. R. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 3992.
70. Roush W. R., Hall S. E. Ibid., 1981, v. 103, p. 5300.
71. Oppolzer W. Tetrahedron Letters., 1974, v. 14, p. 1001.
72. Gras J., Bertrand M. Ibid., 1979, v. 19, p. 4549.
73. Taber D. F., Saleh S. A. Ibid., 1982, v. 23, p. 2361.
74. Bremmer M. L., Weinreb S. M. Ibid., 1983, v. 24, p. 261.
75. Burke S. D., Powner T. H., Kagyama M. Ibid., 1983, v. 24, p. 4529.
76. Mandell L., Lee D. E., Courtney L. F. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 610.
77. Fukumoto K., Chihiro M., Shiratoru J., Ihara M., Kametani T., Honda Y. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 2973.

78. Keck G. E. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 2615.
79. Martin S. F., Chou T., Tu C. *Ibid.*, 1979, p. 3823.
80. Martin S. F., Chou T., Tu C. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 5274.
81. Stephen W. R., Mirsa N. R. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 5079.
82. Martin S. F., Desai R. S., Phillips W. G., Miller C. A. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 3294.
83. Tietze F. L., Stegelmeier H., Harms K., Brumby T. *Angew. Chem.*, 1982, B. 94, S. 868.
84. Christensen A. P., Willis J. B., Wehrli W. F., Wehrli S. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 4786.
85. Taber D. F., Saleh A. S. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 5085.
86. Fawcett F. S. *Chem. Rev.*, 1947, v. 47, p. 219.
87. Kenneth J. S., Wada E. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 5715.
88. Miller R. W. J. Nat. Prod., 1980, v. 43, p. 425.
89. Sakan K., Graven B. M. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 3732.
90. Stork G., Nakahara Y., Greendle W. G. *Ibid.*, 1978, v. 100, p. 7775.
91. Stork G., Nakamura E. *Ibid.*, 1983, v. 105, p. 5510.
92. Brieger G., Anderson D. R. J. Org. Chem., 1971, v. 36, p. 243.
93. Corey E. J., Glass R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1967, v. 89, p. 2600.
94. Snowden P. L. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 97.
95. Fleming I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. London — New York — Sidney — Toronto, 1976.
96. Firestone R. A. J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 2181.
97. Snowden R. L. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 101.
98. Samuel A. K., Gallacher H., Ang Ser Ng., Lorne E. B., Alward S. J., Fallis A. G. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 677.
99. Sternbach D. O., Hughes J. W., Burdi D. F., Forstot R. M. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 3295.
100. Миронов B. А., Соболев Е. В., Елизарова А. Н. Докл. АН СССР, 1962, т. 146, с. 1098.
101. Sternbach D. D., Rosanna D. M. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 303.
102. Van Royen L. A., Mijngheer R., De Clerq P. J. *Ibid.*, 1982, v. 23, p. 3283.
103. Van Royen L. A., Mijngheer R., De Clerq P. J. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 3145.
104. De Clerq P. J. *Tetrahedron*, 1981, v. 37, p. 4277.
105. Best W. M., Wege D. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 4877.
106. Mukaiyama T., Takebayashi T. *Chem. Letters*, 1980, p. 1013.
107. Boeckman R. K., Flann Ch. J. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 5035.
108. Macas T. S., Yates P. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 147.
109. Comins D. L., Abdulah A. H., Smith R. K. *Ibid.*, 1983, v. 24, p. 2711.
110. Takai K., Mori Y., Oshima K., Nozaki H. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 3985.
111. Snider B. B. *Acc. Chem. Res.*, 1980, v. 13, p. 426.
112. Kenneth J. S., Gilman J. W. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 657.
113. Inukai T., Kojima T. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 872.
114. Rucker C., Lang D., Sauer J., Friege H., Sustman R. *Chem. Ber.*, 1980, v. 113, p. 1663.
115. Roush W. R., Gillis H. R. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4267.
116. Houk K. N. *Acc. Chem. Res.*, 1975, v. 8, p. 361.
117. Takebayashi T., Iwasawa N., Mukaiyama T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1983, v. 56, p. 1107.
118. Bailey M. S., Brisdon B. J., Brown D. W., Stark K. M. *Tetrahedron Letters*, 1983, v. 24, p. 3037.
119. Takebayashi T., Iwasawa N., Mukaiyama T., Hata T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1982, v. 56, p. 1669.
