

Тандемные превращения, инициируемые и определяемые реакцией Михаэля

Е.В.Горобец, М.С.Мифтахов, Ф.А.Валеев

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, просп. Октября, 71, факс (347)235–6066

Проанализированы, систематизированы и обобщены литературные данные за последние пять лет по тандемным превращениям, инициируемым реакцией Михаэля.
Библиография — 86 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1091
II. Две последовательные реакции Михаэля	1091
III. Тандемная последовательность «реакция Михаэля – нуклеофильное замещение»	1097
IV. Тандемная последовательность «реакция Михаэля – альдольная реакция»	1099
V. Последовательные реакции Манниха и Михаэля	1102
VI. Последовательные реакции Михаэля и гетероциклизации	1102
VII. Тандемная последовательность «анионотропные перегруппировки – реакция Михаэля»	1104
VIII. Последовательные реакции Михаэля и Дикмана	1105
IX. Последовательные реакции Мукаямы и Михаэля	1106
X. Прочие типы тандемных превращений, включающих реакции Михаэля	1107

I. Введение

Синтез полифункциональных органических соединений сложной структуры из более простых веществ с помощью тандемных превращений «one-pot» описан в ряде обзоров (см., например,^{1–6}). Тандемные превращения — это многостадийные трансформации, в ходе которых каждая последующая стадия строго определяется предшествующей при неизменных условиях проведения реакции. Преимуществом таких превращений является образование нескольких связей и усложнение структуры соединения за один прием, что, как правило, сопровождается высокой стереоселективностью реакции. Минимизация отходов, уменьшение количества требуемых растворителей, реагентов, адсорбентов, энергии и сокращение числа лабораторных операций обеспечивают экономичность и экологичность процессов этого типа.

В соответствии с механизмом первой стадии тандемные превращения подразделяют на катионные, анионные, ради-

кальные, перициклические, фотохимические и индуцированные переходными металлами. Термины «тандемные», «каскадные» и «домино»-реакции используют как синонимы.

Большинство тандемных превращений протекает через стадию образования анионного интермедиата. Этот первый этап определяет последующие трансформации. Чаще всего происходит депротонирование группы СН субстрата с образованием карбаниона, который затем взаимодействует с электрофилом, давая новый анионный интермедиат. Этот анион может атаковать другой электрофильный центр и т.д. Последовательность завершается захватом электрофила (например, H^+) или элиминированием уходящей группы X^- .

Во многих случаях анионные трансформации либо инициируются реакцией Михаэля, либо ею определяются. Рассмотрению превращений такого типа, изученных за последние годы, и уделяется основное внимание в настоящем обзоре.[†]

II. Две последовательные реакции Михаэля

Реакция Михаэля с участием соединений с активированной метиленовой группой и α,β -ненасыщенных эфиров или кетонов является одним из наиболее распространенных подходов к образованию связей С–С. Сочетание двух последовательных реакций присоединения по Михаэлю перспективно для эффективного построения циклических и полициклических соединений, поскольку второе присоединение часто приводит к замыканию цикла. Трансформации такого типа называются Michael Ring Closure (MIRC) или Michael-Michael Ring Closure (MIMIRC).² Из всех тандемных превращений комбинация двух реакций Михаэля описана наиболее подробно. Значимость такого подхода для синтетической органической химии наглядно демонстрируют приведенные ниже примеры.

Е.В.Горобец. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории синтеза вторичных метаболитов ИОХ УНЦ РАН.

Телефон: (347)235–5711, e-mail: valeev@anrb.ru

Область научных интересов: углеводы, 1,6-ангидросахара.

М.С.Мифтахов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов того же института. Телефон: (347)235–5288, e-mail: bioreg@anrb.ru

Область научных интересов: простагландины, углеводы, 1,6-ангидросахара, эйкозаноиды, таксоиды, эпоксисы.

Ф.А.Валеев. Доктор химических наук, заведующий лабораторией синтеза вторичных метаболитов того же института.

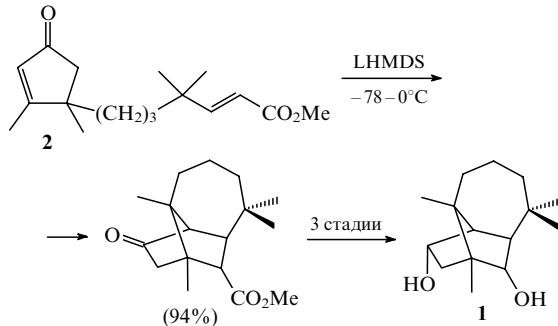
Телефон: (347)235–5711, e-mail: valeev@anrb.ru

Область научных интересов: простагландины, углеводы, 1,6-ангидросахара, мевиноиды, терпены.

Дата поступления 17 июля 2000 г.

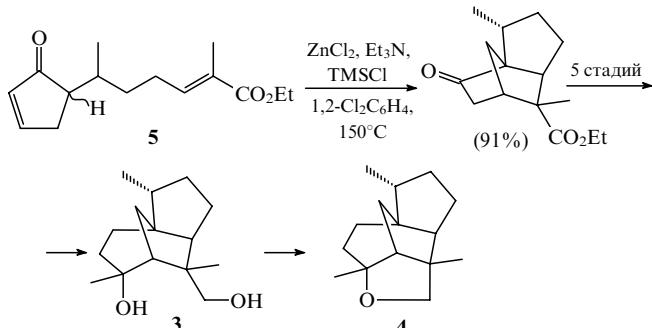
[†] Литературные данные по тандемным превращениям за более ранний период обобщены в монографии¹ и обзорах^{2–6}.

В ходе изучения внутримолекулярных реакций двукратного присоединения по Михаэлю был получен ряд поликлинических структур,⁷ на основе которых осуществлены полные синтезы некоторых природных соединений. Разработан⁸ полный синтез фунгицидного сесквитерпеноида (\pm)-кульморина (1), трицикло[6.3.0.0^{3,9}]ундекан-10-оновый скелет которого был сконструирован в одну стадию внутримолекулярной циклизацией 4-замещенного циклопент-2-енона 2 по схеме двойного сопряженного присоединения.



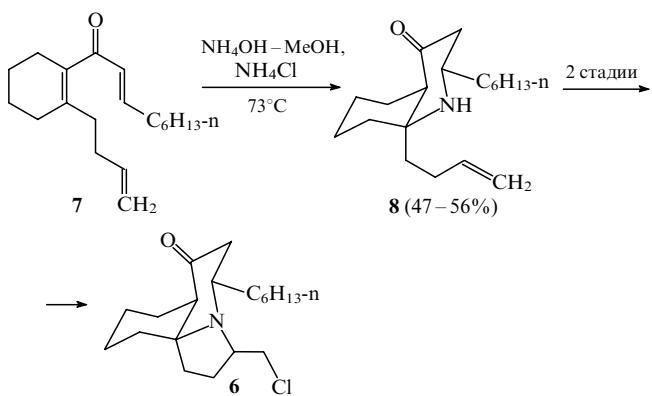
LHMDS — гексаметилдисилазид лития.

Та же стратегия реализована в подходе к синтезу сесквитерпеноидов (\pm)-8,14-кедрандиола (3) и (\pm)-8,14-кедраноксида (4) на основе 5-замещенного циклопент-2-енона 5.^{9,10}



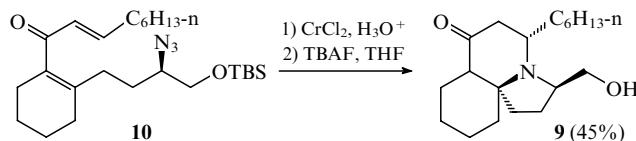
TMSCl — триметилсилилхлорид.

Описан¹¹ полный синтез алкалоида животного происхождения — цилиндицина А (6), выделенного впервые в 1993 г. из асцидий. В результате присоединения амиака к сопряженной диеноновой системе кетона 7 по Михаэлю получен ключевой синтетический синтон — пергидрохинолинон 8. Последующая реакция с N-хлорсукцинимидом и радикальная циклизация приводят к цилиндицину А (6) в смеси (55:45) с легко отделяемым эпимером.



Полный синтез родственного соединению 6 алкалоида — цилиндицина С (9) — осуществлен в две стадии¹² из азива 10. Для селективного восстановления азива в присутствии диеновой системы использовали CrCl2. Образовавшийся

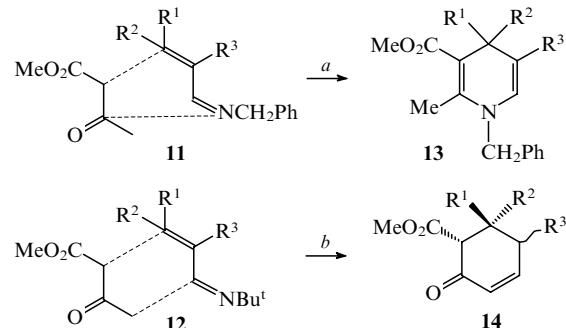
амин вступает в высококонвергентную и эффективную реакцию двукратного присоединения по Михаэлю.



TBS — *трет*-бутилдиметилсилановая группа, TBAF — тетрабутиламмонийфторид.

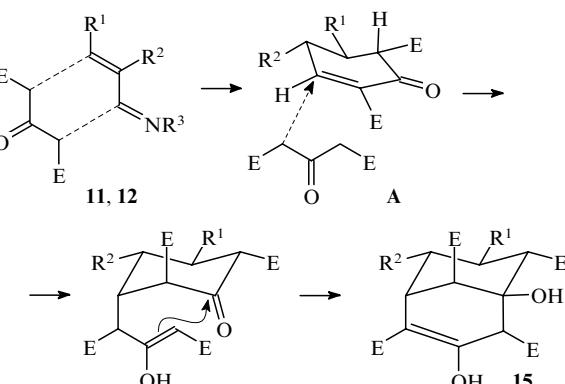
Изучены¹³ синтетические возможности ениминов в двухстадийном процессе, включающем присоединение по Михаэлю и последующее образование цикла. Легкодоступные 1-аза-1,3-бутадиены (енимины) 11, 12 взаимодействуют с метилацетоацетатом и ацетилацетоном в присутствии катализатических количеств LiI с образованием несимметрично замещенных 1,4-дигидропиридинов 13 или производных циклогексенона 14.

Маршрут реакции определяется структурой используемого енимина. Взаимодействие метилацетоацетата с *N*-бензилизениминами типа 11 приводит к производному 1,4-дигидропиридина 13. При замене бензильной группы акцептора на *трет*-бутильную (соединение 12) реакция идет по иному маршруту и образуется производное циклогексенона 14. В этих реакциях 1,3-дикарбонильное соединение предоставляет либо два (путь a), либо три (путь b) атома углерода для формирования шестичленного цикла.



R¹ = Alk, Ar; R², R³ = H, Alk.

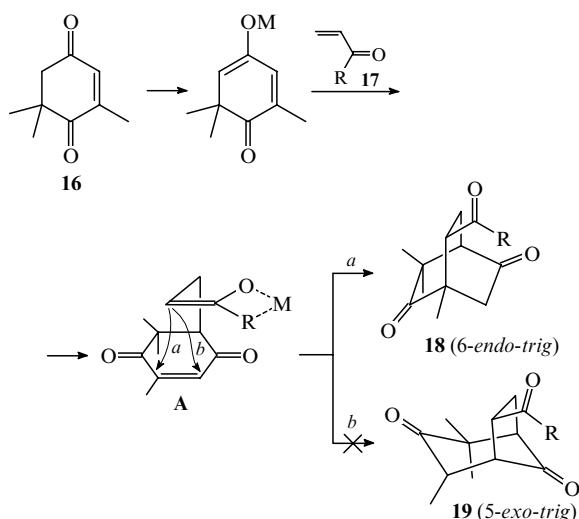
Подобная дивергенция не наблюдается в реакциях ениминов 11 и 12 с диметиловым эфиром 3-оксоглутаровой кислоты. Оба енимина образуют производные бициклического [3.3.1]нонан-3-она 15.



E = CO₂Me; R¹, R² = H, Alk, Ar; R³ = CH₂Ph (11), Bu^t (12).

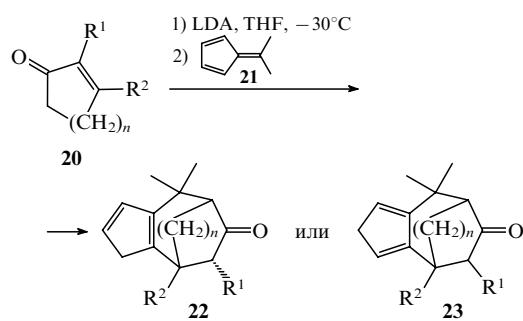
Этот результат указывает на участие в реакции двух молекул кетодизифира. При соотношении дизифир:енимин = 2:1 продукт 15 получен с более высоким выходом. Возможный механизм превращения включает образование интермедиата A, который подвергается второй реакции Михаэля и последующей циклизации.

Двукратное присоединение по Михаэлю позволяет сформировать на основе оксофорона (**16**) и его производных бицикло[2.2.2]октановый скелет многих природных веществ.¹⁴ При взаимодействии енолятов оксофорона с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями **17** образуется интермедиат **A**, который претерпевает 6-эндо-триг-циклизацию по маршруту *a*, приводящую к единственному продукту **18**. Возможный в случае реализации маршрута *b* изомер **19** не обнаружен.



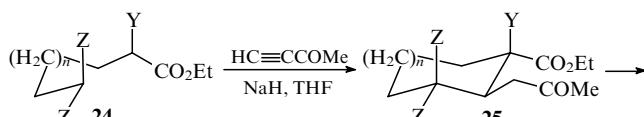
$M = Li, SiMe_3; R = H, Alk.$

Двукратное сопряженное присоединение енолов **20** к фульвлену (**21**) открывает удобный путь к трицикло[5.3.0. $n^2.5$]-алкановым системам.¹⁵ Диенолят-анион, образующийся из енола, вступает с фульвленом в реакцию Михаэля и дает анионный интермедиат. Последний в результате внутримолекулярной реакции Михаэля циклизуется, превращаясь с высокой стереоселективностью в трициклический кетон **22** или **23**. Реакция особенно эффективна при использовании в качестве акцептора Михаэля циклопентенона; в этом случае выход трициклоалкана составляет 75–96%.

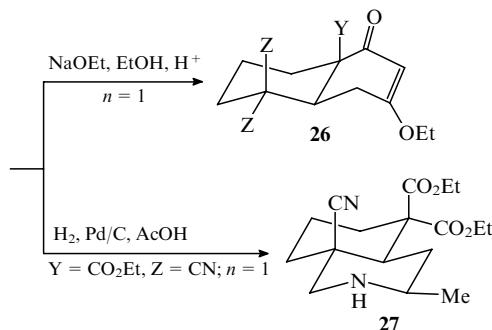


$R^1, R^2 = H, Alk; n = 1–3; LDA$ — динопропиламид лития.

Предложенный авторами работ^{16–19} новый метод построения полифункциональных циклических соединений, содержащих несколько заместителей, основан на использовании двукратной реакции Михаэля эфиров карбоновых кислот **24** с бут-3-ин-2-оном.

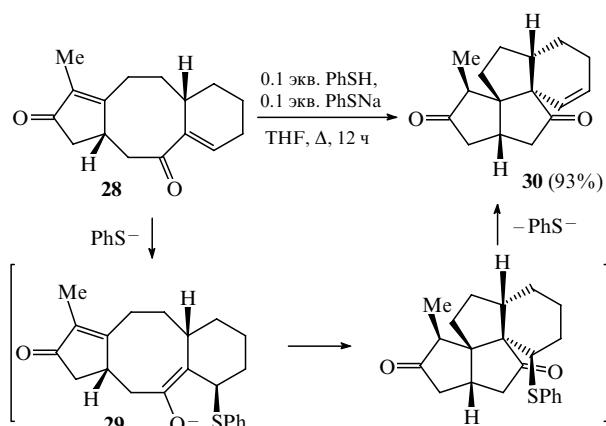


$Y, Z = CN, CO_2Et; n = 0, 1.$

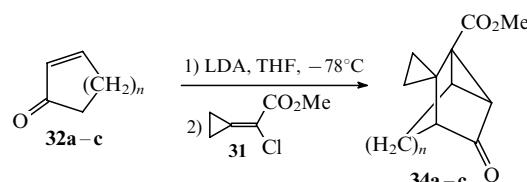


Циклические продукты **25** являются удобными исходными соединениями для синтеза биологически активных поликлинических веществ; в частности, из этих соединений реакцией Дикмана был получен *транс*-декалин **26**, а внутримолекулярным восстановительным аминированием — *транс*-пергидроизохинолин **27**. Три новые связи C—C или C—N, кольцевая система бицикло[4.4.0]декана, до четырех новых стереоцентров могут быть сконструированы из двух ациклических легкодоступных исходных соединений.

