

Внутримолекулярное термическое и каталитическое [4 + 2]-циклоприсоединение в 2-алкенилфуранах

Ф.И.Зубков, Е.В.Никитина, А.В.Варламов

Российский университет дружбы народов

Факультет физико-математических и естественных наук

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, факс (095)955–0779

Обобщены данные о внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в ряду 2-алкенилфуранов. Рассмотрены методы и условия получения трициклических систем, обсуждено влияние заместителей в фурановом и непредельном фрагментах на процесс циклоприсоединения. Приведены примеры использования указанной реакции для синтеза алкалоидов и терпеноидов.

Библиография — 168 ссылок.

Оглавление

I. Введение	707
II. Трансаннулярная реакция Дильса–Альдера в алкенилфуранах	708
III. Тандемное внутримолекулярное циклоприсоединение в бисфуранах	709
IV. Оксабициклопентены, конденсированные с различными циклами	709
V. Внутримолекулярная циклизация N-алкенил-2-аминофуранов	731
VI. Внутримолекулярное циклоприсоединение в фуриллакилдегидробензолах	735

I. Введение

В 1928 г. О.Дильс и К.Альдер¹ открыли одно из наиболее интересных и практически важных превращений в классической органической химии — реакцию [4 + 2]-циклоприсоединения. Четверть века спустя Альдер впервые сообщил² об осуществлении внутримолекулярного варианта этой реакции. В том же году увидел свет фундаментальный (800-страничный) труд Данлопа по химии фурана.³ В этой монографии приведены примеры межмолекулярных конденсаций, в которых фурановое кольцо выступает в качестве диена. Однако первые сведения о проведении внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в ряду фурана появились лишь в 1961 г.⁴

Последующие годы характеризуются значительным ростом числа журнальных публикаций по внутримолекулярному [4 + 2]-циклоприсоединению фуранов, содержащих непредельный фрагмент. Перечислим наиболее значимые из них. Подробные обзоры Дина^{5,6} обобщают сведения по синтезу и реакционной способности фурановых систем за

1968–1979 гг. В специальной главе обзора⁷ суммированы данные по внутримолекулярному циклоприсоединению различных непредельных фрагментов (алкеновых, алкинов и аллиловых) к фурановому кольцу. Работы^{8,9} посвящены использованию пятичленных циклов, в том числе и фурана, в органическом синтезе и в синтезе природных соединений. Некоторые аспекты [4 + 2]-циклоприсоединения рассмотрены в статьях Делла.^{10,11} Литературные данные по внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера обобщены в обзорах^{12–15}, в которых большое внимание уделено также циклизации алкенилфуранов. В 1986 г. появился обзор¹⁶ на японском языке, суммирующий сведения только по внутримолекулярной циклизации производных фурана. Стереохимические аспекты внутримолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения можно найти в обзоре Крейга.¹⁷ В заключение упомянем недавно вышедшие статьи^{18,19}, одна из которых посвящена синтезу и реакционной способности 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-енов (в том числе и аннелированных), а вторая — трансаннулярной реакции Дильса–Альдера, а также небольшой обзор²⁰, в котором в основном цитируются работы по циклизации N-алкенил-2-аминофуранов, выполненные под руководством Падвы.

Данный обзор ставит своей целью обобщить современные результаты исследований по внутримолекулярному циклоприсоединению в ряду алкенилфуранов. Ниже будут рассмотрены реакции термического и каталитического циклоприсоединения в 2-алкенилфуранах **1**, где фурановое кольцо выступает в качестве диена (схема 1).

В результате этого превращения образуются трициклические соединения **2–4**, содержащие аннелированный к 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-еновому фрагменту пяти-, шести- или семичленный цикл соответственно. В состав аннелированного цикла могут входить гетероатомы — обычно кислород, сера или азот.

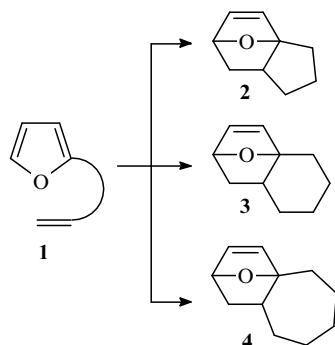
Ф.И.Зубков. Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии РУДН. Телефон: (095)955–0972, e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Е.В.Никитина. Кандидат химических наук, старший преподаватель той же кафедры. Телефон: (095)955–0972, e-mail: enikitina@sci.pfu.edu.ru

А.В.Варламов. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же кафедрой. (095)955–0972, e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru
Область научных интересов авторов: химия средних гидрированных азагетероциклов, хинолинов, изохинолинов; скелетные перегруппировки; синтез и реакционная способность азотсодержащих гетероциклических соединений.

Дата поступления 22 ноября 2004 г.

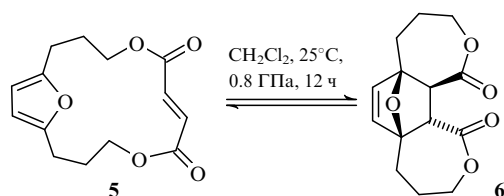
Схема 1



Следует отметить, что все попытки получения этим способом аналогичных соединений, в которых третий цикл — четырехчленный, закончились неудачей, а вопрос о возможности синтеза таких производных более чем с семичленным аннелированным кольцом остается до сих пор открытым. В настоящей работе приведены данные, опубликованные в основном за период с 1988 по 2003 гг.

II. Трансаннулярная реакция Дильса – Альдера в алкенилфуранах

После пионерских работ 1960-х гг. по трансаннулярному циклоприсоединению к фурану сообщение об аналогичной реакции появилось лишь в 1996 г.²¹ С помощью спектроскопии ЯМР ^1H было установлено, что при повышенном давлении существует равновесие между макроциклическим сложным эфиром **5**, содержащим фурановый фрагмент, и аддуктом трансаннулярного циклоприсоединения **6**. По-видимому, образование нестабильного при атмосферном давлении соединения **6**, в котором с оксациклогептеновым циклом конденсированы два семичленных лактонных кольца, невыгодно.

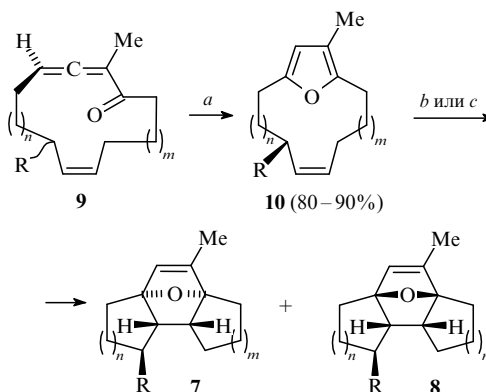


Авторы работы²² получили тетрациклы **7** (в одном случае в смеси с диастереомером **8**), содержащие два аннелированных цикла — пяти и(или) шестичленных. В качестве исходных соединений были использованы макроциклические алленовые кетоны **9**, которые при катализе солями серебра в присутствии CaCO_3 в водном ацетоне претерпевают циклоконденсацию с образованием соответствующих фуранов **10** (схема 2).

Полученные фураны **10**, как и исходные аллены **9**, содержат двойную связь $\text{CH}=\text{CH}$ с *цис*-конфигурацией. При комнатной температуре или непродолжительном нагревании они циклизуются в тетрациклические соединения **7**. Следует отметить, что смесь диастереомеров **7** и **8** (соотношение 95 : 5) образуется только из фурана с $n = 1, m = 2$, в то время как в других случаях реакция проходит стереоселективно — получается только один диастереомер. Изомеры макроциклов **10** с *транс*-конфигурацией эндоциклической двойной связи в реакцию Дильса – Альдера не вступают.²²

В работах^{23,24} предложено использовать трансаннулярную реакцию Дильса – Альдера для синтеза дитерпена хатанцина ((+)-chatancin) **11**, выделенного из кораллов *Sarcophyton* sp. Схема последовательности превращений была основана на ретросинтетическом анализе природного

Схема 2

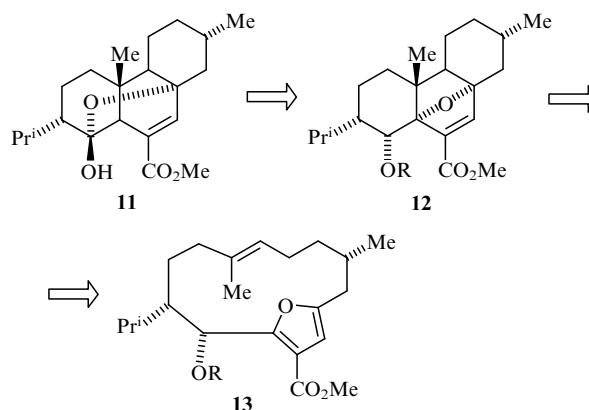


a — $\text{AgNO}_3, \text{CaCO}_3, \text{Me}_2\text{CO}, \text{H}_2\text{O}$; b — $\text{CHCl}_3, 25^\circ\text{C}, 52$ ч; c — $\text{PhMe}, 80^\circ\text{C}, 3$ ч; MOM — метоксиметил.