120. Toyonori T., Nobuharu J., Teruaki M. *Chem. Letters*, 1982, p. 579.
121. Sternbach D. D., Rossana D. M. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 5853.
122. Fallis A. G. *Canad. J. Chem.*, 1984, v. 62, p. 183.
123. Sternbach D. D., Hughes J. W., Burdi D. F. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 201.
124. Bridges A. J., Fischer J. W. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1983, Pt 1, p. 2359.
125. Fukumoto K., Chihito M., Ihara M., Kametani T., Honda T. *Ibid.*, 1983, Pt 1, p. 2569.
126. Sakah K., Smith D. A. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 25, p. 2081.
127. Whitesell M. A., Kyba E. P. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 2119.
128. Jung M. E., Halweg K. M. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 2121.
129. Sadakatsu S., Toshiaki T. *Chem. and Pharm. Bull.*, 1983, v. 31, p. 4247.
130. Kurth M. J., Burns D. H., O'Brien M. J. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 731.
131. Kingston J. F., Ng Ang Ser., Gallacher G., Fallis A. G. *Marine Chem.*, 1983, v. 12, p. 147.
132. Fukazawa Y., Masato K., Kajita O., Shō Itō. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 25, p. 1505.
133. Abdelhamid E., André L., Pierre M., Nicole P. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 2779.
134. Stephen R. W., Haque M. S. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 3147.
135. Бабаян А. Т., Горосян Г. О., Гекчян Г. Г., Мкртчян Р. С., Тагмазян К. Ц., Муше-  
гян А. В. *Химия гетероц. соединений*, 1984, № 4, с. 475.
136. Brun P., Tenaglia A., Zahra J. P., Waegelle B. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 3827.
137. Brun P., Tenaglia A., Zahra J. P., Waegelle B. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 3831.
138. Tamaru Y., Ishige O., Kavamura S., Yoshida Z. *Ibid.*, 1984, v. 25, p. 3583.
139. Jung M. E., Rohloff J. C. *Chem. Commun.*, 1984, p. 630.
140. Shishido K., Shimada S., Fukumoto K., Kametani T. *Chem. and Pharm. Bull.*, 1984, v. 32, p. 922.
141. Alward S. J., Fallis A. G. *Canad. J. Chem.*, 1984, v. 62, p. 121.
142. Funk R. L., Craig J. M., Wayne E. Z. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 25, p. 1655.

143. Brown P. A., Jenkins P. R., Fawcett J., Russell D. R. Chem. Commun., 1984, p. 253.
144. Jacobi P. A., Weiss K. T., Egbertson M. Heterocycles, 1984, v. 22, p. 281.
145. Koreeda M., Luengo J. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 2079.
146. Yoshioka M., Nakai H., Masaji O. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 1133.
147. Yoshinori N., Kazuhiro M. J. Synth. Org. Chem. Jap., 1984, v. 42, p. 415.
148. Sternbach D., Rossana D. M., Onan K. D. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 3427.
149. Gassman P. G., Singleton D. A. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 6085.
150. Peter A. I., Collen S. R., Uko E. U. Tetrahedron Letters, 1984, v. 25, p. 4859.
151. Stephén F. M., Brigitte B. Ibid., 1984, v. 25, p. 4863.
152. Daniel L. C., Abdul H. A., Nathan B. M. Ibid., 1984, v. 25, p. 4867.
153. Ihara M., Kiriara T., Kawaguchi A., Fukumoto K., Kametani T. Ibid., 1984, v. 25, p. 4541.
154. David A. E., Kevin T. C., John B. Ibid., 1984, v. 25, p. 4071.
155. Gallacher G., Ng Ang Ser, Attah-Poku S. K., Antczak K., Alward S. J., Kingston J. F., Fallis A. G. Canad. J. Chem., 1984, v. 62, p. 1709.
156. Fraser-Reid B., Benko Z., Guiliano R., Sun King Mo., Taylor N. Chem. Commun., 1984, p. 1029.
157. Holton R. A. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 5731.
158. Jang L. H., Montse L.-B. Canad. J. Chem., 1984, v. 62, p. 1747.
159. Denmark S. E., Dappen M. S., Sternberg J. A. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 4741.
160. Ihara M., Toyota M., Fukumoto K., Kametani T., Honda T. J. Chem. Res. Synop., 1984, № 8, p. 252.
161. Hayakawa K., Yodo M., Ohsuki S., Kanematsu K. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 6735.
162. Shishido K., Hiroya K., Ueno Y., Fukumoto K., Kametani T., Honda T. Chem. Letters, 1984, No. 10, p. 1653.
163. Tamaris J., Vogel P. Angew. Chem., 1984, B. 96, S. 61.
164. Gunther S., Lucia G. Chem.-Ztg., 1984, B. 108, S. 331.
165. Shishido K., Saitoh T., Fukumoto K., Kametani T. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1984, Pt 1, p. 2139.