Описана²⁰ tandemная последовательность реакций, приводящая к ангулярным полихинанам. Производное сквариновых кислот — *цис*-13-метилтрицикло[10.3.0.0^{4,9}]пентадека-4(5),12(13)-диен-3,14-дион (**28**) — вовлекается в инициируемую PhS^- внутримолекулярную циклизацию: енолят **29**, полученный в первой межмолекулярной реакции Михаэля, на второй стадии претерпевает внутримолекулярную транс-аннулярирующую циклизацию и дает ангулярный полихинан **30**.



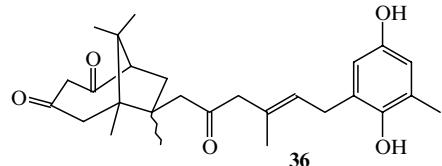
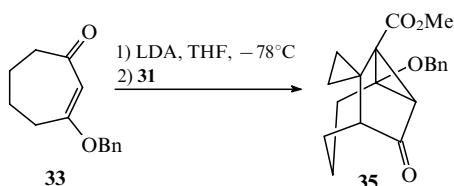
Изучена²¹ реакция Михаэля метил(хлор)циклопропилиденапетата (**31**) с циклическими диенолятами, образующимися из енолов **32** и **33**. В результате получены трициклические аддукты **34** и **35** соответственно; предполагается, что соединение **35** может быть использовано в качестве интермедиата в синтезе морских дитерпеноидов — медiterraneолов А и В (**36**).



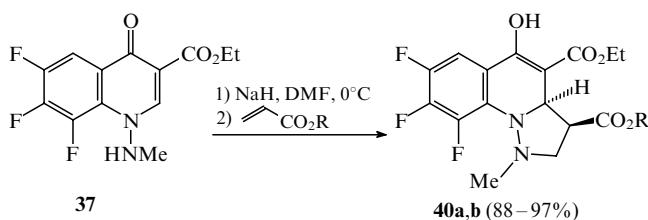
$n = 5 (a), 6 (b), 7 (c).$

Соединение **34** Выход, %

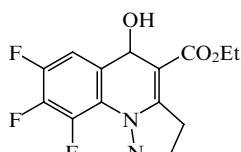
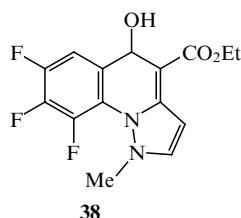
a	40
b	34
c	78



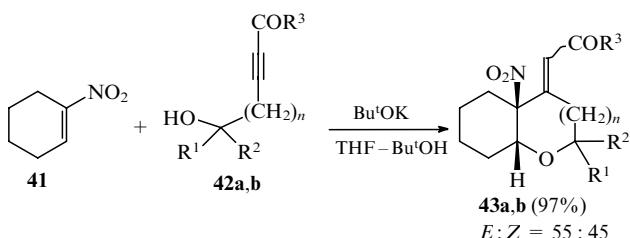
Методология тандемного 1,4-меж- и внутримолекулярного присоединения применена для синтеза на основе хинолона 37 пиразоло[1,5-*a*]хинолиновых кольцевых систем 38 и 39, являющихся ингибиторами синтеза ДНК у бактерий.²² Ключевые трициклические синтоны 40a,b получены взаимодействием хинолона 37 с различными акрилатами.



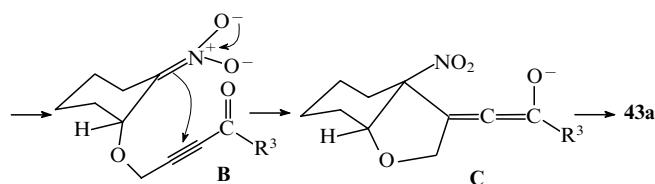
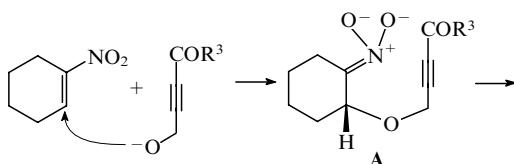
R = Me (a), Bu^t (b).



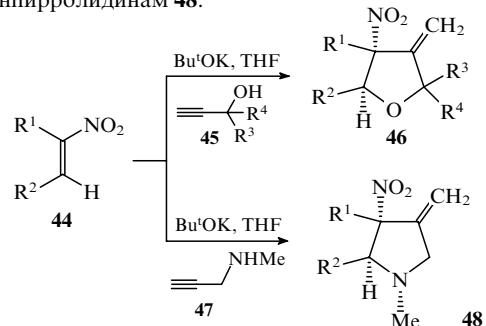
Двукратной реакцией Михаэля 1-нитроциклогексена (41) с инолами 42a,b синтезированы нитрооктагидробензофураны (43a) и -пираны (43b).²³ Вероятный механизм реакции включает присоединение спиртов 42a,b по двойной связи циклоалкена 41, внутримолекулярную циклизацию образовавшегося аниона А через переходное состояние В в анионный интермедиат С, имеющий *cis*-сочленение колец. Последующее протонирование аниона С дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 43a,b.



n = 0 (a), 1 (b); R¹, R² = H, Alk; R³ = OAlk, NMe₂.

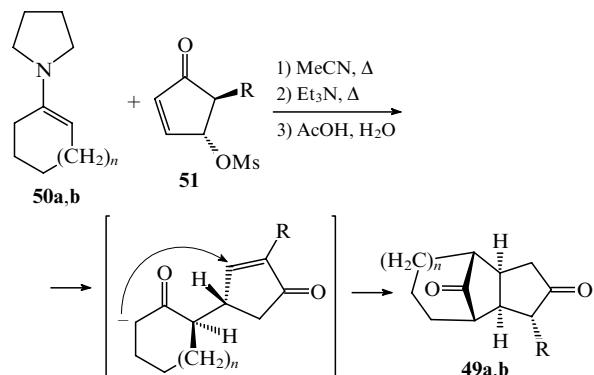


Использование терминальных алкинов позволяет изменить порядок взаимодействия реагентов. При этом результат не меняется, и продуктом реакции является пятичленное гетероциклическое соединение.²⁴ Так, взаимодействием ациклического нитроалкена 44 с инолом 45 получают производное тетрагидрофурана 46. Реакция аза-присоединения по Михаэлю N-метилпроп-2-иниламина (47) к нитроалкенам 44 проходит регио- и стереоселективно и приводит к 3-метиленпирролидинам 48.



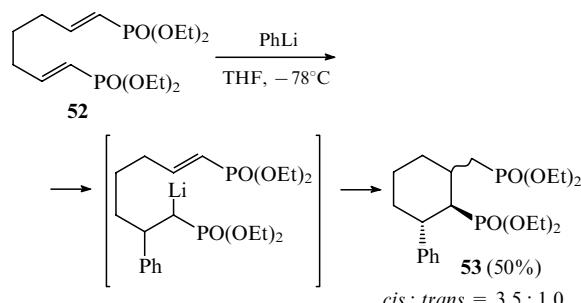
R¹ = Alk; R² = Alk, Ar; R³, R⁴ = H, Alk.

Новый метод стереоселективного получения трицикло[5.3.1.0^{2,6}]ундекан-4,11-дионов (49a) и трицикло[5.4.1.0^{2,6}]додекан-4,12-дионов (49b) основан на меж- и внутримолекулярной реакции Михаэля 1-пирролидиноциклогексена (50a) и -циклогептена (50b) с мезилатом 51.²⁵



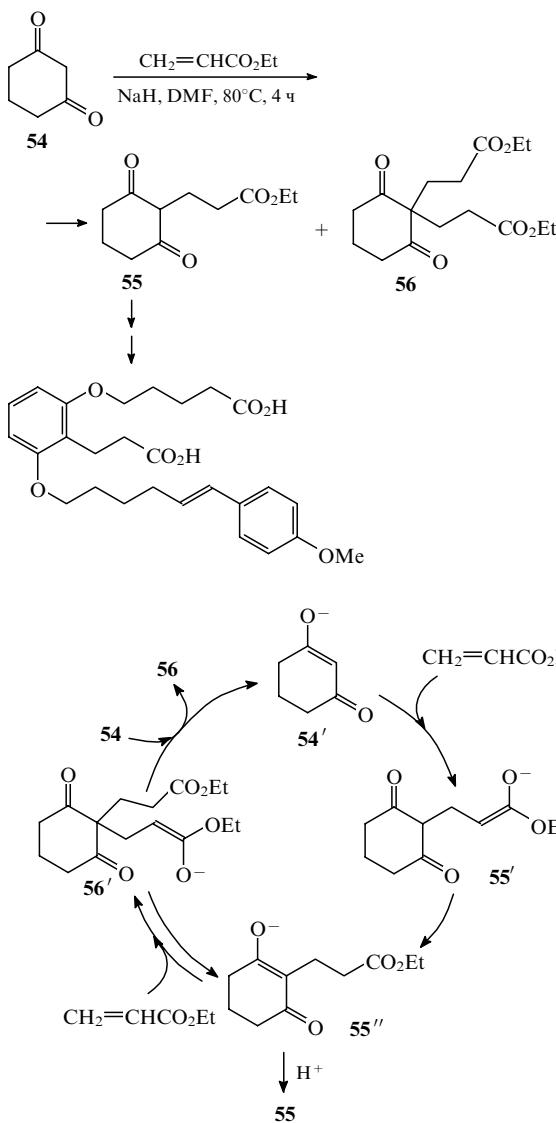
R = Alk, Ar; n = 1 (a), 2 (b); Ms — мезил.

Литийорганические соединения инициируют циклизацию по Михаэлю $\alpha, \beta, \psi, \omega$ -ненасыщенных бисфосфонатов 52.²⁶ Так, прибавление PhLi к раствору тетраэфира 52 приводит к циклическому бисфосфонату 53 — продукту двукратной реакции Михаэля.



cis : trans = 3.5 : 1.0

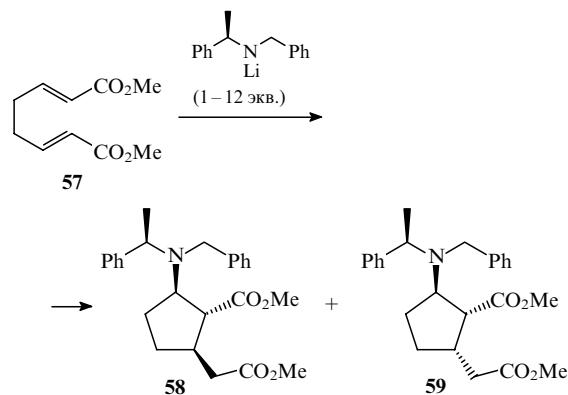
В реакции циклогексан-1,3-диона (54) с этилакрилатом реализуется вариант межмолекулярного двукратного присоединения по Михаэлю.²⁷



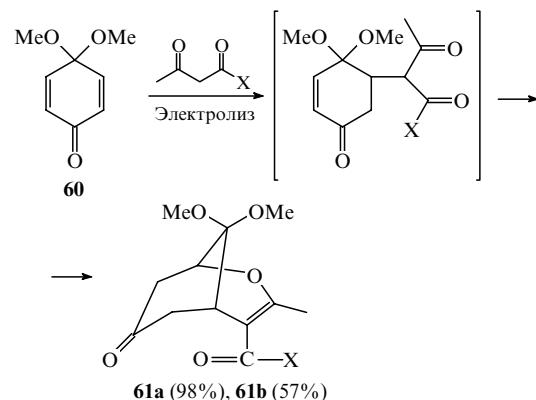
В присутствии катализитических количеств основания образуется смесь двух продуктов, 55 и 56, в соотношении 3:1. В случае эквимольного количества основания получен единственный продукт моноприсоединения 55. Наблюдаемые различия можно объяснить следующим образом. Под действием катализитических количеств основания генерируется соответствующее количество енолят-аниона 54', который, вступая в реакцию Михаэля с этилакрилатом, дает анион 55'. Внутримолекулярная изомеризация последнего приводит к аниону 55'', который либо протонируется с образованием продукта 55, либо вступает во вторую реакцию Михаэля. Енолят-анион 56' отрывает подвижный протон от дикетона 54, давая анион 54' и диэфир 56. В результате получается смесь продуктов 55 и 56. В присутствии 1 экв. основания енолят-анион 54' образуется с количественным выходом; реакция Михаэля приводит к аниону 55', который посредством внутримолекулярного депротонирования—протонирования превращается в анион 55'' и далее исключительно в продукт моноприсоединения 55.

Сложные эфиры $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -диендиовых кислот могут выступать как потенциальные субстраты для анионотропных tandemных превращений. Генерируемый на первой стадии

межмолекулярного сопряженного присоединения нуклеофила промежуточный енолят внутримолекулярно атакует вторую α,β -ненасыщенную сложноэфирную группу. Использование хирального нуклеофила в этой последовательности превращений позволяет получать оптически активные аддукты. Так, в реакции гомохирального [1(R)-метилбензил]-бензиламида лития с диметиловым эфиром окта-2,6-диен-диовой кислоты (57) образуется хиральное производное циклопентана 58 с полным контролем конфигурации при атомах C(1) и C(2) и высокой степенью контроля при атоме C(5) (количество C(5)-эпимера 59 < 5%).²⁸

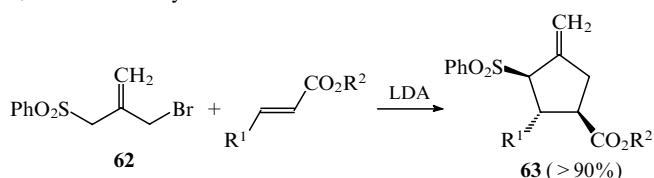


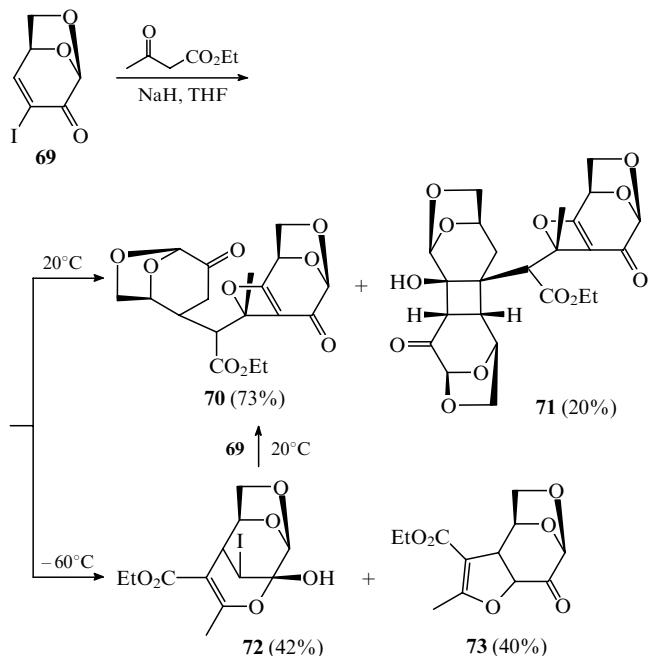
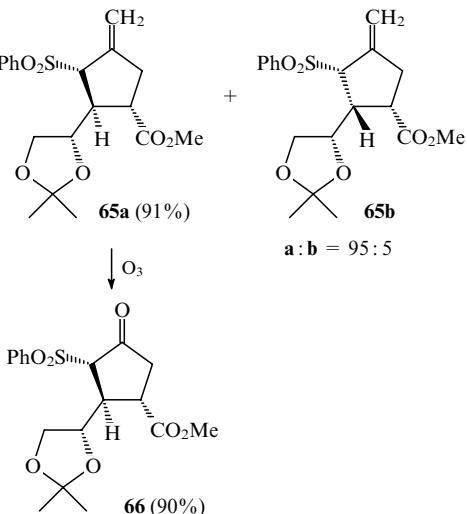
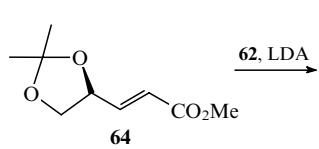
Взаимодействие 4,4-диметоксициклогекса-2,5-диенона (60) с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном протекает как двукратная реакция Михаэля.²⁹ Соединения 61a,b представляют собой продукты последовательного C- и O-присоединения по Михаэлю.



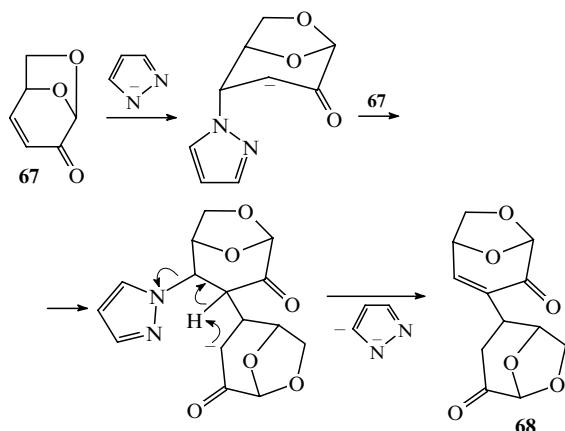
X = OEt (a), Me (b).