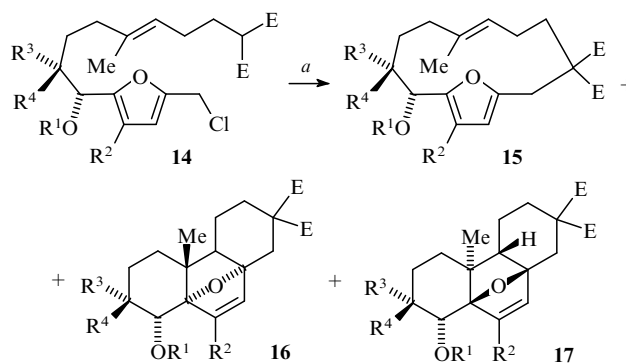
R	n	m	Условия циклоприсоединения	Выход, %	
				10	7
H	1	1	b	80–90	100
MOMO	1	1	b	80–90	100
MOMO	2	1	c	95	93 ^a
MOMO	2	2	c	95	96

^a Получено также 5% соединения **8**.

дитерпена. Она включала также стадию внутримолекулярной переэтерификации промежуточного соединения **12** — продукта циклизации алкенилфурана **13**.



Был синтезирован большой ряд модельных фуранов **14**, содержащих алкенильные заместители.

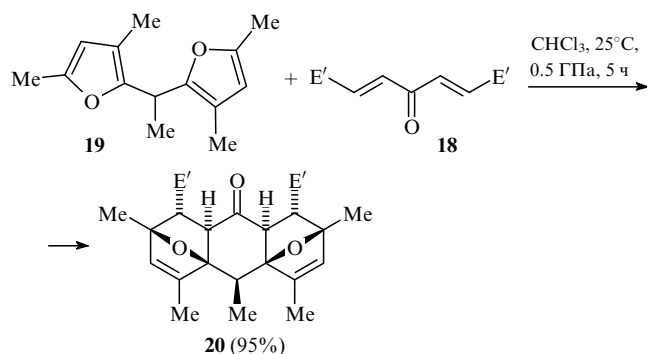


a — Cs_2CO_3 (10 экв.), MeCN, Δ ;
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bn}, \text{Bz}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{E}$; $\text{R}^3 = \text{Pr}^i, \text{R}^4 = \text{H}$;
 $\text{R}^3 - \text{R}^4 = \text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}$; $\text{E} = \text{CO}_2\text{Me}$.

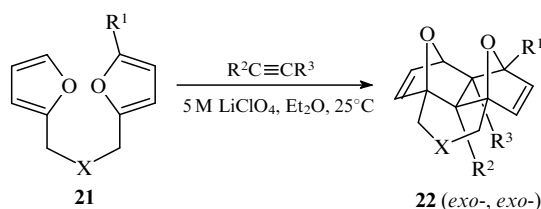
Реакция внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома хлора в замещенных фуранах **14** приводит к макроциклу **15** (выходы 15–46%). В зависимости от природы заместителей в алкенильном фрагменте (для $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 - R^4 = \text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$) и от условий реакции (например, в условиях высокого разбавления — $2 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) последний может быть выделен из реакционной смеси. Однако соединения **15** способны подвергаться дальнейшей спонтанной внутримолекулярной циклизации. В этих случаях образуются смеси соединений, в которых, как правило, преобладают геометрические изомеры **16** и **17** (суммарный выход 80–93%). Показано, что превращения $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ являются обратимыми, а соотношение изомеров зависит от полярности используемого растворителя. Однако полностью реализовать ретросинтетическую схему и получить целевой дитерпен авторам работы ²⁴ пока не удалось.

III. Тандемное внутримолекулярное циклоприсоединение в бисфуранах

Рассмотренная ниже группа превращений представляет собой двухстадийный синтез бисфурановых систем без выделения промежуточного продукта. Формально внутримолекулярным циклоприсоединением непредельных соединений к бисфуранам можно назвать лишь вторую стадию реакции, поскольку первая относится к межмолекулярному типу. Примеры этих красивых синтезов-домино немногочисленны, что объясняется малой доступностью дифурилпроизводных. Впервые тандемное внутримолекулярное циклоприсоединение в бисфуранах описано ²⁵ на примере взаимодействия (*E,E*)-4-оксогепта-2,5-диена (**18**) с 1,1-дифурилэтаном **19** при повышенном давлении. Диепоксидантрацен **20** образуется с выходом, близким к количественному.



Подробно этот тип внутримолекулярного циклоприсоединения был изучен канадскими химиками, ^{26,27} разработавшими эффективные методики получения дифурилов **21**, в том числе содержащих гетероатомы в мостиковой алкильной цепочке.

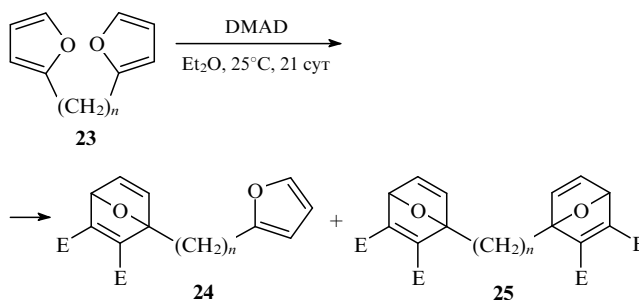


$X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}, \text{NBn}, \text{NC}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$; $R^1 = \text{H}, (\text{CH}_2)_3\text{Cl}$;
 $R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ac}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ph}$;
 $R^3 = \text{Ac}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{Ts}$.

Алкины, содержащие электроноакцепторные заместители, присоединяются к дифурилам **21** регио- и стереоспецифично с образованием *экзо,экзо*-аддуктов **22** (выходы 63–83%). Исключение составил аддукт метилового эфира пент-2-ин-4-оновой кислоты ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^3 = \text{Ac}$) с 1,3-бис(2-

фурил)пропаном ($X = \text{CH}_2$), который получили в виде смеси двух стереоизомеров в соотношении 4:1. Введение даже одного электронодонорного заместителя в ацетиленовую компоненту полностью ингибирует реакцию циклоприсоединения.

Оказалось, что 1,2-бис(2-фурил)этан и 1,4-бис(2-фурил)бутан (**23**) ^{26,27} не способны к последовательному [4+2]-присоединению. Как показано авторами, при взаимодействии с эквимолярным количеством диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ, DMAD) образуются линейные аддукты с одной или двумя молекулами алкина (соединения **24** и **25** соответственно).



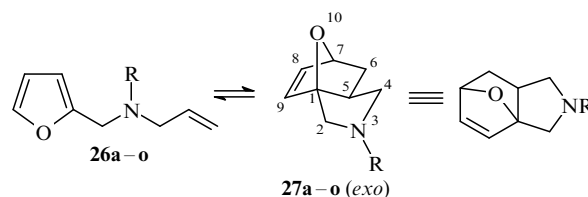
<i>n</i>	Выход, %	
	24	25
2	38	16
4	38	22

IV. Оксациклогептены, конденсированные с различными циклами

1. Пятичленные циклы

а. Синтез 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

Внутримолекулярная циклизация замещенных *N*-аллилфурфуриламинов **26**, в результате которой получают 5,7а-эпоксииндолы (3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены) **27**, является наиболее хорошо изученной реакцией [4+2]-внутримолекулярного циклоприсоединения в ряду 2-алкилфуранов. Это связано с доступностью исходных непредельных фурфуриламинов и легкостью протекания процесса (табл. 1).