166. Sternbach D. D., Rossana D. M., Onan K. D. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 591.
167. Indendoh A., Becher J. Ibid., 1985, v. 26, p. 1249.
168. Yoshida K., Grieco P. A. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 5257.
169. Marshall J. A., Audia J. E., Grote J. Ibid., 1984, v. 49, p. 5277.
170. Van Royen L. A., Mijngheer R., Dé Clercq P. J. J. Bull. Soc. Chim. Belg., 1984, v. 93, p. 1019.
171. Roush W. R., Gillis H. R., Esserfeld A. P. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 4674.
172. Ihara M., Sudow I., Fukumoto K., Kametani T. Ibid., 1985, v. 50, p. 144.
173. Nakamura E., Voshiaki N., Vuko N. J. Synth. Org. Chem. Jap., 1984, v. 42, p. 876.
174. Differding E., Ghosez L. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 1647.
175. Jenkins P. R. et al. Chem. Commun., 1984, p. 1423.
176. Weinreb S. M. Accounts Chem. Res., 1985, v. 18, p. 16.
177. Susan J. B. et al. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 2229.
178. Shea K. J., Burke L. D. J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 725.
179. Yi-Tsong Lin, Houk K. N. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 2517.
180. Edward C. T., John E. N. Ibid., 1985, v. 26, p. 2419.
181. Brown F. K., Houk K. N. Ibid., 1985, v. 26, p. 2297.
182. Tse-Chong Wu, Houk K. N. Ibid., 1985, v. 26, p. 2293.
183. Ji-Tsong Lin, Houk K. N. Ibid., 1985, v. 26, p. 2269.
184. Graven A. et al. Chem. Commun., 1985, p. 145.
185. Wolfram G., Wolfang M., Christian S. Angew. Chem., 1985, B. 97, S. 354.
186. Jung M. E., Street L. J. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 8327.
187. Ihara M. et al. Heterocycles, 1985, v. 23, p. 221.
188. Vandewalle M., De Clercq P. Tetrahedron, 1985, v. 41, p. 1767.
189. Hayakawa K., Yamaguchi Y., Kanematsu K. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 2689.
190. Krow G. R., Lee Y. B., Szczepanski S. W., Raghavachari R. Ibid., 1985, v. 26, p. 2617.
191. Noguchi M., Kakimoto S., Kajigaeshi S. Chem. Letters., 1985, № 2, p. 151.
192. Laarhoven W. H., Ligten F. A. T., Smits J. M. M. J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 3208.
193. Antczak K., Kingston J. F., Fallis A. G. Canad. J. Chem., 1985, v. 63, p. 993.
194. Majetich G. et al. Tetrahedron. Letters, 1985, v. 26, p. 2747.
195. Majetich G., Hull K., Desmond R. Ibid., 1985, v. 26, p. 2751.
196. Frederick E. Z., Burton H. I., Manohar T. S. Ibid., 1985, v. 26, p. 3307.
197. Guy A., Lemaire M., Negre M., Guette J. P. Ibid., 1985, v. 26, p. 3575.
198. John J. T. J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 1695.
199. Nicolaou K. C., Li Wen Sen. Chem. Commun., 1985, p. 421.
200. Strenbach D. D. et al. Amer. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 2149.
201. Clotilde F., Gilbert R., Jean A. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 3981.
202. Gerhard H., Dieter F. Ibid., 1985, v. 26, p. 4363.
203. Gunther S., Lucia G., Sabine D. Ibid., 1985, v. 26, p. 4355.
204. Roush W. R., Kageyama M. Ibid., 1985, v. 26, p. 4327.
205. Nemoto H., Nagoi M., Fukumoto K., Kametani T. Ibid., 1985, v. 26, p. 4613.
206. Oppolzer W., Dupuis D. Ibid., 1985, v. 26, p. 5437.
207. Nyström Jan-E., McCanna T. D., Helquist P., Iyer R. S. Ibid., 1985, v. 26, p. 5393.