Бифункциональный реагент, 2-бромметил-3-фенилсульфонилпроп-1-ен (62), взаимодействует с различными электрофильными алkenами, образуя [3 + 2]-циклоаддукты.³⁰ Использование ациклических (E)-еноатов в этих реакциях позволяет с высокими выходами (90%) получить стереооднородные *trans,trans*-тризамещенные метиленцикlopентаноны 63. Тандемная реакция бромсульфона 62 с α,β -ненасыщенными эфирами, содержащими атом О в γ -положении, в частности с 4(S)-еноатом 64, также протекает с хорошей поверхностной (facial) селективностью. Последующий озонолиз олефина 65a приводит к энантиомерно чистому циклопентанону 66.





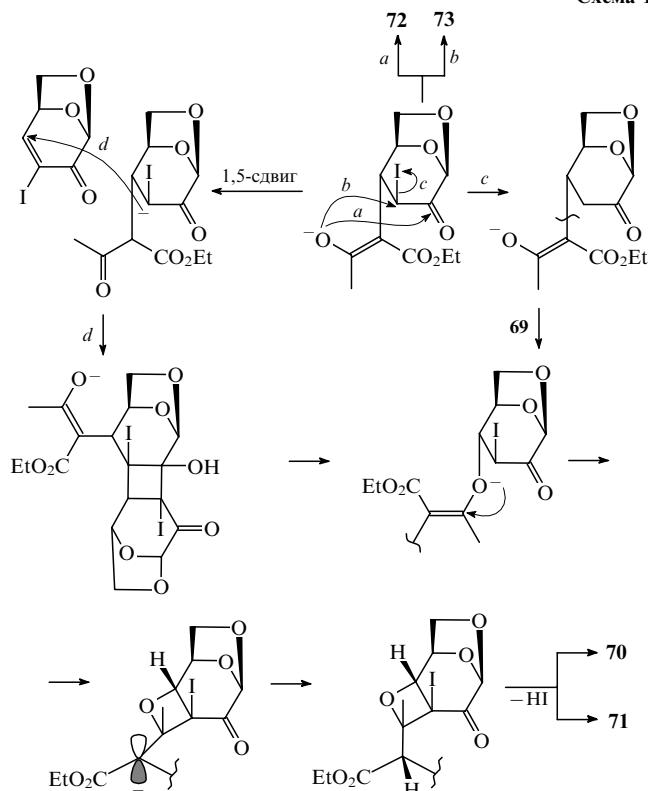
К настоящему времени накоплен большой фактический материал по тандемным реакциям 1,6-ангидро-3,4-дидезокси- β -D-глициро-гексопираноз-3-ен-2-она, так называемого левоглюкозенона (67) (см., например,^{31–33}). Интересные превращения имеют место при обработке левоглюкозенона пиразолом в условиях электролиза: на первой стадии происходит катодно-инициируемое присоединение пиразола, после чего аддукт селективно присоединяет еще одну молекулу 67, давая димер 68 с количественным выходом.³⁴ Последний был ранее получен с низким выходом (8%) наряду с тримерами³³ нагреванием левоглюкозенона в водном Et_3N .



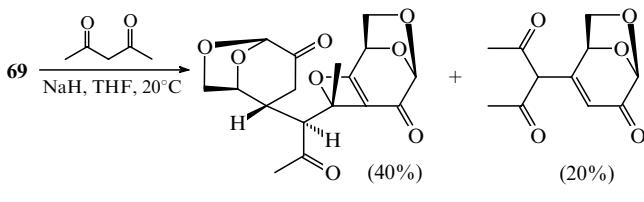
Введение атома галогена в положение 3 левоглюкозенона расширяет возможности его тандемных превращений. Влияние температуры и соотношения реагирующих веществ на структуру образующегося продукта исследовано на примере взаимодействия Na -производного ацетоуксусного эфира с 3-иодлевоглюкозеноном (69).³⁵

При использовании избыточных количеств кетона 69 (2 экв.) и проведении реакции при комнатной температуре образуются два продукта — стабильное производное оксестена 70 и полициклическое соединение 71,³⁶ содержащее циклобутановый фрагмент. Взаимодействие эквимольных количеств реагентов при -60°C приводит к 1:1-аддуктам 72 и 73. Отметим, что соединение 72 в присутствии NaH дает с 3-иодлевоглюкозеноном аддукт 70.³⁶ Предполагаемый механизм превращений представлен на схеме 1.

Схема 1



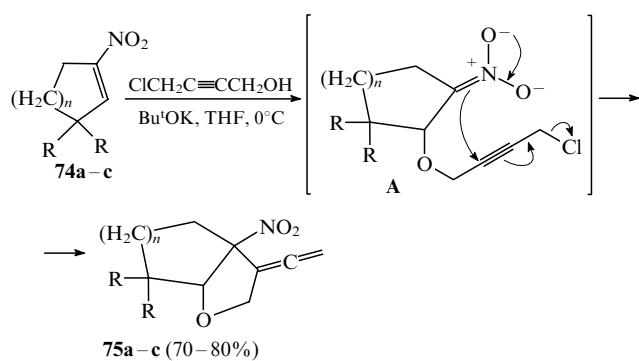
Аналогично реагирует с 3-иодлевоглюкозеноном (69) другой представитель CH-кислот — ацетилацетон.



III. Тандемная последовательность «реакция Михаэля – нуклеофильное замещение»

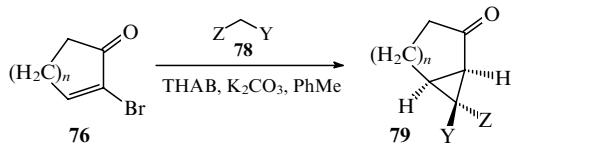
Как уже отмечалось, присоединение нуклеофилов к акцептору приводит к образованию анионного интермедиата, который может выступать в роли нового нуклеофилов. При этом, если его молекула содержит легкоходящую группу X, возможно протекание последующей реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения.

Подход «тандемное окса-присоединение по Михаэлю – внутримолекулярное S_N2' -замещение» использован³⁷ для эффективного и стереооконтролируемого синтеза относительно малоизученных аллентетрагидрофуранов. Нитроциклоалкены **74a–c** гладко реагируют с 4-хлорбут-2-ин-1-олом, давая бициклические аддукты **75a–c**. Механизм процесса аналогичен механизму хорошо изученных реакций нитроалканов с O-нуклеофилами — первоначальное окса-присоединение по Михаэлю приводит к нитронату **A**, который затем претерпевает циклизацию S_N2' -типа с образованием алленпроизводного **75**.

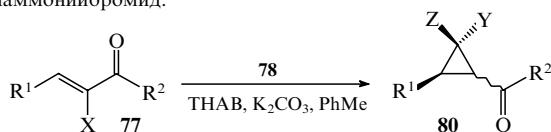


R = H, n = 1 (a); R = H, n = 2 (b); R – R = OCH₂O, n = 2 (c).

На использовании последовательности «межмолекулярная реакция Михаэля – внутримолекулярное алкилирование» основан метод циклопропанирования циклических и ациклических енонов.³⁸ Так, взаимодействием легкодоступных α -галогененонов **76** и **77** с мягкими C-нуклеофилами **78** получают производные циклопропана **79** и **80**.

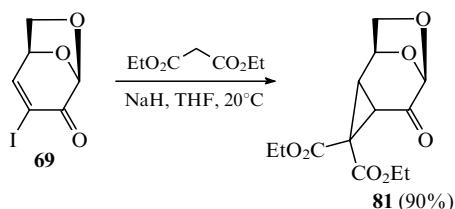


n = 1, 2; Y = CO₂Alk, CN, H; Z = CO₂Alk, NO₂; THAB — тетрагексиламмонийбромид.

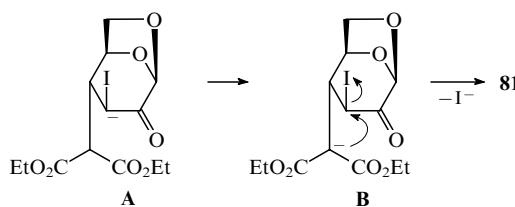


X = Cl, Br; R¹, R² = Alk, Ar.

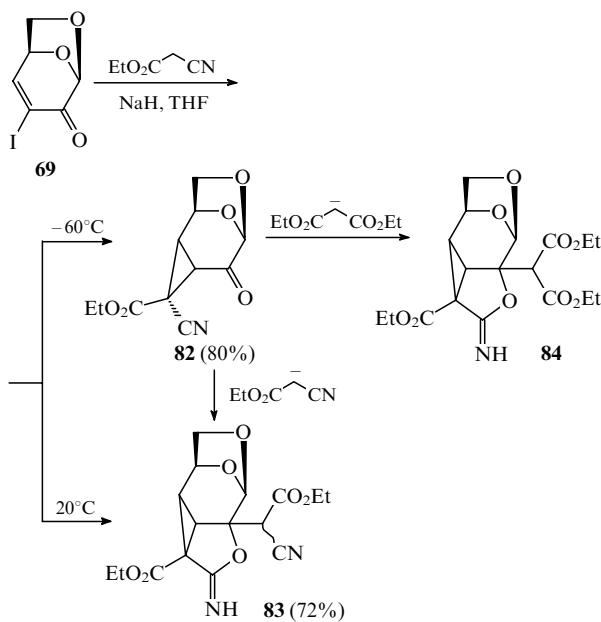
Авторами работы³⁹ с использованием 3-иодлевоглюкозенона (69) в качестве электрофильной компоненты в реакции с малонат-анионом синтезировано производное циклопропана **81**.



По-видимому, в промежуточно образующемся карбанионе **A** происходит 1,3-сдвиг электронной плотности, в результате генерируется более устойчивый карбанион **B**, который после элиминирования иодид-иона дает продукт **81**, содержащий циклопропановое кольцо.

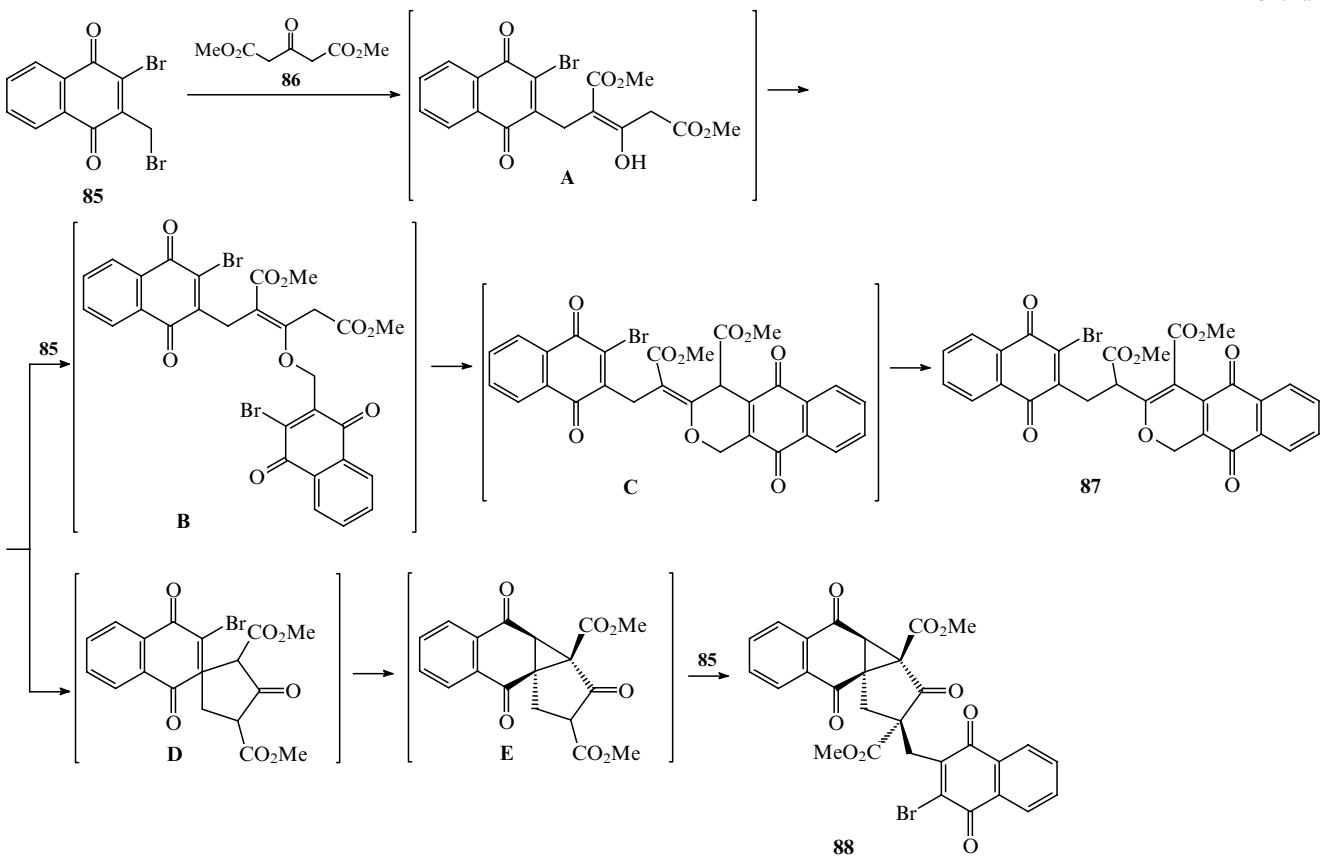


Аналогично 3-иодлевоглюкозенон (69) реагирует при -60°C с Na-производным циануксусного эфира, образуя соответствующий циклопропан **82**.³⁵ Однако взаимодействие кетона **69** с циануксусным эфиром при 20°C приводит к имидату **83** — продукту каскадной реакции образовавшегося циклопропана **82** со вторым анионом циануксусного эфира. Это подтверждено взаимодействием индивидуального циклопропана **82** с Na-производным циануксусного эфира или малонат-анионом при 20°C , в результате которого получены тетрациклические соединения **83** и **84** соответственно.



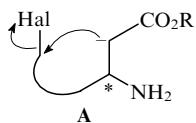
Описана⁴⁰ классическая тандемная последовательность реакций многофункциональных субстратов — электрофила **85** и нуклеофил **86** (схема 2). Как оказалось, результат превращений определяется порядком добавления реагентов. Прибавление диметилового эфира 3-оксоглутаровой кислоты (**86**) к суспензии дибромида **85** (т.е. при избытке **85**) и Na₂CO₃ в сухом ТГФ приводит к замещенному бензо[g]изохромену **87**. Напротив, при добавлении дибромида **85** к суспензии дизифира **86** (т.е. при избытке **86**) и Na₂CO₃ в ТГФ

Схема 2

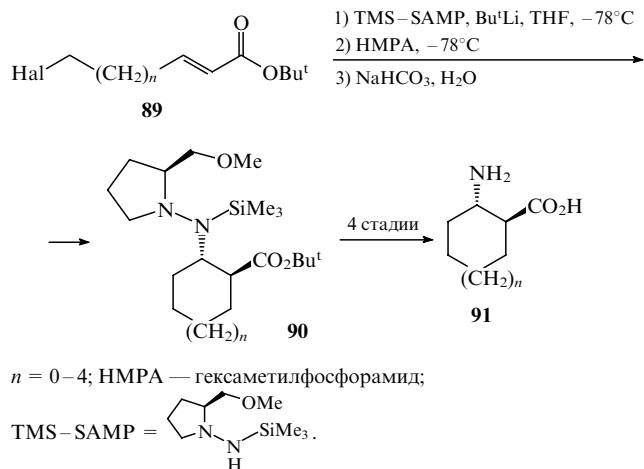


образуется производное циклопента[1,3]циклопропа-[1,2-*b*]нафтилина **88**. Наблюдаемая селективность может быть объяснена следующим образом. В результате алкилирования β -оксоэфира **86** высокореакционноспособным бензильным бромидом **85** генерируется интермедиат **A**. Последний может реагировать двояко. При избытке бромида **85** он подвергается О-алкилированию с образованием интермедиата **B**, который далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию по Михаэлю с элиминированием HBr и превращается в бензоизохромен **C**. Изомеризация двойной связи в последнем приводит к конечному продукту **87**. При обратной последовательности добавления реагентов имеет место внутримолекулярная реакция Михаэля и интермедиат **A** превращается в спиросоединение **D**. Последнее гладко циклизуется в циклопропан **E** и после алкилирования по активированной группе CH следующей молекулой дигалоген-замещенного еноата **85** дает продукт **88**.