Было установлено, что осуществить термическую внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера в случае незамещенного аллилфурфуриламина и его *n*-алкильных производных по атому азота не удается даже в жестких условиях. ^{28,29} Для успешного протекания циклизации необходимым условием является наличие либо объемной группы **R** (соединения **26b-e**), либо заместителя, способного переводить атом азота в плоское состояние (соединения **26f-o**) ^{28–31} (см. табл. 1).

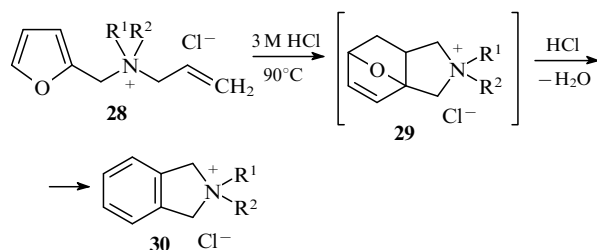
В отличие от *N*-аралкильных производных, амиды и сульфонамиды **26f-o** циклизуются гораздо легче: обычно реакция протекает за несколько часов при 70–110°C. ^{28,31} Циклоприсоединение обратимо, но, как следует из данных табл. 1, равновесие всегда смещено в сторону аддукта циклоприсоединения, выход изоиндолов **27f-o** не опускается ниже 60%.

Таблица 1. Циклизация замещенных аллилфуран-2-илметиламинов 26.

Соединение 26 (см. ^a)	R	Условия реакции			Соотношение 26 : 27	Выход 27, %	Ссылки
		растворитель	T, °C	t, ч			
a	H	PhMe	110	> 50	—	0	28, 29
b	Bn	ксилол	135	60	49 : 1	< 2	28, 29
c	Bn	ксилол	135	34	1 : 1	35	28, 29
d	Ph ₂ CH	PhMe	110	40	1 : 32	85	28, 29
e	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ CH ₂	ксилол	135	60	9 : 1	< 10	28, 29
f	PhCO	PhMe	110	21	1 : 4	60	28
g	MeCl ₂ CCO	MeCN	60	20	см. ^b	83	30
h	Ts	PhMe	110	21	1 : 4	60	28
i	SO ₂ Me	C ₆ D ₆	80	—	—	77	31
j	SO ₂ Et	C ₆ D ₆	80	—	—	78	31
k	SO ₂ Pr ⁿ	C ₆ D ₆	80	—	—	82	31
l	SO ₂ Pr ⁱ	C ₆ D ₆	80	—	—	80	31
m	SO ₂ Ph	C ₆ D ₆	80	—	—	90	31
n	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ SO ₂	C ₆ D ₆	80	—	—	86	31
o	2,4,6-Pr ₃ C ₆ H ₂ SO ₂	C ₆ D ₆	80	—	—	92	31

^a Для соединений 26i–o реакцию проводили в ампуле ЯМР-спектрометра до достижения равновесия, продолжительность эксперимента не указана, выходы расчетные; ^b образование продукта начинается уже при 20°C.

Сообщается,^{32,33} что термическая циклизация гидрохлоридов *N*-фурфурил-*N*-аллиламинов 28 в 3 М НСl сопровождается ароматизацией трициклов 29, в результате которой с хорошими выходами образуются соли изоиндолия 30.

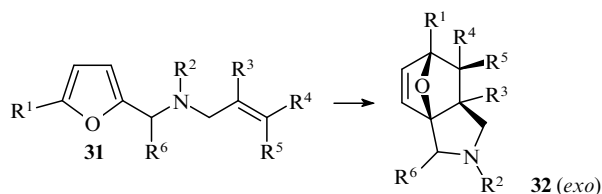


R¹, R² = H, Me, Et, Allyl, Prⁱ, Buⁿ, Bu^t, Ph;

R¹–R² = (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂.

С помощью УФ-спектроскопии установлено,^{34,35} что скорость образования эпоксидов 29 (H₂O, 83°C) в зависимости от природы заместителей (R¹, R²) при атоме азота уменьшается в ряду: (CH₂)₅ > O[(CH₂)₂]₂ > Et, Et > Me, All > Me, Me > Me, Ph.

В работах^{36–40} подробно изучены закономерности циклизации замещенных *N*-аллилфурфуриламинов 31 в 3-аза-10-оксабицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены 32.



R¹ = H, Me, OMe, I, NO₂; R² = Ac, Cl₃CCO, 4-MeC₆H₄;

R³ = H, PhSO₂; R⁴, R⁵ = H, Me; R⁶ = H, CH=CH₂.

Установлено,³⁶ что электроноакцепторные группы в положении 5 фуранового кольца (R¹) увеличивают, а донорные, напротив, уменьшают активность диенового фрагмента в реакции [4+2]-циклоприсоединения. Так, в случае 5-нитро- и 5-иодфурфуриламинов 31 скорость реакции и выход продуктов циклоприсоединения выше, чем в случае 5-метил- или 5-метоксипроизводных. Изучение влияния заместителей в диенофильном фрагменте фуранов 31 на ход циклизации

показало,^{36,39} что с увеличением числа метильных групп при двойной связи (т.е. при переходе от *N*-аллильного заместителя к бут-2-енильному и далее к изопентенильному) выход аддуктов 32 снижается от 75 до 0% (для соединения с R¹ = R³ = R⁶ = H, R² = 4-MeC₆H₄). Авторы работы³⁶ связывают этот факт с возрастающими стерическими препятствиями, создаваемыми алкильными заместителями в переходном состоянии. В случае *N*-ацилпроизводных 31 независимо от объема и электронных эффектов заместителей R³ и R⁶ выходы продуктов 32 высоки (62–83%). Интересно, что эпоксиизоиндолин 32 (R¹ = OMe, R² = 4-MeC₆H₄, R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = Me) нестабилен и в процессе хроматографического выделения количественно дегидратируется до соответствующего изоиндола.^{36,38} Для ароматизации некоторых других 3-аза-10-оксабицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов 32 требуются кислые условия (например, система HBr–AcOH).^{37,38}

Предложен⁴¹ одностадийный («one pot») метод синтеза эпоксиизоиндолинов 32, который заключается в алкилировании *N*-арил-*N*-фурфуриламинов аллилбромидом в кипящем бензоле. Промежуточно образующиеся *N*-аллилпроизводные 31 (R³ = R⁴ = R⁵ = H) в результате внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения превращаются в соответствующие оксабициклогептены 32.

При ацилировании фурфуриламинов 33 ангидридами или хлорангидридами α,β-ненасыщенных карбоновых кислот 34 (в основном используют производные малеиновой, фумаровой, акриловой и коричной кислот) образуются непредельные амиды 35. Вследствие того что кратная связь в последних активирована электроноакцепторной карбонильной группой, непредельный фрагмент становится активным диенофилом. Амиды типа 35, как правило, выделить не удастся, они сразу же циклизуются в азаоксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]деценоны 36 (табл. 2).

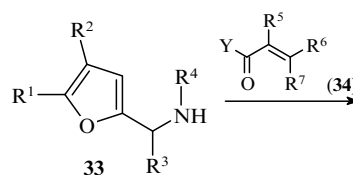
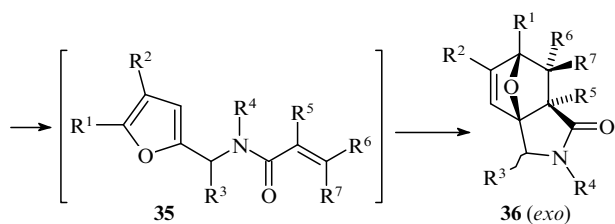


Таблица 2. Получение замещенных азаоксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]деценонов 36.

Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Условия реакции	Выход 36, %	Ссылки
См. ^a	H	H	H	Ph	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	86	42
См. ^a	H	H	H	Bn	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	90	42
См. ^a	H	H	H	C*HMePh	H	H	CO ₂ H	Et ₂ O, 0°C, 18 ч	100 ^c	43
								PhH, 25°C, 96 ч	81 ^c	
								CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 96 ч	76 ^c	
См. ^a	H	H	H	3-ClC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	89	42
См. ^a	H	H	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	80	42
См. ^a	H	H	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	74	42
См. ^a	H	H	H	Tetrahydrofurfuryl	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	37	42
См. ^a	H	H	H	cyclo-C ₃ H ₇	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	35	42
См. ^a	H	H	H	Cy	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	90	42
См. ^a	H	H	H	MeO(CH ₂) ₂	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	92	42
См. ^a	H	H	H	Furfuryl	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	95	42
OH	H	H	H	Bn	H	Ac	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	83	44
Cl	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	H	CO ₂ (–)-Menth	H	CHCl ₃ , 65°C, 20 мин	65 ^c	45
Cl	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CO ₂ (–)-Menth	H	CHCl ₃ , 65°C, 20 мин	68 ^c	45
Cl	H	H	H	4-EtOC ₆ H ₄	H	CO ₂ (–)-Menth	H	CHCl ₃ , 65°C, 20 мин	62 ^c	45
OH	H	H	H	Bn	H	CO ₂ Et	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	89	44
OH	H	H	H	Bn	H	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	80	44
OH	H	H	H	Bn	H	4-CyC ₆ H ₄ CO	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	78	44
OH	H	H	H	Bn	H	H	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	75	44
OH	H	H	H	Bn	H	H	Pr ⁿ NHCO	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	70	44
OH	H	H	H	Bn	H	H	3-ClC ₆ H ₄ NHCO	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	74	44
Cl	H	H	H	Me	Me	H	H	PhMe, 90°C, 3 ч	27 ^c	46
Cl	H	H	H	Bn	Me	H	H	PhMe, 90°C, 3 ч	36 ^c	46
Cl	H	H	H	(S)-CHMePh	Me	H	H	PhMe, 90°C, 3 ч	97 ^c	46
Cl	H	2-Th	H	cyclo-C ₅ H ₉	H	Ph	H	PhMe, 100°C, 1 ч	23 ^c	47
Cl	H	Br	H	cyclo-C ₅ H ₉	Bn	H	H	PhMe, 100°C, 1 ч	77 ^c	47
Cl	H	<i>m</i> -Tol	H	3-EtO ₂ CC ₆ H ₄	Bn	H	H	PhMe, 100°C, 1 ч	16 ^c	47
Cl	H	Ph	H	Ph	Me	H	H	PhMe, 100°C, 1 ч	97 ^c	47
Cl	H	H	CN	Me	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	65 ^c	45
Cl	H	H	CN	Ph	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	71 ^c	45
Cl	H	H	CN	4-MeC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	70 ^c	45
Cl	H	H	CN	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	75 ^c	45
Cl	H	H	CN	4-EtOC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	68 ^c	45
Cl	H	H	CN	4-BrC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	72 ^c	45
Cl	H	H	CN	4-ClC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, 80°C, 1 ч	96	48
См. ^a	H	H	MeAll	2-MeC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	89	48
См. ^a	H	H	MeAll	2-MeOC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	83	48
См. ^a	H	H	MeAll	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	91	48
См. ^a	H	H	MeAll	4-FC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	95	48
См. ^a	H	H	MeAll	2-BnC ₆ H ₄	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	83	48
См. ^a	H	H	MeAll	Bn	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	95	49
См. ^a	H	H	MeAll	CHMePh	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	73	49
См. ^a	H	H	MeAll	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	92	49
См. ^a	H	H	MeAll	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	74	49
Cl	H	H	CN	4-ClC ₆ H ₄	H	CO ₂ (–)-Menth	H	CHCl ₃ , 65°C, 20 мин	65 ^c	45
Cl	H	H	Me	Bn	CF ₃	H	H	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	94	50
Cl	H	H	Pr ⁱ	Bn	Me	H	H	PhMe, 140°C, 3 ч	97 ^c	50
Cl	H	H	Pr ⁱ	Bn	CF ₃	H	H	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	77	50
Cl	H	H	Ph	Bn	Me	H	H	PhMe, 120°C, 12 ч	29 ^c	50
Cl	H	H	Ph	Bn	CF ₃	H	H	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	98	50
Cl	H	H	CF ₃	Ph	Me	H	H	PhMe, 150°C, 12 ч	75 ^c	50
Cl	H	H	CF ₃	Ph	CF ₃	H	H	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	100	50
OH	Me	H	H	Bn	H	H	BnNHCO	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	65	44
OH	Me	H	H	Bn	H	Ac	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	80	44
OH	Me	H	H	Bn	H	CO ₂ Et	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	79	44
OH	Me	Me	H	Bn	H	CO ₂ Et	H	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	74	44
OH	Me	H	H	Bn	H	H	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	63	44
OH	Me	Me	H	Bn	H	H	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	60	44
OH	Me	Me	H	Bn	H	H	BnNHCO	CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч ^d	64	44
См. ^a	Me	H	MeAll	Bn	H	H	CO ₂ H	PhH, ^b 25°C, 2–7 сут	89	49

^a Ацилирование проводили соответствующим ангидридом; ^b растворителем может быть толуол; ^c выделен промежуточный амид 35;^d в качестве катализатора использована система 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC)–диизопропилэтиламин (DIEA)–4-диметиламинопирдин (DMAP). Принятые сокращения: Cy — cyclo-C₆H₁₁, Ment — ментил, 2-Th — 2-тиенил, *m*-Tol — 3-MeC₆H₄, MeAll — CH₂=CMeCH₂.



Влияние заместителей в диенофильном фрагменте *N*-фурфуриламинов **35** на выход эпоксиизоиндолинов **36** подробно исследовано в работах^{42–51}. На основании данных, представленных в табл. 2, можно сделать следующие выводы.

1. Необходимым условием образования эпоксиизоиндолинов **36** является наличие заместителя R^4 у атома азота. В случае $R^4 = H$ реакция останавливается на стадии образования амида **35**.

2. Электроноакцепторные заместители в диенофильном фрагменте облегчают реакцию циклоприсоединения. Если при двойной связи ацилирующего агента **34** содержатся два таких заместителя, циклоприсоединение не требует нагревания и протекает самопроизвольно при комнатной температуре.^{42,45,48–50} Так, присутствие в алкенильном фрагменте электроноакцепторной CF_3 -группы существенно увеличивает выход аддукта Дильса–Альдера по сравнению с его аналогом, имеющим донорную Me -группу (см. табл. 2).⁴³ Донорные заместители в алкенильной части, даже такие слабые, как метильные группы, замедляют реакцию циклоприсоединения (требуется продолжительное нагревание при 80–110°C), однако на выход продуктов заметного влияния не оказывают. Успешные примеры циклоприсоединения в алкенилфуранах, содержащих два донорных заместителя в диенофильном фрагменте, в литературе отсутствуют.

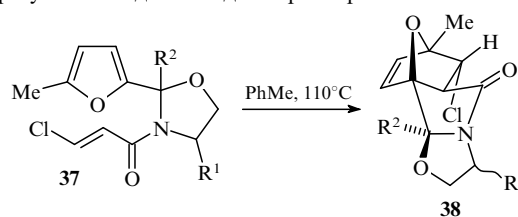
3. Имеются противоречивые сведения относительно влияния заместителей в фурановом ядре на [4+2]-циклоприсоединение в соединениях **35**. По данным публикаций^{44,47,52} можно сделать вывод, что донорные заместители в положении 4 (см.⁴⁷) и 5 (см.^{44,52}) фурана оказывают благоприятное влияние на ход внутримолекулярного циклоприсоединения. За исключением реакций 5-нитро-2-алкенилфуранов,⁵³ в

литературе описан лишь один пример синтеза 3а,6-эпоксиизоиндолинов **36** из *N*-алкенилфурфуриламинов, имеющих акцепторный заместитель в фурановом ядре.⁵²

4. Влияние объема заместителей при двойной связи на ход реакции менее существенно, чем их электронные эффекты.

Следует обратить внимание на эффективный одностадийный синтез замещенных 4-оксо-3-аза-10-оксатрицикло-[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов **36** взаимодействием *N*-бензил-*N*-фурфуриламинов с α -непредельными кислотами в присутствии каталитической системы DIC–DIEA–DMAP (см. табл. 2).⁴⁴ Реакция проходит в мягких условиях с хорошими выходами.