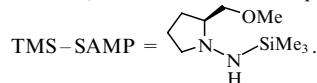
Описана⁴¹ новая стратегия синтеза карбоциклических β -аминокислот. Сопряженное присоединение хиального аналога аммиака — (*S*)-(*–*)-1-(триметилсилиламино)-2-(метоксиметил)пирролидина (TMS-SAMP) — к ω -галоген-замещенным еноатам **89** генерируют промежуточный эфир **A**,



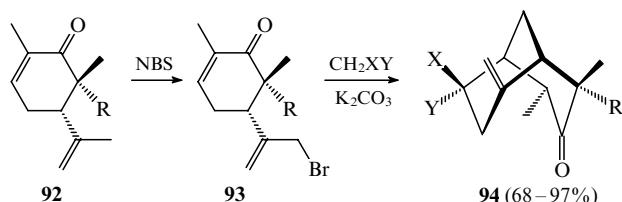
который после внутримолекулярной циклизации дает с высокой стереоселективностью соединение **90**. В результате последующего удаления триметилсилильной защитной группы, восстановления связи N–N и гидролиза сложно-эфирной группировки получается карбоциклическая β -аминокислота **91**.



n = 0–4; HMPA — гексаметилфосфорамид;

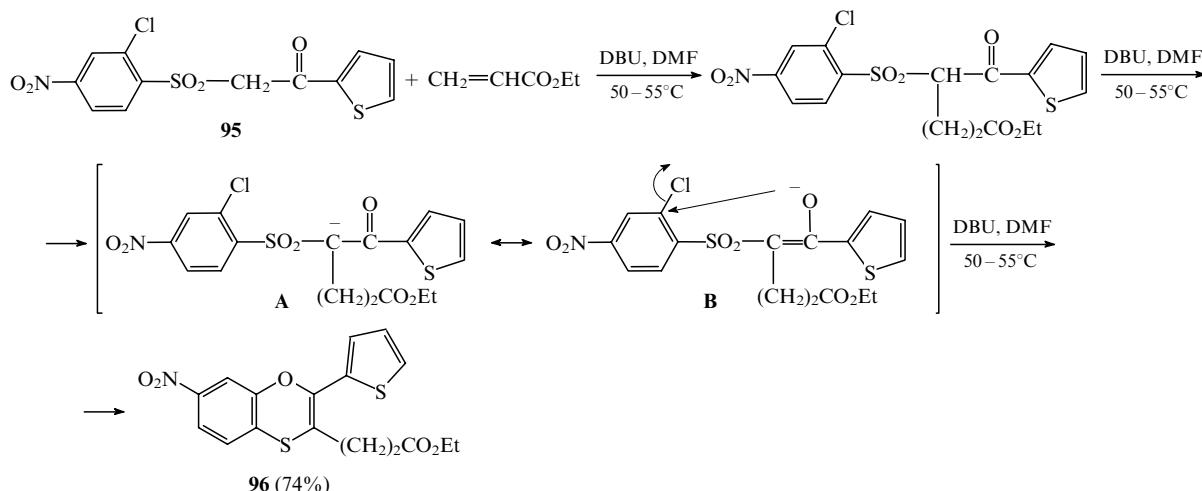


Предложен метод синтеза хиальных бицикло[3.3.1]нонанов из гомологов карвона (**92**).⁴² Взаимодействие аллильных бромидов **93** с различными CH-кислотами протекает как тандемная последовательность «межмолекулярное алкилирование – внутримолекулярная реакция Михаэля» и приводит к образованию бициклических соединений **94**.



R = H, Me; X, Y = CO₂Alk; NBS — N-бромсукцинимид.

Схема 3



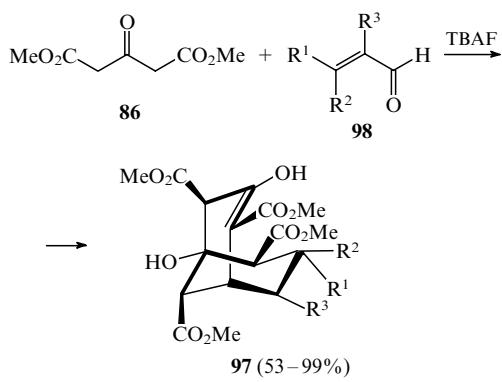
DBU — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен.

2-(4-Нитро-2-хлорфенилсульфонил)ацетилтиофен (95) взаимодействует с этилакрилатом по схеме «реакция Михаэля — нуклеофильное замещение».⁴³ Возможный механизм процесса включает генерацию в основных условиях анионов **A** и **B**. Атом кислорода аниона **B**, имеющий отрицательный заряд, может легко атаковать атом C(2) бензольного кольца. В результате происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение с образованием циклического продукта 96 (схема 3).

IV. Тандемная последовательность «реакция Михаэля — альдольная реакция»

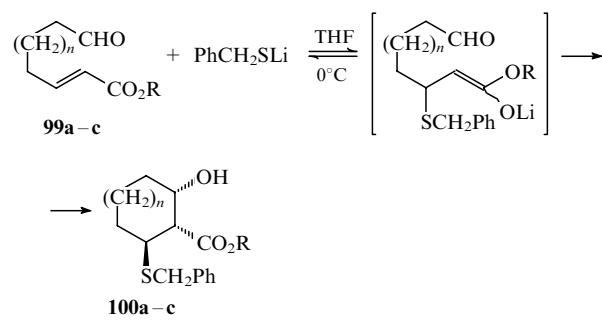
Необходимая для протекания реакции Михаэля основная среда способствует последующей альдольной реакции. Данного вида трансформаций также достаточно подробно описан в литературе.

Короткий и стереоспецифичный синтез производных бицикло[3.3.1]нонана (97) из ациклических диэфира 86 и еналя 98 осуществлен последовательными реакциями присоединения по Михаэлю и внутримолекулярной альдольизации при соотношении 86:98 = 2:1.⁴⁴



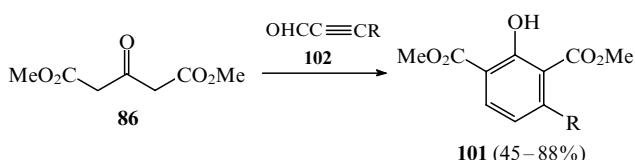
R¹, R², R³ = H, Alk, Ar.

Описана эффективная методология конструирования пяти-семичленных карбоциклов с помощью тандемной последовательности «реакция Михаэля — альдольная циклизация» ω -оксо- α , β -ненасыщенных эфиров 99.⁴⁵ Обработка последних α -толуолиолятом лития приводит к продуктам циклизации 100 с хорошей стереоселективностью и высокими выходами.



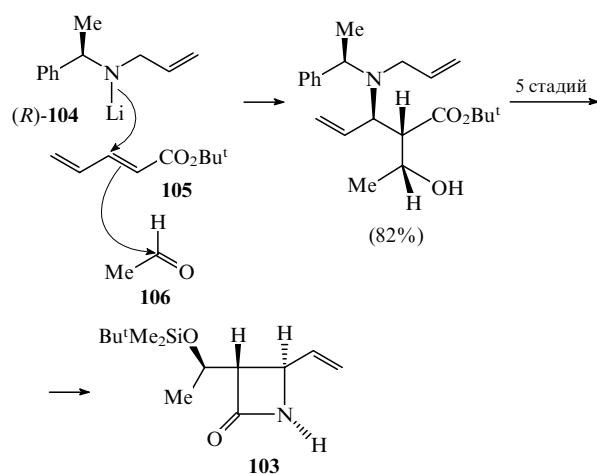
Соединения 99, 100	R	n	Выход 100, %
a	Et	0	96
b	Me	1	95
c	Et	2	33

Предложен⁴⁶ эффективный «one-pot»-метод построения тризамещенных фенолов 101 из проп-2-иналей 102 и диэфира 86. Данный тандемный процесс включает реакцию присоединения по Михаэлю и последующую альдольную циклизацию промежуточного енолят-аниона. Фенолы 101 образуются с высокими выходами, и только при использовании самого пропиналя (R = H) как акцептора наблюдается низкий выход продукта (11%), что можно объяснить протеканием побочной реакции анионной полимеризации пропиналя.



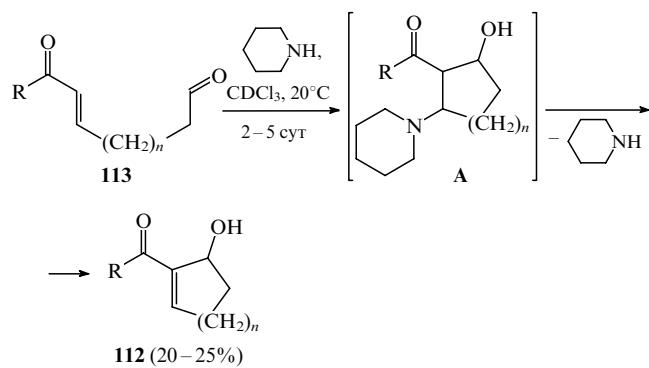
R = H, Alk.

Тандемная последовательность «сопряженное присоединение — альдольная конденсация» использована в синтезе β -лактамного фрагмента тиенамицина (103).⁴⁷ В ходе высокостереоселективных реакций сопряженного присоединения (*R*)-(ω -метилбензил)аллиламида лития (104) к ненасыщенному эфиру, (*E*)-*транс*-бутилпента-2,4-диеноату (105), и альдольной конденсации с ацетальдегидом (106) происходит «сборка» всех трех стереоцентров азетидиона 103 с требуемой абсолютной стереохимией.



Описаны⁴⁸ тандемные последовательности «присоединение по Михаэлю – альдольная реакция» и «присоединение по Михаэлю – альдольная реакция – реакция Михаэля». Диметилфумарат 107 реагирует с гетероциклическим кетоном 108 в присутствии Et_3N , давая ожидаемый аддукт Михаэля 109 (выход 38%) в смеси с пирроло[1,2-*a*]индолами 110 (16%) и 111 (3%) (схема 4). Нагревание индивидуального соединения 109 с Et_3N приводит к продукту 110, образование которого может быть объяснено спонтанной внутримолекулярной циклизацией диэфира 109 с последующим элиминированием MeOH . В результате присоединения по Михаэлю пиррола 110 к диметилфумарату 107 получается тетраэфир 111.

Последовательность «реакция Михаэля – внутримолекулярная альдольная циклизация» использована для синтеза циклоалкенолов 112 из оксоальдегидов 113 под действием пиперидина.⁴⁹ Образующийся циклический интермедиат А (при $\text{R} = \text{Ph}$ устойчивый в течение нескольких суток) в результате элиминирования (медленного при $\text{R} = \text{Ph}$) пиперидина превращается в енонол 112.



$\text{R} = \text{Alk, Ph}; n = 1, 2$.

Показано,⁵⁰ что реакция енамина 114 и винилметилкетона при комнатной температуре приводит к единственному продукту 115 с выходом 95% (схема 5). При кипячении наряду с соединением 115 (выход 10%) образуется тетрациклическое соединение 116 (72%). По-видимому, это можно объяснить первоначальным присоединением к α -атому углерода енамина одной молекулой винилметилкетона, изомеризацией двойной

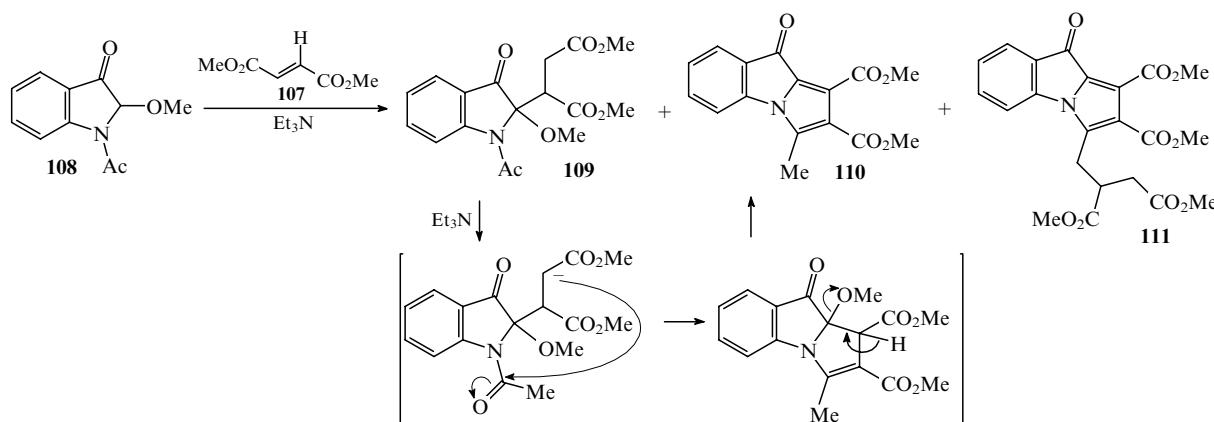


Схема 4

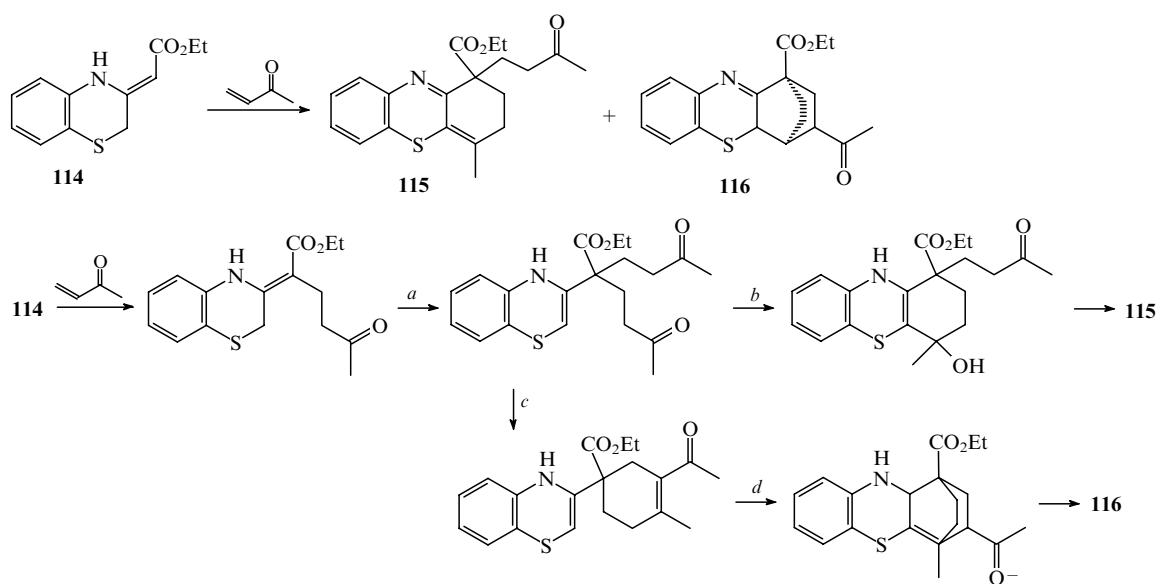
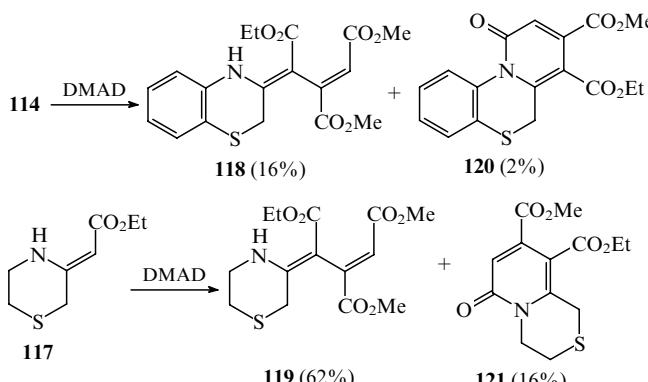


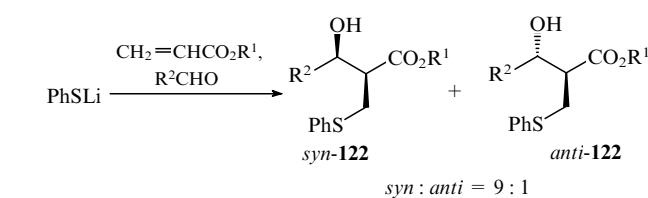
Схема 5

связи аддукта и присоединением второй молекулы винилметилкетона (стадия *a*), завершающимся внутримолекулярной альдольной конденсацией бисаддукта (стадия *b*), которая приводит к трициклу **115**. При нагревании альдольная конденсация (путь *c*) начинает опережать реакцию, протекающую по пути *b*, и через стадию *d* образуется продукт **116**.

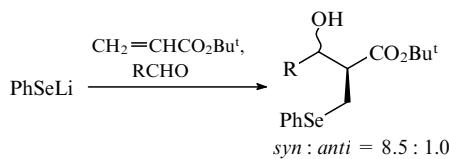
При взаимодействии гетероциклических енаминов **114** и **117** с диметиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты (DMAD) образуется смесь соответствующих продуктов присоединения по Михаэлю (**118**, **119**) и циклизации (**120**, **121**). Индивидуальные соединения **118** и **119** при нагревании количественно превращаются в циклические кетоны **120** и **121** соответственно.



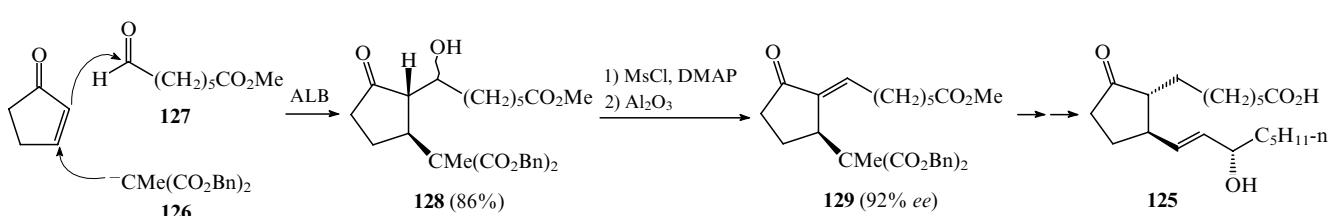
Аддукт **122** получен с хорошим выходом и высокой *син*-селективностью взаимодействием смеси тиофенолята лития, α,β -ненасыщенного эфира и альдегида.⁵¹ Реакция начинается с нуклеофильной атаки тиолятом β -атома углерода акцептора, приводящей к промежуточному еноляту, который вступает в альдольную реакцию с альдегидом. В результате образуется полифункционализированный аддукт **122** в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров. Аналогичная смесь изомеров получена при использовании селенолята лития, генерированного *in situ* обработкой дифенилсelenида метиллитием.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Alk.}$

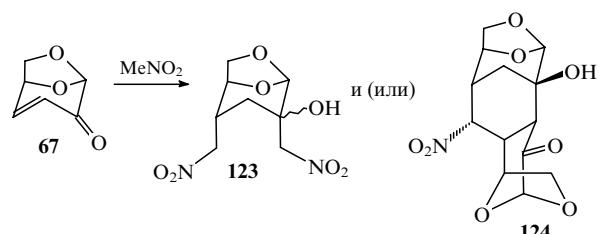


$\text{R} = \text{H, Alk.}$

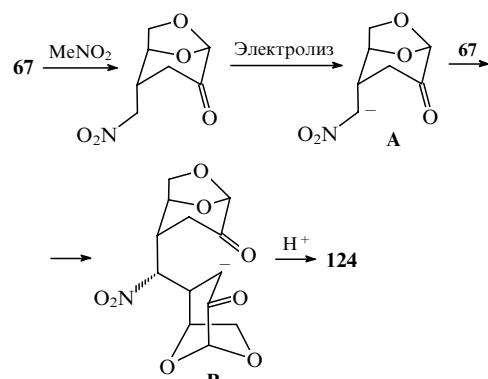


MsCl — мезилхлорид; DMAP — диметиламинопиридин.

Ранее было показано, что реакция левоглюкозенона (**67**) с избытком нитрометана приводит к продукту присоединения **123** (выход 89%); при избытке левоглюкозенона образуется аддукт **124** (95%).³¹ При эквимольном соотношении реагентов получены оба продукта **123** и **124** с выходами 18% и 61% соответственно.³² Более селективным оказался электрохимический метод.³⁴ Продуктом электролиза эквимольной смеси нитрометана и левоглюкозенона является исключительно кетон **124** (выход 92%).



Предполагаемый механизм образования аддукта **124** включает присоединение по Михаэлю аниона **A**, возникающего в результате присоединения молекулы нитрометана к кетону **67**, ко второй молекуле левоглюкозена и последующую внутримолекулярную альдольную конденсацию промежуточного дикетона **B**.



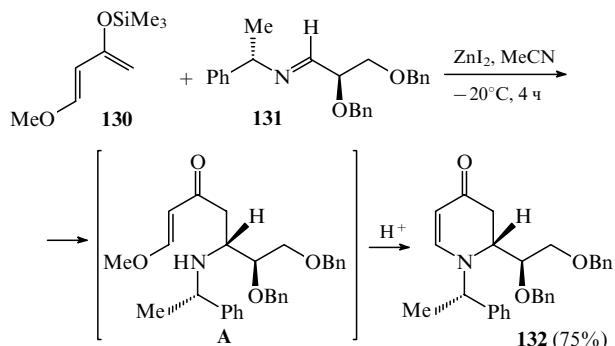
Последовательность «реакция Михаэля – альдольная реакция» использована как ключевая стадия в синтезе простагландина 11-дезокси-PGF_{1 α} (**125**).⁵² Взаимодействием циклопент-2-енона с (дibenзил)метилмалонатом (**126**) и альдегидом **127** в присутствии катализатора алюминийлитий-бис[(*S*)-1,1'-би-2-нафтоцида] (ALB) получают ожидаемый продукт трехкомпонентного сочетания **128** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении от 6 : 1 до 17 : 1. Использование данного катализатора не только инициирует тандемные превращения, но и определяет высокую стереоселективность присоединения. Мезилирование аддукта **128** и последующее элиминирование MsOH приводят к оптически чистому соединению **129**, которое затем может быть превращено в целевой продукт **125** (схема 6).

Схема 6

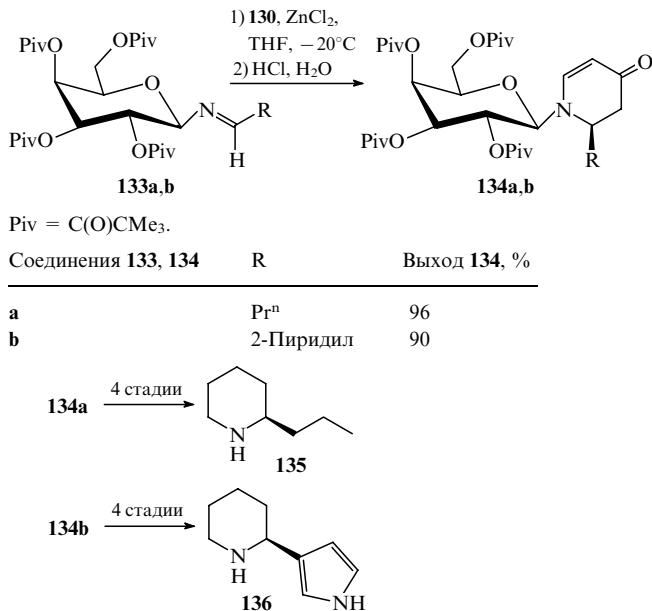
V. Последовательные реакции Манниха и Михаэля

Известно, что основания Манниха являются весьма удобными интермедиатами в ряде синтезов. Их можно легко перевести в винилкетоны и использовать в реакции Михаэля в качестве электрофилов, но из-за склонности к полимеризации генерирование акцепторов из оснований Манниха проводят непосредственно в реакционной смеси. Поскольку разложение основания Манниха приводит к образованию вторичного амина, который может катализировать реакцию Михаэля, не обязательно дополнительно добавлять основание.

Реакции Маннхса и Михаэля последовательно протекают при взаимодействии иминов с диеном Данишевского.⁵³ Электронообогащенный 1-метокси-3-триметилсилилокси-бутадиен (**130**) реагирует с имином **131** в присутствии кислоты Льюиса и дает продукт присоединения A. Кислотная обработка последнего приводит к быстрому внутримолекулярному присоединению по Михаэлю, элиминированию MeOH и образованию циклического енаминона **132**.

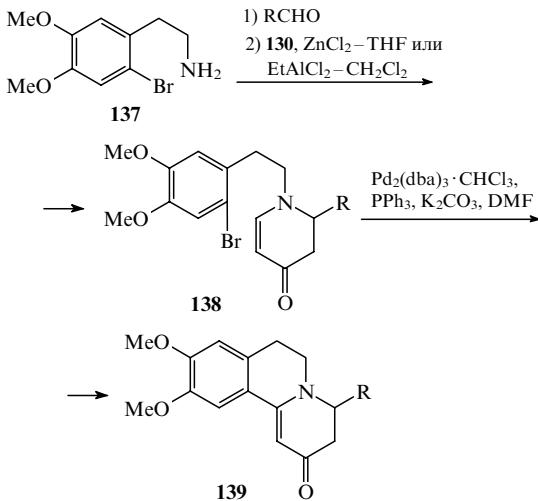


Тандемная последовательность реакций Манниха и Михаэля использована для энантиоселективного синтеза хиральных производных пиперидина.⁵⁴ Альдимины, производные тетра-*O*-пивалоил- β -D-галактопиранозиламина, **133a,b** и диен **130** дают 2-замещенные производные дегидро-пиперидина **134a,b**. Последние были трансформированы в алкалоиды кониин (**135**) и анабазин (**136**).



Предложен эффективный и короткий метод синтеза тетра- и гексагидробензохинолизинонов — предшественников психоактивных алкалоидов берберинового ряда.⁵⁵ Из 2-бром-

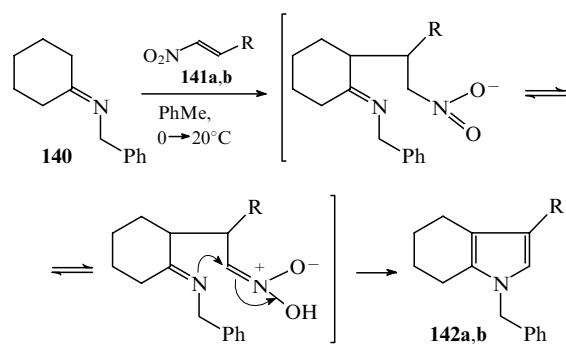
гомовератриламина (137) и силилоксицидена 130 тандемной последовательностью реакций Манниха и Михаэля получают *N*-замещенный енаминон 138, который далее претерпевает циклизацию по Хеку с образованием гетероцикла 139.



R = H, Alk, Ar; dba — дифензилиденацетон.

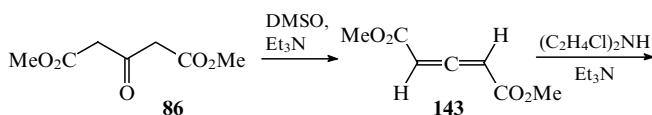
VI. Последовательные реакции Михаэля и гетероциклизации

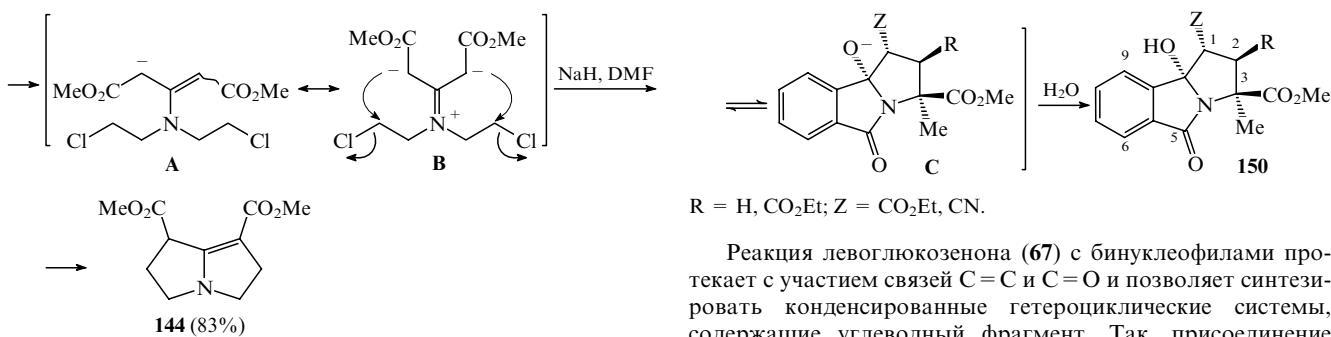
Присоединение по Михаэлю циклогексаниминов (реагирующих в форме енаминов) к β -замещенным нитроолефинам сопровождается циклизацией с элиминированием нитрогруппы и приводит к образованию замещенных тетрагидроиндололов.⁵⁶ Имин **140** взаимодействует с *транс*- β -нитросоединениями **141a,b**, давая ожидаемые тетрагидроиндолы **142a,b**.



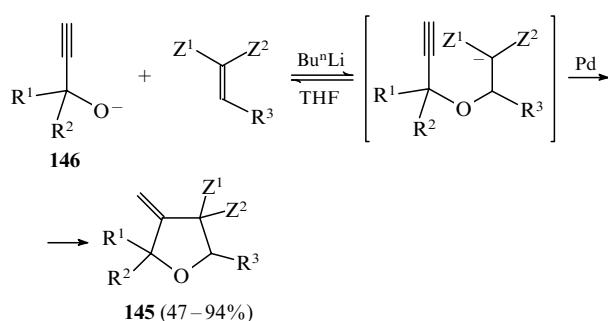
Соединения 141, 142	R	Выход 142, %
a	Ph	70
b	Et	76

Аллен-1,3-дикарбоксилат (**143**) — чрезвычайно высоко-реакционноспособный акцептор в реакции Михаэля. Он взаимодействует со вторичными аминами, образуя в результате сопряженного присоединения ион **A**, который может существовать также в форме дианиона **B**. Последний содержит легкоуходящую группу и гладко циклизуется. Конечный продукт — азабициклический алкалоид **144** — представляет собой скелет пирролизидиновых алкалоидов.⁵⁷



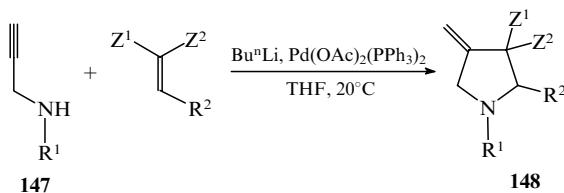


Методология синтеза различных функционализированных 3-метилентетрагидрофуранов **145**⁵⁸ основывается на инициируемом катализитическими количествами основания сопряженном присоединении аниона пропаргилового спирта **146** к алкилиден- или арилиденмалонату с последующей *in situ* Pd-катализируемой экзо-диг-циклизацией.



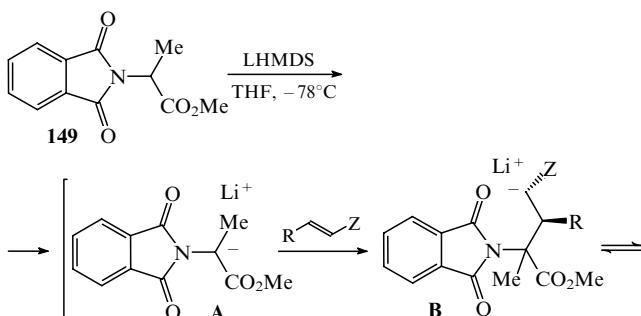
R¹, R² = H, Alk, Ar; R³ = Alk, Ar; Z¹, Z² = CO₂Et, CN.

Этот подход был применен в синтезе 3-метиленпирролидинов **148**.⁵⁹ В качестве нуклеофильного субстрата использовали N-замещенный пропаргиламин **147**, который при взаимодействии с различными акцепторами дал с хорошими выходами пирролидины **148**.



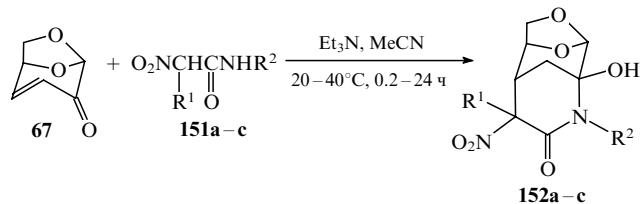
R¹, R² = Alk, Ar; Z¹, Z² = CO₂Et, CN.

Тандемная последовательность «присоединение по Михаэлю – внутримолекулярная конденсация» использована в синтезе функционализированных пирролоизоиндололов.⁶⁰ Обработка метилового эфира *N*-фталоилаланина (**149**) гексаметилдисилазидом лития приводит к карбаниону **A**, который взаимодействует с α,β -ненасыщенными соединениями, образуя по обычной схеме сначала интермедиаты **B** и **C** и затем пирроло[2,1-*a*]изоиндол-5-оны (**150**).



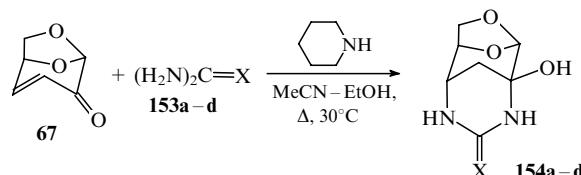
R = H, CO₂Et; Z = CO₂Et, CN.