Аналогичное внутримолекулярное циклоприсоединение в *N*-фурфурил- β -хлоракриламидах **37** является ключевой стадией синтеза антибиотика пенициллинового ряда ивермектина (ivermectin), обладающего широким спектром антипаразитарной активности.⁵⁴ Хлорзамещенные тетрациклические соединения **38** образуются в виде смеси диастереомеров.



$R^1 = H, Pr^i$; $R^2 = Me, CH_2OBn$.

Изучена региоселективность циклоприсоединения цитраконового (метилмалеинового) ангидрида к фурфуриламнам **39** в бензоле.^{52,55} В зависимости от температуры и от природы заместителей в фурановом кольце реакция протекает по двум направлениям с образованием изомерных метилзамещенных эпоксиизоиндолинов **40** и **41** (табл. 3).

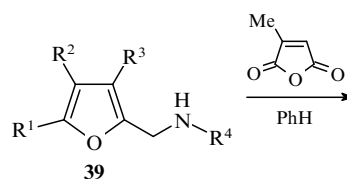
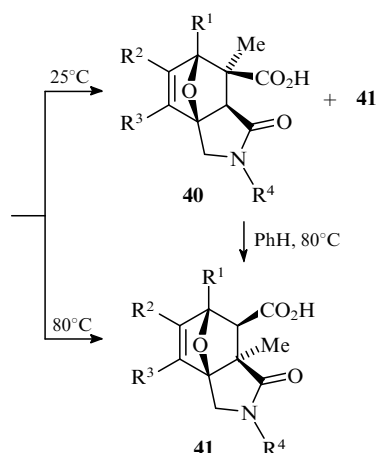


Таблица 3. Присоединение цитраконового ангидрида к фурфуриламнам **39**.

R^1	R^2	R^3	R^4	$T, ^\circ C$	$t, ч$	Соотношение 40:41	Выход, %	Ссылки
H	H	H	Cy	80	< 24	0 : 100	76	52, 55
H	H	H	Bn	80	< 24	0 : 100	84	52, 55
				25	24	65 : 35	—	52, 55
				65	24	5 : 95	90 ^a	52, 55
				25	См. ^b	0 : 100	30	52, 55
H	H	H	2-MeC ₆ H ₄ CH ₂	80	< 24	0 : 100	70	52, 55
H	H	H	2-HOC ₆ H ₄ CH ₂	80	< 24	0 : 100	83	52, 55
H	H	H	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	80	< 24	0 : 100	66	52, 55
H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	80	< 24	0 : 100	87	52, 55
H	H	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	80	< 24	0 : 100	57	52, 55
H	H	H	2-NaphCH ₂	80	< 24	0 : 100	77	52, 55
H	H	Me	Bn	25	24	15 : 85	См. ^c	52
				65	24	85 : 15	82 ^a	52
H	H	SMe	Bn	25	24	100 : 0	—	52
				65	24	100 : 0	80 ^a	52
H	H	CO ₂ Me	Bn	25	24	—	—	52
				65	24	10 : 90	72 ^a	52
H	SMe	H	Bn	25	24	25 : 75	—	52
				65	24	0 : 100	92 ^a	52
H	CO ₂ Et	H	Bn	25	24	—	См. ^d	52
				65	24	—	—	52
Me	H	H	Bn	25	24	0 : 100	—	52
				65	24	0 : 100	92 ^a	52

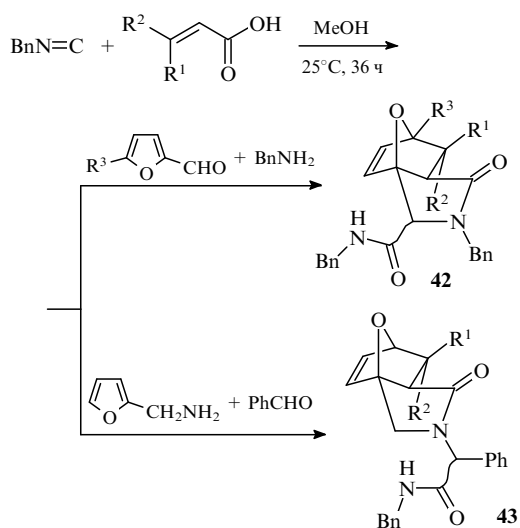
^a Дан выход изомера **41**; ^b реакция идет несколько часов; ^c конверсия субстрата составляет 20%; ^d продукт не обнаружен. Naph — нафтил.



Выходы продуктов циклоприсоединения **40** и **41** зависят от электронных эффектов заместителя в фурановом ядре: донорные группы (например, SMe) облегчают, а акцепторные (CO₂Alk) — затрудняют циклоприсоединение; при этом их положение (3 или 4) не оказывает существенного влияния на ход реакции (см. табл. 3).

Процесс проходит в две стадии. Первой стадией является ацилирование фурфуриламина. С помощью спектроскопии ЯМР (реакция в ампуле) доказано,⁵⁵ что циклоприсоединение цитраконового ангидрида к *N*-бензилфурфуриламину **39** (R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Bn) обратимо. В большинстве случаев при комнатной температуре (25°C) амин может атаковать обе карбонильные группы ангидрида, т.е. ацилирование не является региоселективным процессом и приводит к двум возможным региоизомерам **40** и **41**. При повышении температуры термодинамически менее стабильный изомер **40** претерпевает ретрораспад до исходного фурфуриламина **39**, повторное ацилирование и циклизация которого в этих условиях дает изомер **41**. Детально этот процесс рассмотрен в публикации⁵².

Недавно описано получение 3а,6-эпоксизоиндолинонов **42** и **43** с помощью четырехкомпонентной реакции Уги.⁵⁶

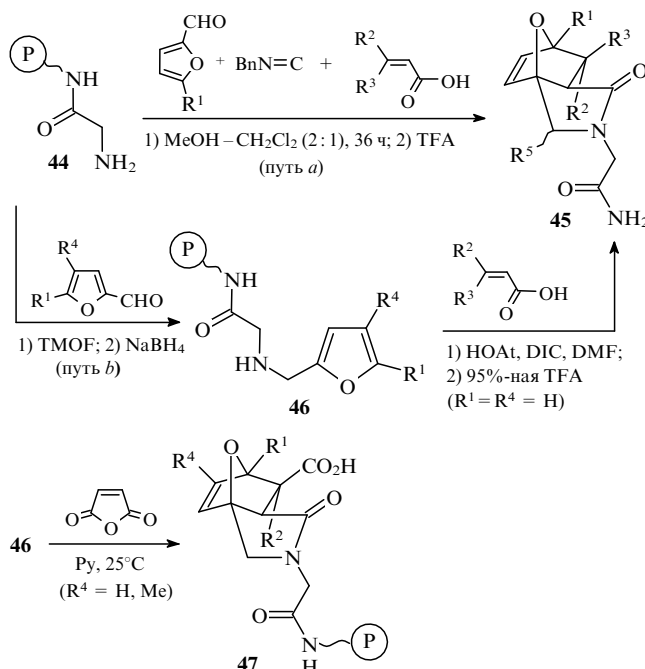


R ¹	R ²	Выход, %		
		42 (R ³ = H)	42 (R ³ = Me)	43
H	CO ₂ Et	70	72	75
H	CONHBn	85	81	88
CO ₂ Et	H	89	78	89

Многокомпонентный синтез проводится в мягких условиях и в зависимости от исходных соединений (как правило, меняют альдегидную и аминную компоненту) приводит к

эпоксизоиндолинонам **42** или **43** с высокими выходами. Введение в реакцию замещенных субстратов позволяет варьировать заместители в положениях 2, 3, 6 и 7 образующейся оксазатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]деценной системы.

Это превращение осуществлено также в твердофазных условиях с использованием смолы AgroGel-Rink.^{56,57} В качестве аминной компоненты выступает связанный с полимерным носителем глицинамид **44**.