Реакция левоглюкозенона (**67**) с бинуклеофилами проходит с участием связей C=C и C=O и позволяет синтезировать конденсированные гетероциклические системы, содержащие углеводный фрагмент. Так, присоединение нитроацетамида (**151a**) к левоглюкозенону сопровождается циклизацией, в результате которой образуется один стереоизомер **152a**.³⁴ Взаимодействием *N*-гексилнитроацетамида (**151b**) и α -нитропропионамида (**151c**) с левоглюкозеноном получены соединения **152b,c** соответственно.⁶¹



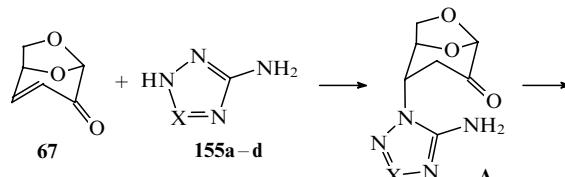
Соединения 151, 152	R ¹	R ²	Выход 152, %
a	H	H	62
b	H	(CH ₂) ₅ Me	49
c	Me	H	69

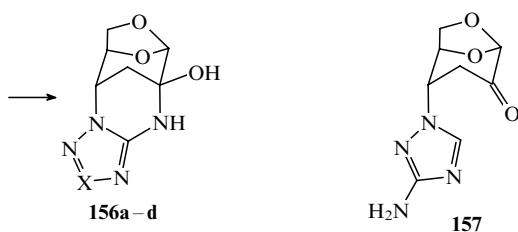
В реакциях левоглюкозенона с мочевиной (**153a**), тиомочевиной (**153b**), *N*-цианогуанидином (**153c**) и *N*-нитрогуанидином (**153d**) в присутствии основания происходит замыкание пиримидинового цикла с образованием соединений **154a–d** соответственно.⁶² Несмотря на жесткие условия проведения реакции, отщепление воды от молекулы **154**, как и в предыдущем случае, не происходит, что согласуется с правилом Бредта.



Соединения 153, 154	X	Выход 154, %
a	O	58
b	S	53
c	NCN	31
d	NNO ₂	48

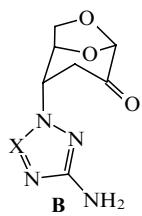
Взаимодействие левоглюкозенона с α -аминазолами **155a–d** приводит к азоло[1,5-*a*]пиримидиновым системам **156a–d**.⁶³ В реакции с триазолом **155b** образуется также аддукт Михаэля **157**.



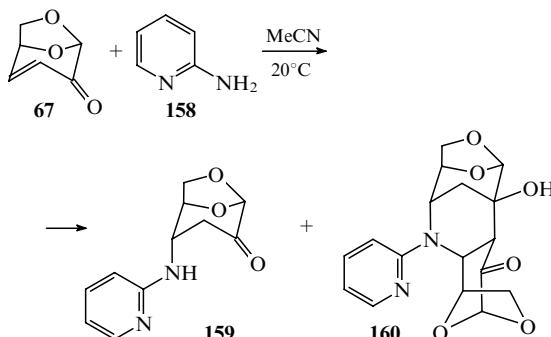


Соединения 155, 156	X	Выход 156, %
a	N	75
b	CH	39
c	CNO ₂	76
d	CCF ₃	62

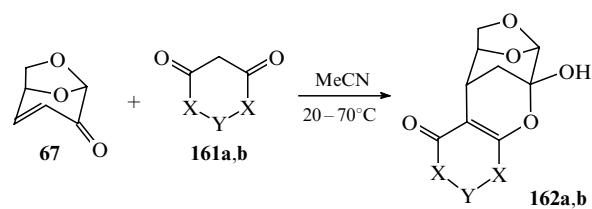
Вероятно, под действием основания происходит депротонирование атома азота гетероцикла и возникает анион, который затем атакует двойную связь левоглюкозенона. Если связь C=C атакуется атомом азота, ближайшим к аминогруппе, то реакция не останавливается на стадии образования интермедиата **A** и происходит его циклизация в соединение **156**, но если связь C=C атакуется атомом азота, удаленным от аминогруппы (промежуточный продукт **B**), то циклизация не имеет места, поскольку в этом случае должен замыкаться семичленный цикл, что гораздо менее вероятно, чем замыкание шестичленного цикла.



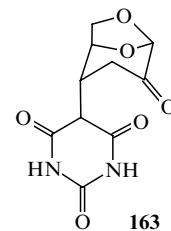
Изучена реакция левоглюкозенона с 2-аминопиридином (**158**).⁶³ При эквимольном соотношении реагентов получена смесь продукта присоединения **159** и поликлинического соединения **160**; при двукратном мольном избытке левоглюкозенона продукт **160** оказывается практически единственным. По своему строению соединение **160** очень напоминает 2:1-аддукт левоглюкозенона с нитрометаном, и, следовательно, вероятен такой механизм его образования: присоединение двух молекул левоглюкозенона по нуклеофильному центру с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией.



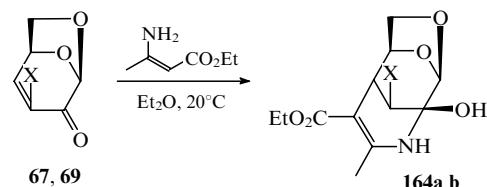
При взаимодействии левоглюкозенона с димедоном (**161a**) образуется единственный продукт **162a**, в реакции с барбитуровой кислотой (**161b**) наряду с продуктом гетероциклизации **162b** обнаружен тетракетон **163**. Образование пиранов типа **162** при взаимодействии димедона и барбитуровой кислоты с соединением **67** может быть обусловлено как повышенной реакционной способностью карбонильной группы левоглюкозенона, так и стерическими факторами, благоприятствующими циклизации.



X = CH₂, Y = CMe₂ (**a**); X = NH, Y = CO (**b**).



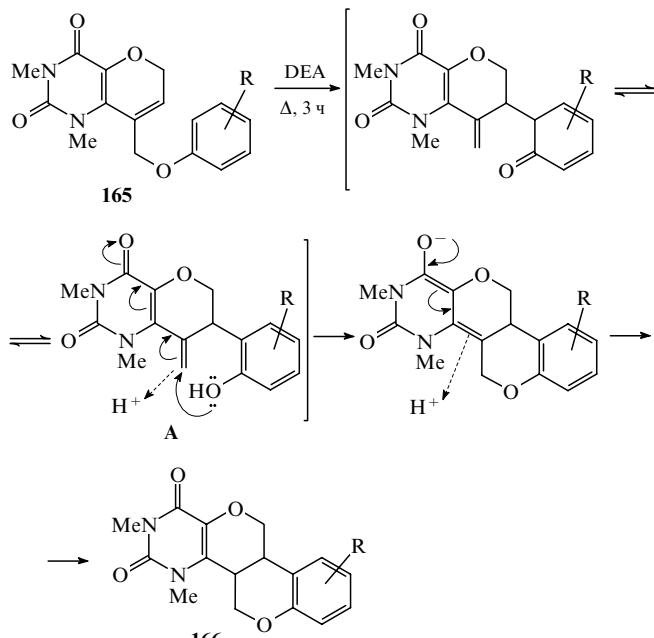
В реакции еамина ацетоуксусного эфира как с левоглюкозеноном (**67**),⁶³ так и с 3-иодлевоглюкозеноном (**69**)³⁶ гладко образуются шестичленные полуаминали **164a,b** соответственно.



X = H (**67**, **164a**), I (**69**, **164b**).

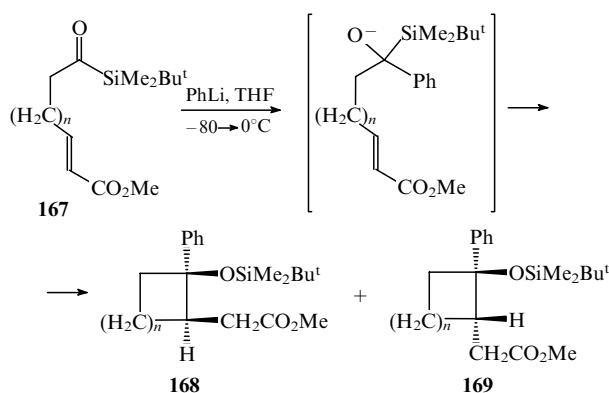
VII. Тандемная последовательность «анионотропные перегруппировки – реакция Михаэля»

Обнаружено,⁶⁴ что нагревание дикетонов **165** с N,N-диэтиланилином (DEA) до 200°C приводит к пиранопиранам **166**. Вероятно, при нагревании соединение **165** претерпевает сигматропную перегруппировку и генерируется интермедиат **A**, в котором благодаря подходящему расположению фенольной OH-группы возможна внутримолекулярная циклизация по Михаэлю, приводящая к конечному продукту **166**.



R = H, Alk, Cl, NO₂.

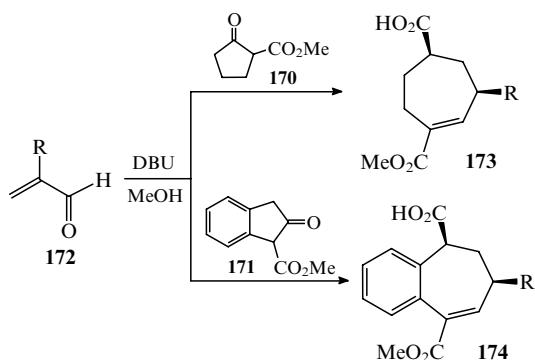
Тандемную последовательность «перегруппировка Бро-ка – внутримолекулярная реакция Михаэля» удобно использовать для конструирования функционализированных карбоциков.⁶⁵ Субстратами для циклизации являются ацилсиланы, имеющие двойную связь в подходящем положении (через 2, 3 или 4 атома углерода). При добавлении фениллития к раствору ацилсилана **167** гладко протекают перегруппировка Бро-ка и внутримолекулярная реакция Михаэля, которая приводит к диастереомерным циклоалканам **168** и **169** с общим выходом 70–82%.



VIII. Последовательные реакции Михаэля и Дикмана

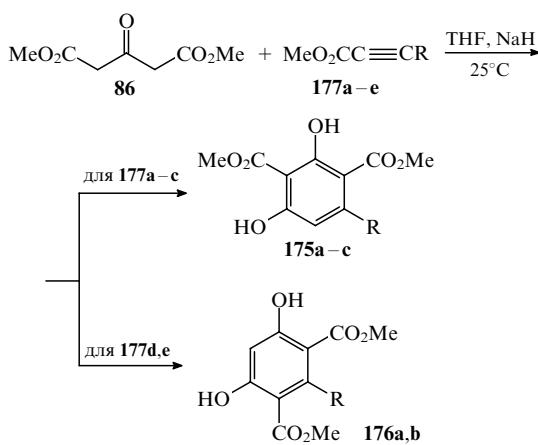
Каскадные процессы, состоящие более чем из трех различных реакций, до сих пор мало изучены. Из них наиболее известны последовательности «реакция Михаэля – альдольная конденсация – ретро-реакция Дикмана», называемые также MARD-каскадами.

Ранее было показано,⁶⁶ что эфиры α -оксоцикlopентанкарбоновых кислот реагируют с производными акролеина в мягких условиях с расширением цикла на два атома углерода. Пятистадийной домино-реакцией из простых циклических β -кетоэфиров **170**, **171** и 2-замещенных акролеинов **172** синтезированы ценные высокозамещенные циклогептеноны **173**, **174** соответственно, содержащие два стереоцентра, двойную связь и две химически различающиеся карбонильные группы.⁶⁷ Каскад превращений включает присоединение по Михаэлю, внутримолекулярную альдольную конденсацию, ретро-реакцию Дикмана с последующим дегидратированием и хемоселективным омылением одной сложноэфирной группы. Конфигурация асимметрических центров закладывается на стереодифференцирующей стадии альдольной циклизации.

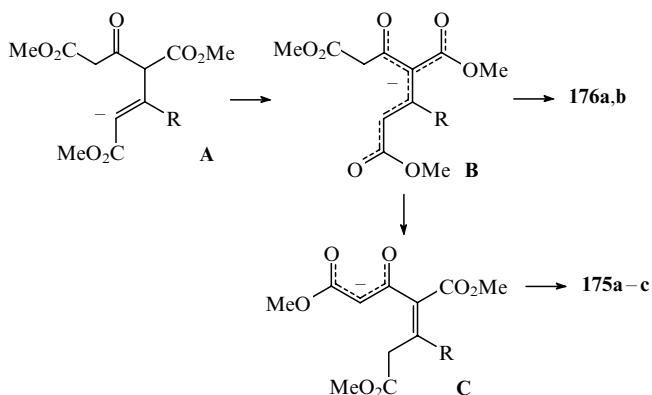


Изучен⁶⁸ синтез несимметричных и симметричных резорцинов **175** и **176** из алифатических соединений посредством тандемной последовательности «реакция Михаэля – циклизация Дикмана». Взаимодействие диметилового эфира

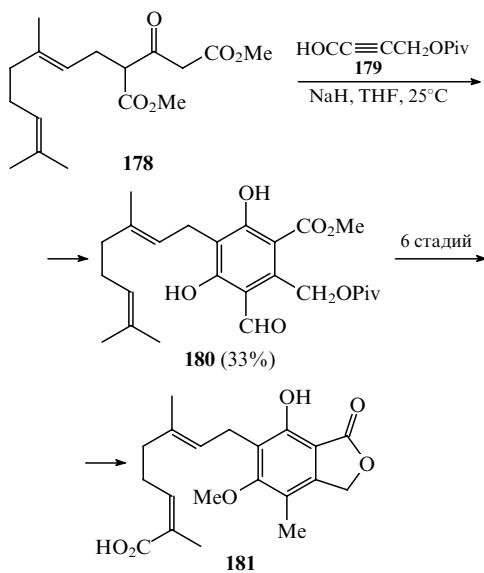
3-оксоглутаровой кислоты (**86**) с алкилалкиноатами **177a–e** при 25°C приводит к несимметричным резорцинам **175a–c**. При использовании метилалкиноатов **177d,e** и проведении реакции при низких температурах получены симметричные резорцины **176a,b**. Вероятно, в результате сопряженного присоединения енолята **86** к метилалкиноатам **177a–e** образуется винилкарбанион **A**, который быстро протонируется наиболее кислым метиленовым протоном и дает карбанион **B** — предшественник симметричных продуктов **176a,b**. Вопреки ожидаемой стабильности, анион **B** изомеризуется (при 25°C) в енолят **C** — предшественник несимметричных продуктов **175a–c**. Предполагается, что делокализованный анион **B** быстрее образуется из винилкарбаниона **A** и является устойчивым только при низких температурах (до 0°C), а при комнатной температуре изомеризуется в более стабильный енолят. Следовательно, в тех случаях, когда низкая температура необходима для предотвращения полимеризации алкиноата, енолят **A** циклизуется в симметричные резорцины **176a,b**.



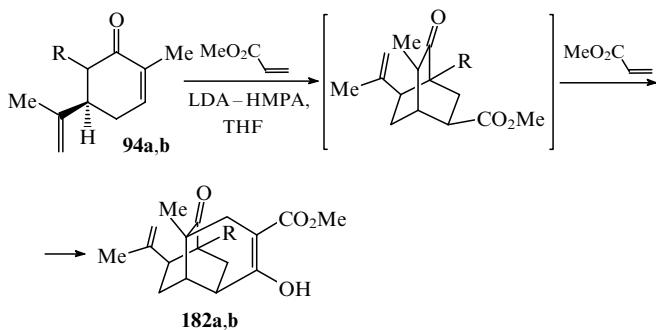
Соединение 177	R	Продукт	Выход, %
a	Me	175a	59
b	Ph	175b	84
c	CH ₂ OBz	175c	67
d	H	176a	18
e	CO ₂ Me	176b	34



Тандемная последовательность «присоединение по Михаэлю – внутримолекулярная циклизация по Дикману» использована как ключевая стадия в полном синтезе миофенолиевой кислоты, обладающей фунгицидными, антибактериальными, антивирусными и иммуносупрессорными свойствами.⁶⁹ Взаимодействие диметилового эфира 2-гера-нил-3-оксоглутаровой кислоты (**178**) с 4-пивалоилоксигуанидом (**179**) дает полностью замещенный резорцин **180** с требуемой последовательностью расположения всех заместителей. Полученный аддукт в шесть стадий превращен в целевую миофенолиевую кислоту (**181**).



Вовлечение легкодоступных оптически чистых α,β -ненасыщенных кетонов, таких как карвон (94a) или метилкарвон (94b), в тандемную последовательность трех реакций Михаэля и циклизации Дикмана позволяет получить оптически чистые трицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундеканы 182a,b⁷⁰ — структурные остаты сейшеллена.