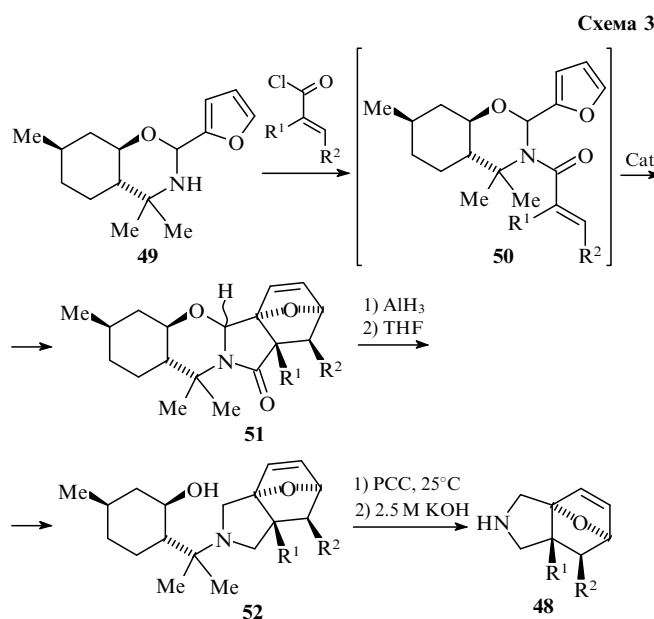
(P) — полимерный носитель; TMOF — триметилортоформат; HOAt — 1-гидрокси-7-азабензотриазол.

R ²	R ³	R ⁵ (путь)	Выход 45 , %		Ссылки
			R ¹ = H	R ¹ = Me	
H	CO ₂ Et	CONHBn (a)	92	88	56
		H (b)	95	—	57
H	CONHBn	CONHBn (a)	88	92	56
		H (b)	90	—	57
CO ₂ Et	H	CONHBn (a)	95	95	56
		H (b)	89	—	57

Разработаны две модификации данной реакции: твердофазный вариант реакции Уги (путь a — сразу образуются продукты **45**) и двухстадийный последовательный процесс (путь b). В последнем случае при взаимодействии промежуточного фурфуриламина **46** с производными акриловой кислоты также получают эпоксизоиндолиноны **45**. Если же этот амин ацилировать малеиновым ангидридом, то образуются полимерно-связанные соединения **47**, имеющие дополнительный центр функционализации — карбоксильную группу. На заключительной стадии продукт снимают с полимерного носителя действием трифторуксусной кислоты. На основе кислот **47** была синтезирована бо́льшая группа соответствующих амидов и сложных эфиров.⁵⁷

Серия оригинальных работ^{58–60} выполнена испанскими химиками. Им впервые удалось синтезировать незамещенный 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен **48** (R¹ = R² = H) и выделить его оптические изомеры в индивидуальном виде.⁵⁸ В качестве хирального индуктора асимметрического синтеза использовали производное (–)-8-аминомента (схема 3).

Ацилирование оптически активных 2-фурилтетрагидро-1,3-оксазинов **49** хлорангидридами неперелых кислот



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Me}$; Cat = ZnCl_2 , $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2AlCl , Me_3Al , AlCl_3 ; PCC — пиридинийхлорохромат.

R^1	R^2	Выход 48 , %	Ссылки
H	H	31–93	58, 59
Me	H	80–89	59
H	Me	80–89	59

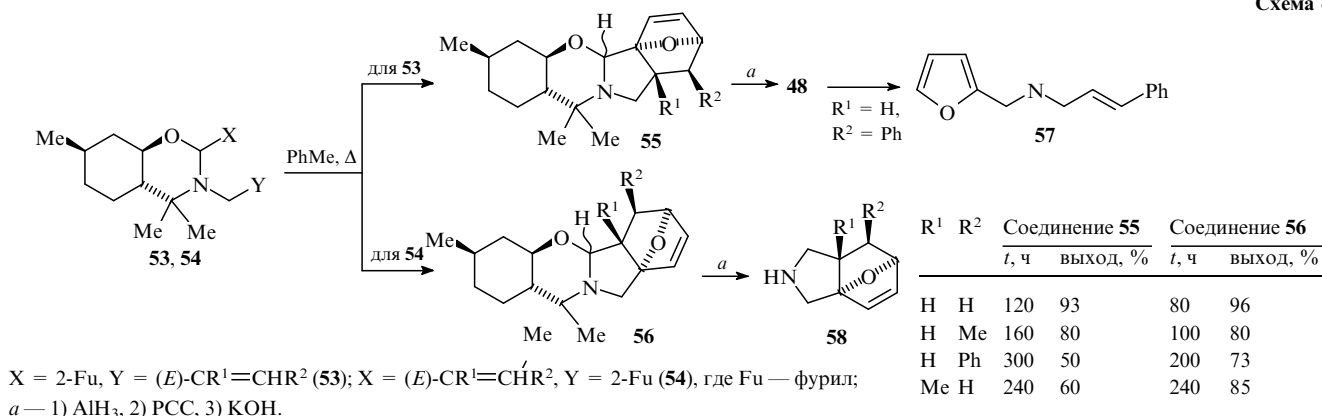
приводит к промежуточным алкенилфуранам **50**, которые самопроизвольно превращаются в изомерные оксаино-изоиндолы **51** с высокими выходами. Последние получают в виде смеси двух диастереомеров, соотношение которых зависит от температуры проведения синтеза, природы рас-

творителя и кислоты Льюиса как катализатора. В качестве растворителя используют толуол, CH_2Cl_2 или гексан; циклоприсоединение идет легко при 0°C , в присутствии катализаторов при -23°C .⁵⁹ Восстановление 1,3-оксаинового фрагмента в полициклах **51** гидридом алюминия приводит к индивидуальным стереоизомерным оптически активным аминоспиртам **52** (выходы 80–94%). Последующее окисление гидроксильной группы пиридинийхлорохроматом и катализируемое основаниями ретро-михаэлевское расщепление дают целевые соединения **48** (см. схему 3).^{58, 59}

Аналогичное [4+2]-циклоприсоединение в случае близких по структуре изомерных алкенилфуранов **53** и **54**, не содержащих карбонильную группу, протекает лишь при продолжительном кипячении в толуоле, приводя к конденсированным гексагидроизоиндолам **55** и **56** соответственно. Интересно, что гексагидроэпоксизоиндол **48**, образующийся при окислении и щелочном расщеплении полицикла **55** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$), нестабилен и самопроизвольно претерпевает ретро-реакцию Дильса–Альдера, превращаясь в алкенилфуран **57**. Из оксаиноизоиндолов **56** получены окса-азатрициклодецены **58** (схема 4). С помощью реакции циклоприсоединения на основе *N*-фурфуридилентриптаминов разработан элегантный метод синтеза^{61, 62} конденсированных тетрагидро- β -карболинов и предложен кратчайший путь построения углеродного каркаса природного алкалоида норйохимбина.

Ацилирование фурилзамещенных тетрагидро- β -карболинов **59** (синтезированы по методу Пикте–Шпенглера) малеиновым ангидридом или хлорангидридами α, β -непредельных кислот приводит к амидам **60** и **61**.⁶² Внутримолекулярное циклоприсоединение в последних дает соответствующие аддукты **62** и **63**, содержащие одновременно тетрагидрокарболиновый и изоиндолный циклы (табл. 4, способ *a*). Такой путь позволяет синтезировать норйохимбиновый скелет с большим набором заместителей как в индолном, так и в изоиндолном фрагментах (схема 5).