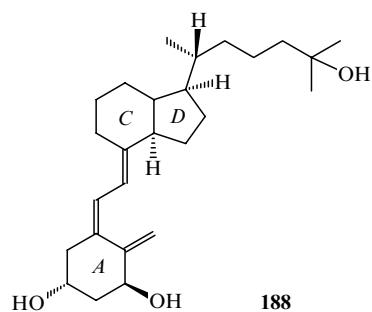


Соединения 94, 182	R	Выход 182, %
a	H	40
b	Me	44

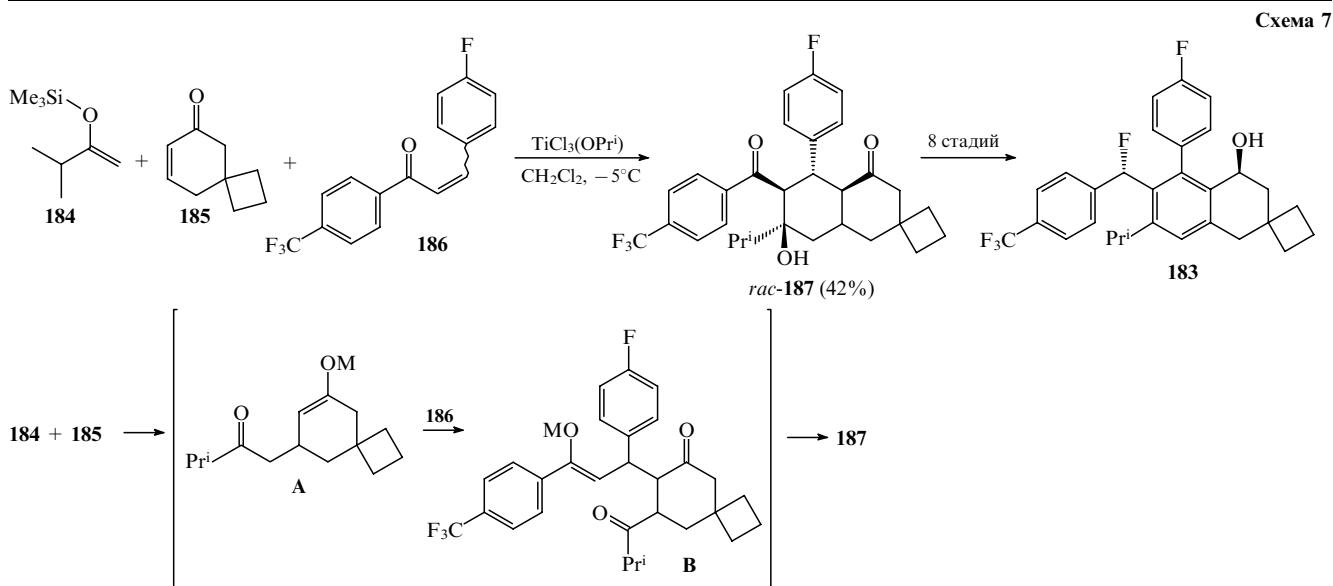
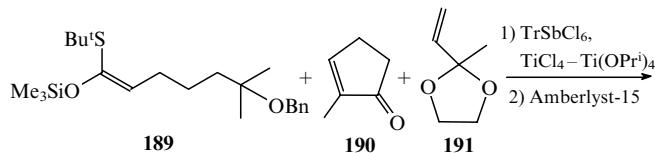
IX. Последовательные реакции Мукайямы и Михаэля

Тандемная последовательность «реакция Мукайямы – реакция Михаэля – альдольная циклизация» используется как ключевая стадия в синтезе биологически активного соединения 183.⁷¹ Силиловый эфир енола 184 и спиросоединение 185 в условиях реакции Мукайямы дают енолят А, его сопряженное присоединение к халкону 186 приводит к еноляту В. В результате внутримолекулярной альдольной конденсации последнего образуется соединение 187, из которого получают целевой продукт 183 (схема 7).

Тандемная последовательность реакций Михаэля и Мукайямы использована в полном синтезе витамина D₃ (188).⁷²

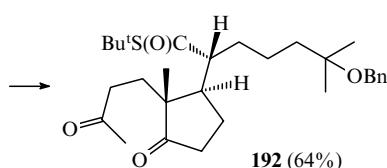


Катализируемое кислотой Льюиса взаимодействие кетенполутиоацетала 189 и 2-метилцикlopент-2-енона (190) приводит к образованию силилового эфира енола, который как реакционноспособный интермедиат вступает во вторую реакцию сопряженного присоединения с ацеталем винилметилкетона 191. Ключевой предшественник блоков C/D-типа 192 получен в одну стадию, исходя из трех компонентов.

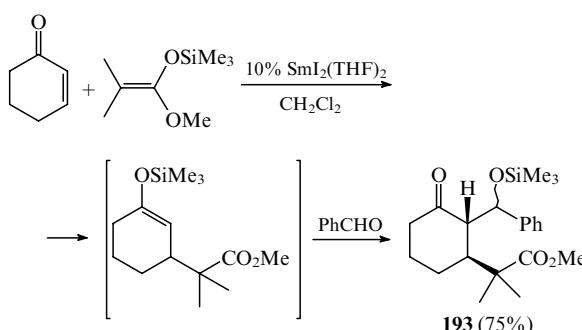


M — группа, стабилизирующая енолят.

Схема 7

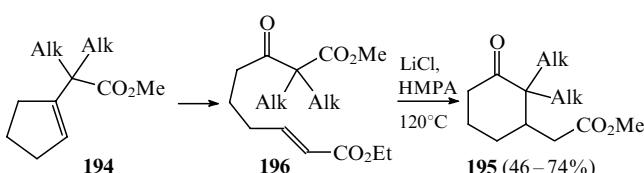


Тандемная последовательность «реакция Мукайямы–Михаэля–реакция Мукайямы–альдольная реакция» использована для введения двух цепей в α - и β -положение циклических α,β -ненасыщенных кетонов.⁷³ Низкая температура ее проведения (-60°C) препятствует образованию побочных продуктов кротонового типа, позволяет достичь высокой диастероселективности (*цис*:*транс* = 98 : 2) и хороших выходов аддукта **193**. Данная реакция является первым примером катализируемого лантанидами тандемного образования межмолекулярных связей С–С.

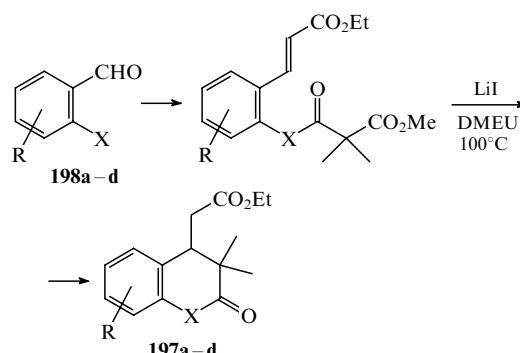


Х. Прочие типы тандемных превращений, включающих реакции Михаэля

В последние годы было разработано большое число новых тандемных последовательностей реакций. Так, трехстадийное расширение цикла использовано для превращения метил(диалкил)цикlopент-1-ен-1-илацетата **194** в метилциклогексилацетат **195**.⁷⁴ Процесс включает озонолитическое расщепление двойной связи в молекуле **194**, олефинирование продукта по Виттигу и тандемную последовательность реакций деалкоксикирования кетоэфира **196** и присоединения по Михаэлю. Продуктом внутримолекулярной циклизации является эфир **195**.



Подобная последовательность использована для синтеза лактонов и лактамов.⁷⁵ Предшественники лактонов **197a–c** были получены из соответствующих производных салицилового альдегида **198a–c** введением акрилового фрагмента с помощью олефинирования по Виттигу и этерификации 2-ОН-группы для последующего замыкания цикла. Предшественник лактама **197d** синтезирован аналогично из 2-аминобензальдегида (**198d**).

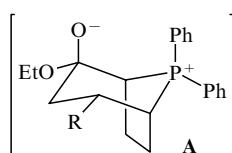


DMEU — 1,3-диметил-2-имидазолидинон.

Соединения 197 , 198	R	X	Выход 197 , %
a	H	O	62
b	5-OMe	O	50
c	3,4-Benzo	O	52
d	H	NH	76

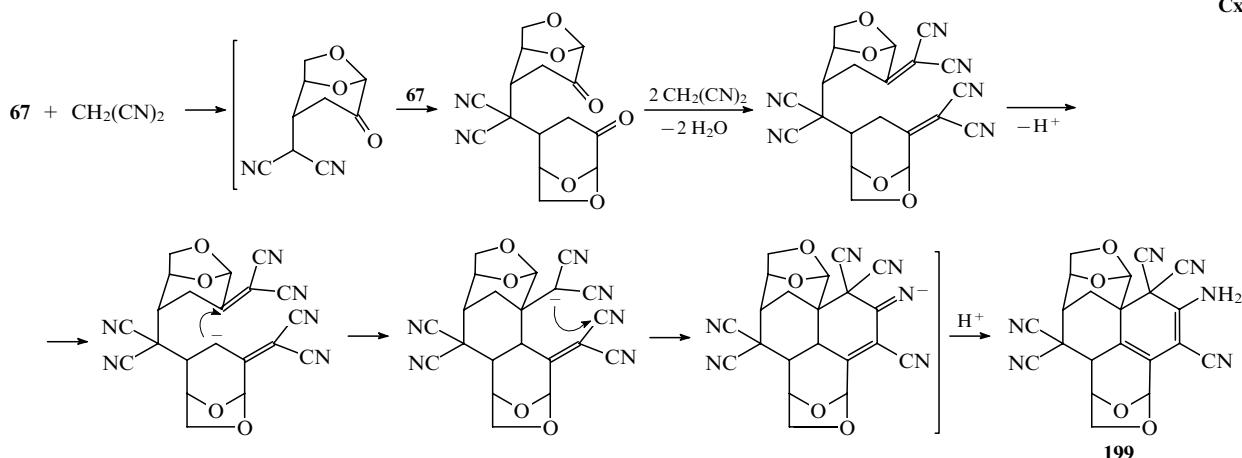
В результате взаимодействия левоглюкозонона с малонитрилом в присутствии пиперидина образуется поликлиническое соединение **199** (схема 8).⁷⁶

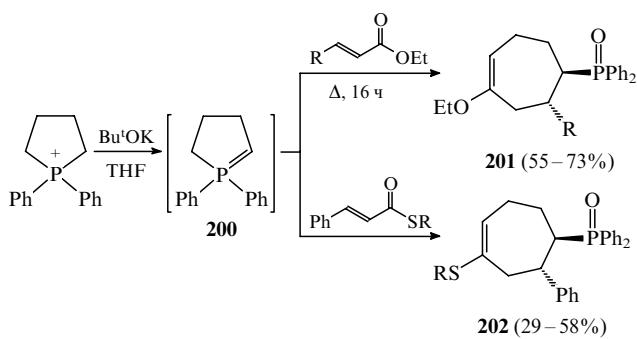
Тандемная последовательность реакций Михаэля и Виттига с участием пятичленных фосфониевых илидов **200** и α,β -ненасыщенных эфиров приводит к семичленным виниловым эфирам **201**.⁷⁷ Ее протекание через структурно жесткий фосфорсодержащий бициклический интермедиат **A**



обеспечивает высокую стереоселективность образования виниловых эфиров. Аналогичная реакция наблюдается и с α,β -ненасыщенными тиоэфирами,⁷⁸ ее продуктами являются производные циклогептена **202**.

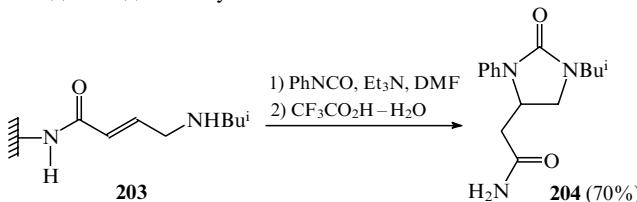
Схема 8



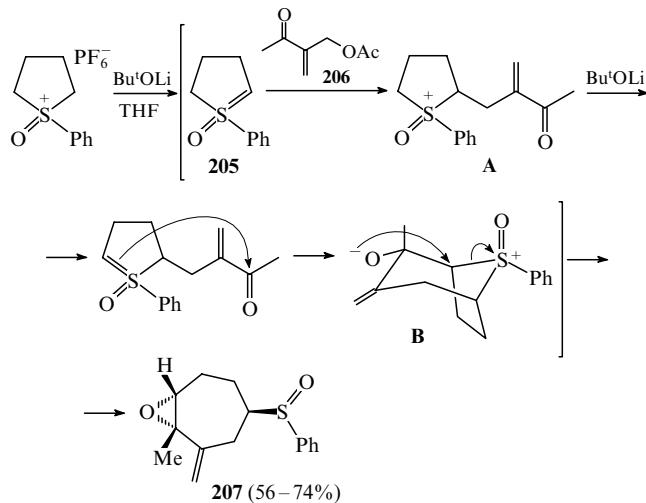


R = Alk, Ar.

Описан новый твердофазный синтез имидазолидин-2-онов по схеме тандемной последовательности «аминоацилирование – присоединение по Михаэлю».⁷⁹ Взаимодействие связанного с ионообменной смолой аллильного амина **203** с фенилизоцианатом протекает региоселективно и приводит к имидазолидин-2-ону **204**.

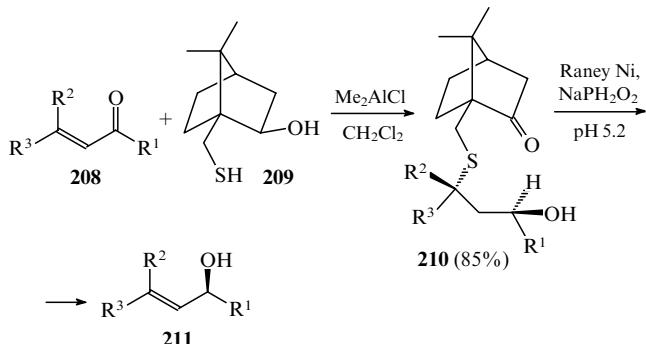


Тандемная последовательность реакций Михаэля и Кори – Чайковского между пятичленными оксосульфоньевыми илидами **205** и α -метилен- β -ацетоксикетонами **206** приводит к образованию производных циклогептеноксида **207**.⁸⁰ Первоначально илид **205** присоединяется по реакции Михаэля к еону **206**, затем следуют элиминирование ацетоксигруппы с образованием катиона **A**, генерирование из него илида и внутримолекулярная реакция Кори – Чайковского, протекающая через устойчивый интермедиат **B**, который превращается в эпоксид **207**.



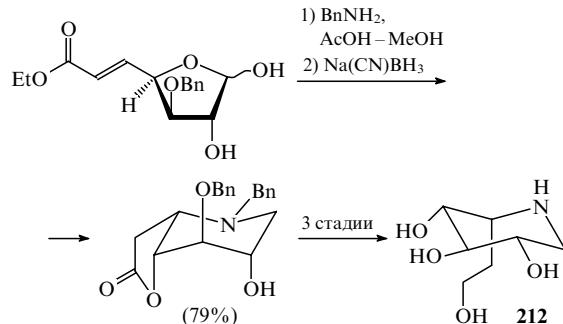
С помощью тандемной последовательности «присоединение по Михаэлю – восстановление по Meerweину – Пондорфу – Верлею» осуществлено асимметрическое восстановление α, β -ненасыщенных кетонов до вторичных спиртов.⁸¹ Реакция еона **208** с (–)-10-меркаптоизоборнеолом (**209**) в присутствии Me_2AlCl приводит к ожидаемому продукту **210**. В данном тандемном процессе хиральный тиоспирт реагирует с еоном, давая аддукт, который в результате внутримолекулярного переноса водорода превращается в спирт **210**.

Восстановительное обессеривание последнего приводит к оптически активному спирту **211**.

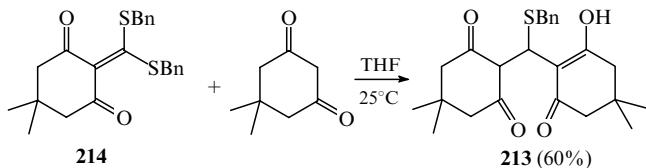


R¹, R², R³ = H, Alk, Ar.

Трехстадийная последовательность «восстановительное аминирование – внутримолекулярная реакция Михаэля – лактонизация» использована для построения кольцевого скелета гомоазасахаров в синтезе высших гомологов 1-дезокси-L-*идо*-нейтримицина (**212**), обладающего широким спектром биологического действия.⁸² Вероятно, после стадии восстановительного аминирования в аномерном центре происходит внутримолекулярное замыкание цикла по активированной двойной связи с последующей лактонизацией. Восстановление сложноэфирной группы и удаление защитных групп приводят к целевому продукту **212**.

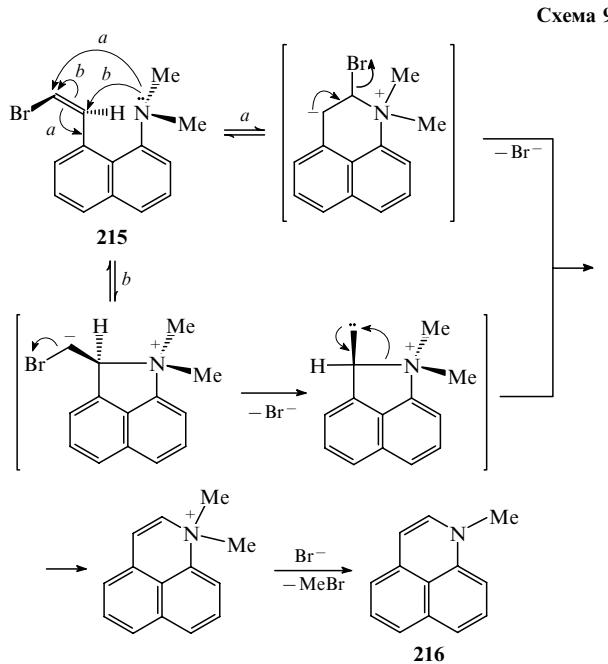


Последовательность реакций присоединения по Михаэлю и элиминирования используется как ключевая стадия в полном синтезе S-содержащего желтого пигмента австралийских губок – бензилтиокреллидона (**213**),⁸³ полученного взаимодействием кетена дитиоацетала **214** с димедоном.

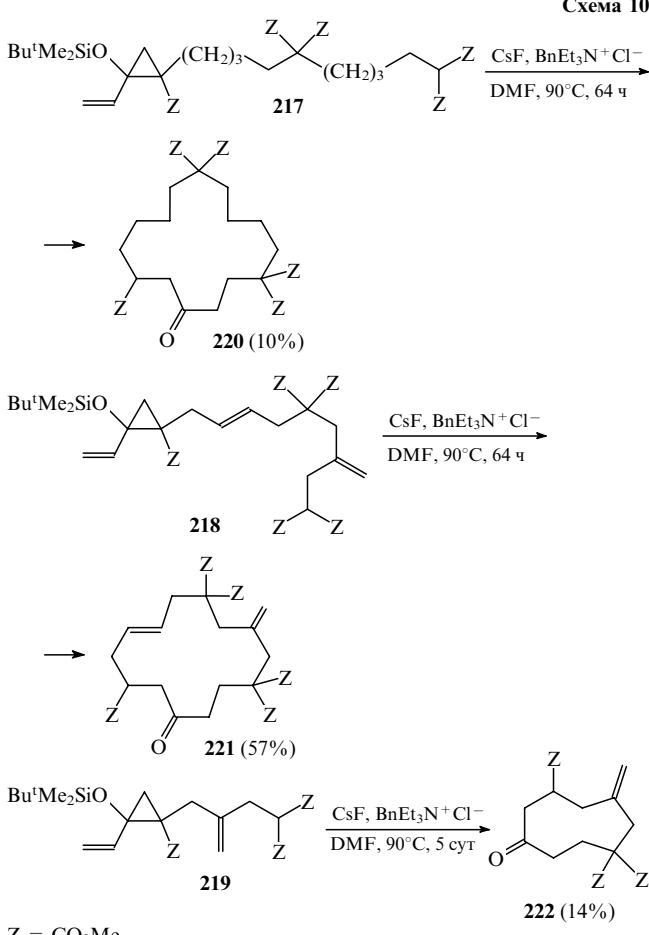


Изучена⁸⁴ трансформация *cis*-1-бром-2-(1-нафтил)этена, содержащего диметиламиногруппу в *peri*-положении (**215**), в *N*-метилбензо[*de*]хинолин **216**. Реакции присоединения – элиминирования могут протекать по двум альтернативным направлениям: *a* – 6-эндо-*трг*-присоединение – элиминирование, *b* – тандемное 5-экзо-*трг*-присоединение по Михаэлю с последующей карбеновой перегруппировкой (схема 9).

Предложен⁸⁵ новый подход к синтезу 9–15-членных циклических соединений. Субстраты **217–219** при сильном разбавлении были обработаны фторидом цезия, что индуцировало последовательность реакций раскрытия и замыкания цикла, приводящих к производным циклопентадеканона **220**.



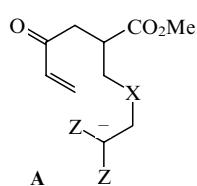
циклотетрадеканона **221** и циклонанона **222** соответственно (схема 10).



$$Z = \text{CO}_2\text{Me}.$$

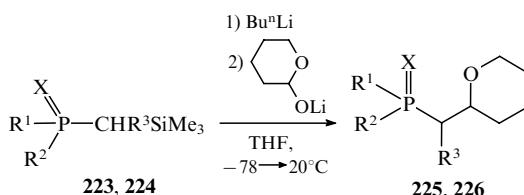
Эффективность стадии внутримолекулярного присоединения по Михаэлю, решающей исход реакции и заключающейся в трансформации карбаниона А в конечный продукт, сильно зависит от «мостиковой» группировки X.

Схема 9



$$X = (CH_2)_2, CH=CH.$$

Описана⁸⁶ tandemная последовательность реакций Петерсона и Михаэля. В результате взаимодействия α -силил- α -формилкарбанионов с карбонильными соединениями, содержащими нуклеофильную группу, образуется циклическое соединение с функционализированной боковой цепью. Последовательные реакции α -триметилсилалкилфосфиноксида (223) или -сульфида (224) с *n*-бутиллитием, а затем с тетрагидропиран-2-олятом лития дают с высокими выходами продукты 225 и 226 соответственно.



$$X \equiv \Omega(223, 225) \cdot S(224, 226) \cdot R^1 \cdot R^2 \cdot R^3 \equiv H \cdot Ar$$

— 10 —

Таким образом, тандемные превращения, являющиеся результатом удачного сочетания термодинамических и кинетических параметров единого процесса, играют важную роль в подходах к синтезам органических соединений сложной структуры. Нет сомнения, что разработка на основе соединений, содержащих разнообразные функциональные группы, тандемных реакций, приводящих к значительному усложнению исходных структур в «one-pot»-процедурах, представляет собой одну из важных составляющих современного органического синтеза.

Литература

1. T.-L.Ho. *Tandem organic reaction*. Wiley, New York, 1992
 2. G.H.Posner. *Chem. Rev.*, **86**, 831 (1986)
 3. L.Tietze, U.Beifuss. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 131 (1993)
 4. M.Ihara, K.Fukumoto. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1010 (1993)
 5. R.A.Bunce. *Tetrahedron*, **51**, 13103 (1995)
 6. L.F.Tietze. *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996)
 7. M.Ihara, K.Makita, Y.Fujiwara, Y.Tokunaga, K.Fukumoto. *J. Org. Chem.*, **61**, 6416 (1996)
 8. K.Takasu, S.Mizutani, M.Noguchi, K.Makita, M.Ihara. *Org. Lett.*, **1**, 391 (1999)
 9. M.Ihara, K.Makita, K.Takasu. *J. Org. Chem.*, **64**, 1259 (1999)
 10. K.Makita, K.Fukumoto, M.Ihara. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5197 (1997)
 11. B.B.Snider, T.Liu. *J. Org. Chem.*, **62**, 5630 (1997)
 12. G.A.Molander, M.Ronn. *J. Org. Chem.*, **64**, 5183 (1999)
 13. J.K.F.Geirsson, J.F.Johannesdottir. *J. Org. Chem.*, **61**, 7320 (1996)
 14. H.Hagiwara, Y.Yamada, H.Sakai, T.Suzuki, M.Ando. *Tetrahedron*, **54**, 10999 (1998)
 15. B.-C.Hong, J.-H.Hong. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 255 (1997)
 16. R.B.Grossman, M.A.Varner, A.J.Skaggs. *J. Org. Chem.*, **64**, 340 (1999)
 17. R.B.Grossman, R.M.Rasne, B.O.Patrick. *J. Org. Chem.*, **64**, 7173 (1999)
 18. R.B.Grossman, D.S.Pendharkar, B.O.Patrick. *J. Org. Chem.*, **64**, 7178 (1999)
 19. R.B.Grossman, A.J.Skaggs, A.E.Kray, B.O.Patrick. *Org. Lett.*, **1**, 1583 (1999)

20. J.-K.Erguden, H.W.Moore. *Org. Lett.*, **1**, 375 (1999)
21. L.Hadjiarapoglou, I.Klein, D.Spitzner, A.de Meijere. *Synthesis*, 525 (1996)
22. D.Barrett, H.Sasaki, T.Kinoshita, A.Fujikawa, K.Sakane. *Tetrahedron*, **52**, 8471 (1996)
23. T.Yakura, T.Tsuda, Y.Matsumura, S.Yamada, M.Ikeda. *Synlett*, 985 (1996)
24. E.Dumez, J.Rodriguez, J.-P.Dulcere. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1831 (1997)
25. G.U.Gunawardena, A.M.Arif, F.G.West. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2066 (1997)
26. Y.Nagaoka, K.Tomioka. *Org. Lett.*, **1**, 1467 (1999)
27. M.Konno, T.Nakae, S.Sakuyama, K.Imaki, H.Nakai, N.Hamanaka. *Synlett*, 1472 (1997)
28. J.G.Urones, N.M.Garrido, D.Diez, S.H.Dominguez, S.G.Davies. *Tetrahedron Asymmetry*, **10**, 1637 (1999)
29. S.Torii, N.Hayashi, M.Kuroboshi. *Synlett*, 599 (1998)
30. T.Yechezkel, E.Ghera, N.G.Ramesh, A.Hassner. *Tetrahedron Asymmetry*, **7**, 2423 (1996)
31. A.C.Forsyth, R.O.Gould, R.M.Paton, I.H.Sadler, I.Watt. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2737 (1993)
32. A.C.Forsyth, R.M.Paton, I.Watt. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 993 (1989)
33. F.Shafizadeh, D.D.Ward, D.Pang. *Carbohydr. Res.*, **102**, 217 (1982)
34. A.V.Samet, M.E.Niyazymbetov, V.V.Semenov, A.L.Laikhter, D.H.Evans. *J. Org. Chem.*, **61**, 8786 (1996)
35. Ф.А.Валеев, Е.В.Горобец, М.С.Мифтахов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 152 (1999)
36. Е.В.Горобец. Дис. канд. хим. наук, ИОХ УНЦ РАН, Уфа, 2000
37. J.-P.Dulcere, E.Dumez. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 971 (1997)
38. S.Arai, K.Nakayama, K.Hatano, T.Shioiri. *J. Org. Chem.*, **63**, 9572 (1998)
39. Ф.А.Валеев, Е.В.Горобец, М.С.Мифтахов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1242 (1997)
40. K.Krohn, C.Freund, U.Flörke. *Eur. J. Org. Chem.*, 2713 (1998)
41. D.Enders, J.Wiedemann. *Liebigs Ann. Chem.*, 699 (1997)
42. A.Srikrishna, T.J.Reddy, P.P.Kumar. *Synlett*, 663 (1997)
43. S.Cao, J.-H.Xu, Z.Zhang, A.-L.Fan. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 477 (1998)
44. K.Aoyagi, H.Nakamura, Y.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **64**, 4148 (1999)
45. M.Ono, K.Nishimura, Y.Nagaoka, K.Tomioka. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6979 (1999)
46. A.Covarrubias-Zuniga, E.Rios-Barrios. *J. Org. Chem.*, **62**, 5688 (1997)
47. S.G.Davies, D.R.Fenwick. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 565 (1997)
48. T.Kawasaki, C.-Y.Tang, H.Nakanishi, S.Hirai, T.Ohshita, M.Tanizawa, M.Himori, H.Satoh, M.Sakamoto, K.Miura, F.Nakano. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 327 (1999)
49. F.Dinon, E.Richards, P.J.Murphy, D.E.Hibbs, M.B.Hursthouse, K.M.Abdul Malik. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3279 (1999)
50. P.Puebla, Z.Honores, M.Medarde, L.Moran, E.Caballero, A.San Feliciano. *Tetrahedron*, **55**, 7915 (1999)
51. A.Kamimura, H.Mitsudera, S.Asano, S.Kidera, A.Kakehi. *J. Org. Chem.*, **64**, 6353 (1999)
52. K.Yamada, T.Arai, H.Sasai, M.Shibasaki. *J. Org. Chem.*, **63**, 3666 (1998)
53. R.Badorrey, C.Cativiela, M.D.Diaz-de-Villegas, J.A.Galvez. *Tetrahedron*, **55**, 7601 (1999)
54. H.Kunz, M.Weymann, M.Follmann, P.Allef, K.Oertel, M.Schultz-Kukula, A.Hofmeister. *Pol. J. Chem.*, **73**, 15 (1999)
55. S.Kirschbaum, H.Waldmann. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2829 (1997)
56. S.Lim, I.Jabin, G.Revial. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4177 (1999)
57. M.Node, T.Fujiwara, S.Ichihashi, K.Nishide. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6331 (1998)
58. X.Marat, N.Monteiro, G.Balme. *Synlett*, 845 (1997)
59. B.Clique, N.Monteiro, G.Balme. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1301 (1999)
60. A.Reyes, I.Regla, M.C.Fragoso, L.A.Vallejo, P.Demare, H.A.Jimenez-Vazquez, Y.Ramirez, E.Juaristi, J.Tamariz. *Tetrahedron*, **55**, 11187 (1999)
61. А.В.Самет, В.П.Кислый, Н.Б.Чернышева, Д.Н.Резников, Б.И.Уграк, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 409 (1996)
62. А.В.Самет, А.Н.Ямсков, Б.И.Уграк, Л.Г.Воронцова, М.Г.Курелла, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 415 (1996)
63. А.В.Самет, А.Н.Ямсков, Б.И.Уграк, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 553 (1997)
64. K.C.Majumdar, U.Das. *J. Org. Chem.*, **63**, 9997 (1998)
65. K.Takeda, T.Tanaka. *Synlett*, 705 (1999)
66. M.-H.Filippini, J.Rodriguez, M.Santelli. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1647 (1993)
67. M.N.Filippini, J.Rodriguez. *J. Org. Chem.*, **62**, 3034 (1997)
68. A.Covarrubias-Zuniga, L.A.Maldonado, E.Rios-Barrios, A.Gonzalez-Lucas. *Synth. Commun.*, **28**, 3461 (1998)
69. A.Covarrubias-Zuniga, A.Gonzalez-Lucas. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2881 (1998)
70. S.Maiti, S.Bhaduri, B.Achari, A.K.Banerjee, N.P.Nayak, A.K.Mukherjee. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8061 (1996)
71. H.Paulsen, S.Antons, A.Brandes, M.Lögers, S.N.Müller, P.Naab, C.Schmeck, S.Schneider, J.Stoltefuss. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **38**, 3373 (1999)
72. S.Marczak, K.Michalak, Z.Urbanczyk-Lipkowska, J.Wicha. *J. Org. Chem.*, **63**, 2218 (1998)
73. N.Giuseppone, Y.Courtaux, I.Collin. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7845 (1998)
74. R.A.Bunce, C.L.Schilling III. *J. Org. Chem.*, **60**, 2748 (1995)
75. R.A.Bunce, C.L.Schilling III. *Tetrahedron*, **53**, 9477 (1997)
76. А.В.Самет, Н.Б.Чернышева, А.М.Шестопалов, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 211 (1999)
77. T.Fujimoto, Y.Kodama, I.Yamamoto, A.Kakehi. *J. Org. Chem.*, **62**, 6627 (1997)
78. N.Kishimoto, T.Fujimoto, I.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **64**, 5988 (1999)
79. D.Goff. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1477 (1998)
80. H.Akiyama, T.Fujimoto, K.Ohshima, K.Hoshino, I.Yamamoto, R.Iriye. *Org. Lett.*, **1**, 427 (1999)
81. K.Nishide, Y.Shibeta, K.Obata, M.Node. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13103 (1996)
82. V.N.Desai, N.N.Saha, D.D.Dhavale. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1719 (1999)
83. H.W.Lam, P.A.Cooke, G.Pattenden, W.M.Bandaranayake, W.A.Wickramasinghe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 847 (1999)
84. D.R.W.Hodgson, A.J.Kirby, N.Feeder. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 949 (1999)
85. A.Ullmann, H.-U.Reissig, O.Rademacher. *Eur. J. Org. Chem.*, 2541 (1998)
86. T.Kawashima, M.Nakamura, N.Inamoto. *Heterocycles*, **44**, 487 (1997)

TANDEM TRANSFORMATIONS INITIATED AND DETERMINED BY THE MICHAEL REACTION

E.N.Gorobets, M.S.Miftakhov, F.A.Valeev

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71, Prospekt Oktyabrya, 450054 Ufa, Russian Federation, Fax +7(347)235–6066*

Data on tandem transformations initiated by the Michael reaction published over the last five years are analysed, generalised, and described systematically.

Bibliography — 86 references.

Received 17th July 2000