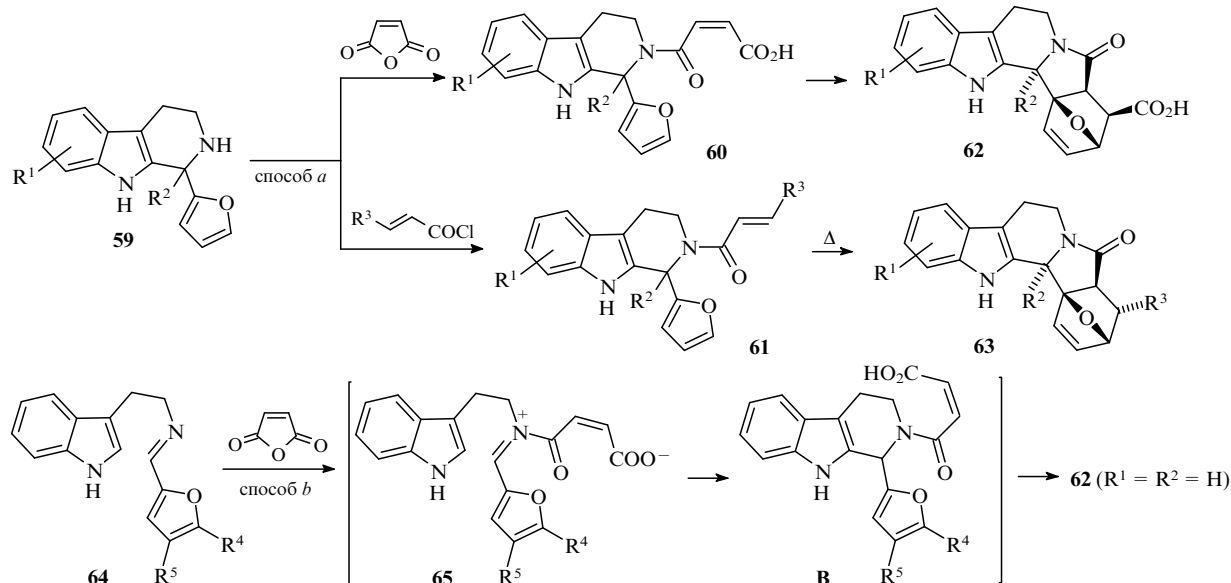
Схема 4

Таблица 4. Получение изоиндолотетрагидрокарболинов **62** и **63**.

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Способ	Условия реакции			Продукт (выход, %)	Ссылки
						растворитель	T , $^\circ\text{C}$	<i>t</i> , ч		
H	CO_2Me	H	H	H	<i>a</i>	DCE	70	24	62 (100)	62
H	CO_2Me	Ph	H	H	<i>a</i>	THF	60	4–5	63 (90)	62
6-Cl	CO_2Me	Ph	H	H	<i>a</i>	THF	60	4–5	63 (94)	62
7-F	CO_2Me	$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	H	H	<i>a</i>	THF	60	4–5	63 (79)	62
6-OH	CO_2Me	Me	H	H	<i>a</i>	THF	60	4–5	63 (70)	61
6-OBn	CO_2Me	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	H	H	<i>a</i>	THF	60	4–5	63 (86)	61
H	H	H	H	H	<i>b</i>	CH_2Cl_2	25	24	62 (80)	61
H	H	H	Me	H	<i>b</i>	CH_2Cl_2	25	24	62 (80)	61
H	H	H	CH_2OAc	H	<i>b</i>	CH_2Cl_2	25	24	62 (76)	61
H	H	H	Me	Me	<i>b</i>	CH_2Cl_2	25	24	62 (60)	61

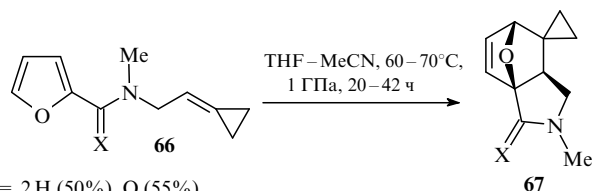
DCE — 1,2-дихлорэтан.

Схема 5



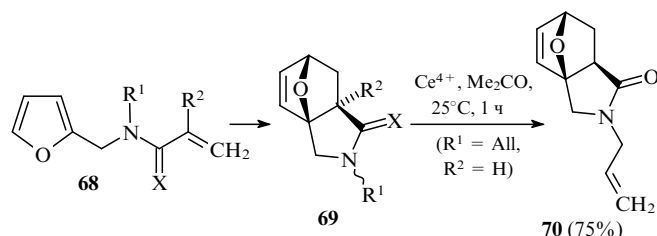
В некоторых случаях фурилзамещенные тетрагидро-β-карболины получают *in situ* (способ *b*). Этот подход,⁶¹ хотя и не отличается разнообразием заместителей, позволяет осуществить синтез производных **62** в одну стадию (см. табл. 4). Азометины на основе триптофана **64** в мягких условиях ацилируют малеиновым ангидридом. Промежуточные *N*-ацильные производные **65** подвергаются циклизации по Пикте–Шпенглеру и внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера и с высоким выходом превращаются в гетероциклические аддукты **62**.

Оригинальный пример внутримолекулярной атаки *N*-циклопропилиденового диенофила на фурановое ядро алкенов **66** приведен в работе⁶³. При повышенном давлении в этой реакции образуются эпоксиизоиндолины **67**, в то время как при атмосферном давлении реакцию осуществить не удается.



X = 2H (50%), O (55%).

Известны^{49, 50, 64} превращения металлокомплексов 2-алкенилфуранов. Координационные производные карбонилв молибдена, вольфрама и марганца **68** при нагревании в инертных растворителях образуют гидрированные эпокси-изоиндолы **69** (табл. 5). Такие комплексы — кристаллические, довольно стабильные на воздухе вещества. Отмечается, что *N*-незамещенный аналог **68** (R¹, R² = H, X = O) не подвергается циклизации даже при продолжительном нагревании; такой же результат получен и при введении в реакцию некоторых металлокомплексов (см. табл. 5). Атом азота в комплексах **68** не способен к инверсии, поэтому производные **69** получают в виде пары геометрических изомеров, которые можно разделить хроматографически.

Таблица 5. Получение металлокомплексов **69**.

R ¹	R ²	X	Условия реакции			Выход, %	Ссылки
			растворитель	T, °C	t, ч		
H	H	W(CO) ₅	PhMe	110	3	0	51
H	Me	W(CO) ₅	PhMe	110	3	60	51
			PhMe	90	3	79	64
H	Me	MeCp(CO) ₂ Mn	Bu ₂ O	80	24	48	64
H	Me	Cp(CO)(NO)Mo	Bu ₂ O	90	3	0	64
			Bu ₂ O	90	120	0	64
All	H	W(CO) ₅	CH ₂ Cl ₂	–30 → 25	1	38	51
Me	Me	W(CO) ₅	PhMe	90	3	100	64
Me	Me	Cp(CO)(NO)Mo	Bu ₂ O	90	3	22	64
			Bu ₂ O	70	4	19	64
			Bu ₂ O	50	24	7	64
Me	Me	MeCp(CO) ₂ Mn	Bu ₂ O	80	6	72	64
Bn	Me	W(CO) ₅	PhMe	90	3	100	64
Bn	Me	Cp(CO)(NO)Mo	Bu ₂ O	90	3	50	64
Bn	Me	MeCp(CO) ₂ Mn	Bu ₂ O	80	4	75	64
(S)-CHMePh	Me	W(CO) ₅	PhMe	90	3	100	64

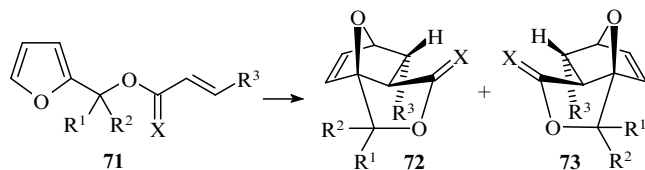
Легче всего циклизируются комплексы пентакарбонила вольфрама. Более электронодонорный циклопентадиенил-содержащий комплекс с молибденом и комплексы с карбонилами марганца обладают умеренной реакционной способностью. Металлоорганический комплекс **69** ($R^1 = \text{Al}$, $R^2 = \text{H}$) может быть легко окислен до амида **70** действием $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.

В работе⁶⁵ изучена циклизация *N*-фенил-*N*-фурфурил-амида фумаровой кислоты и ее этилового эфира при высоких давлениях. Измерены кинетические параметры реакции при различных температурах и давлениях.

6. Синтез 3,10-диоксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

Внутримолекулярное циклоприсоединение фурфуриловых эфиров α,β -ненасыщенных кислот протекает более сложно, чем в случае их азотистых аналогов, и исследовано менее подробно. Как и при циклизации азотсодержащих алкенил-фуранов, в этой реакции образуются только *экзо*-изомеры 3,10-диоксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов.

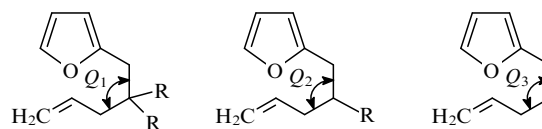
В результате ацилирования фурфуриловых спиртов хлорангидридами акриловой и метилметакриловой кислот под действием оснований образуются непредельные эфиры **71** ($X = \text{O}$), внутримолекулярная циклизация которых приводит к диастереомерам **72** и **73** (табл. 6).^{66,67} Из аналогичного аллильного производного **71** ($R^1 - R^3 = \text{H}$, $X = 2\text{H}$) также получена (170–200°C, 18 ч) смесь соединений **72**, **73** ($X = 2\text{H}$) с общим выходом 35%.⁶⁷



Эту реакцию изучали в ампуле ЯМР-спектрометра (CD_3CN , 25°C), определяя полупериод превращения ($t_{1/2}$) исходных соединений **71**. Оказалось, что незамещенные ($R^1 = R^2 = \text{H}$) и метилзамещенные ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) эфиры **71** циклизовались крайне медленно: период полупревращения составил 665 и 133 ч соответственно. В случае диметил-, циклобутил- и цикlopentилпроизводных ($R^1 - R^2 = \text{Me}_2$, $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_4$) внутримолекулярная реакция

Дильса–Альдера, напротив, протекала быстро: полная конверсия исходных достигалась менее чем за 11 ч. Однако при переходе к циклопропильному гомологу **71** ($R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_2$) реакция вновь замедлялась ($t_{1/2} = 145$ ч). На основании полученных данных Юнг с соавт.^{66–68} сделал вывод о существенном влиянии *гем*-диалкильных заместителей R^1 и R^2 на процесс образования циклоаддуктов **72** и **73**.

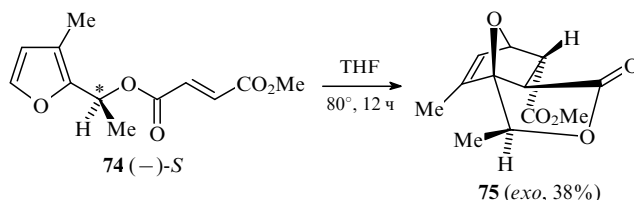
Это явление часто называют эффектом Торпа–Ингольда (Thorpe–Ingold effect) или эффектом «сжатия внутренних углов». Смысл его в том, что при увеличении числа и объема заместителей при sp^3 -гибридизованном атоме углерода боковой цепи уменьшается так называемый «внутренний» угол Q ($Q_1 < Q_2 < Q_3$).



$R = \text{Alk}$.

Для рассматриваемого случая этот угол зависит от заместителей R и уменьшается в ряду: $\text{H}, \text{H} > \text{H}, \text{Alk} > \text{Alk}, \text{Alk}$. В результате уменьшения внутреннего угла Q возрастает упорядоченность переходного состояния (энтропийный фактор), и в этом же ряду увеличивается скорость внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения.

Изучена циклизация оптически активных эфиров фурфурилового спирта.⁶⁸ Если рацемические смеси энантиомерных эфиров **71** в термических условиях и при повышенном давлении превращаются в диастереомерные аддукты **72** и **73** (см. табл. 6), то в случае хиральных исходных соединений циклоприсоединение протекает стереоселективно. Так, из *S*-энантиомера **74** получается один *экзо*-изомер **75**.⁶⁸



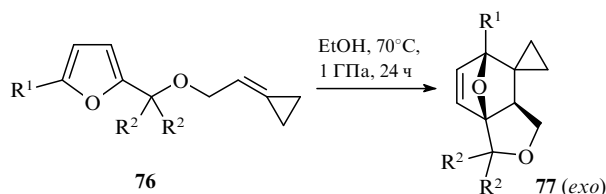
Фурфурилциклопропенилиденэтиловые эфиры **76** вступают в реакцию Дильса–Альдера, аналогично их азотистым

Таблица 6. Внутримолекулярная циклизация фурфуриловых эфиров **71**.

R^1	R^2	R^3	X	Условия реакции				Соотношение 72 : 73	Выход, %	Ссылки
				растворитель	T , °C	t	p , ГПа			
H	H	H	O	см. ^a	80	60 ч	—	—	50	67
H	H	CO_2Me	O	CD_3CN	25	60 сут	—	—	См. ^b	66
Me	H	CO_2Me	O	CD_3CN	25	11 сут	—	—	См. ^b	66
Me	Me	CO_2Me	O	CD_3CN	25	< 1 ч	—	—	См. ^b	66
	$(\text{CH}_2)_4$	CO_2Me	O	CD_3CN	25	< 1 ч	—	—	См. ^b	66
	$(\text{CH}_2)_3$	CO_2Me	O	CD_3CN	25	11 ч	—	—	См. ^b	66
	$(\text{CH}_2)_2$	CO_2Me	O	CD_3CN	25	12 сут	—	—	См. ^b	66
H	Me	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	55:45	96	68
H	Me	CO_2Me	O	Me_2CO	40	5–7 сут	—	55:45	41	68
H	Et	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	68:32	36	68
H	Pr^i	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	90:10	90	68
H	Pr^i	CO_2Me	O	Me_2CO	40	5–7 сут	—	78:22	31	68
H	Bu^t	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	93:7	92	68
H	Bu^t	CO_2Me	O	Me_2CO	40	5–7 сут	—	92:8	44	68
H	$\text{neo-C}_5\text{H}_{11}$	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	69:31	93	68
H	Ph	CO_2Me	O	Me_2CO	40	18 ч	0.7	23:77	49	68

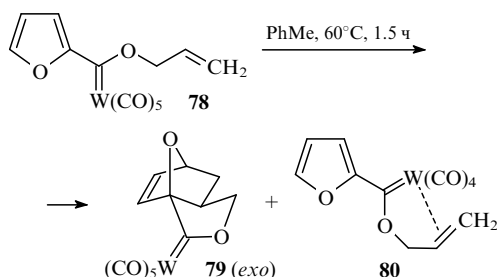
^a Реакцию проводили без растворителя на диатомите; ^b продукты **72**, **73** не выделяли, их соотношение не определяли.

аналогам **66**, лишь при повышенном давлении. *экзо*-Аддукты **77** образуются с выходами, близкими к количественным.⁶³



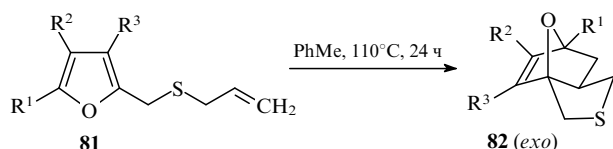
$R^1 = \text{H, Me, OMe}; R^2 = \text{H, Me.}$

Описана также внутримолекулярная циклизация в ряду металлокомплексов 2-аллилоксиметилфурана. Однако при термоллизе вольфрамсодержащего комплекса **78** наряду с ожидаемым *экзо*-аддуктом **79** (10%) образуется продукт экструзии одного CO-лиганда — комплекс **80** (5%).⁴⁹



в. Синтез 3-тиа-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

До 2003 г. в литературе имелось всего три публикации^{69–71} по синтезу оксациклопентеновых систем, аннелированных с тетрагидрофурановым циклом. Причина столь малого внимания к реакциям алкилфурфурисульфидов **81** неясна, так как алкилирование фурфурилтиолов алкилгалогенидами протекает с хорошими выходами. Последующее внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение приводит к аддуктам Дильса–Альдера **82**, которые также являются *экзо*-изомерами.

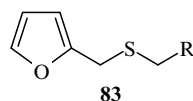


R^1	R^2	R^3	Выход, %	Ссылки
H	H	H	23	69
H	H	Me	77	69
H	H	Br	83	69
H	Me	H	40	69
Me	H	H	18	69
BnOCH ₂	H	H	30	69
CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₄ Br-2	H	H	33	71
H	BnOCH ₂	BnOCH ₂	84	69
Me	H	Me	60	69, 70
Me	Me	H	60	69
Me	BnOCH ₂	H	48	69
Me	Me	Me	92	69

Следует отметить, что в случае 3-замещенных фуранов **81** ($R^3 = \text{Alk, Br}$) наблюдается существенное увеличение выхода тиоэфиров **82**. Авторы объясняют этот факт пространственным взаимодействием между объемным атомом серы и α -метиленовым звеном, с одной стороны, и заместителем R^3 , с другой, которое приводит к сближению алкильного и диенового фрагментов в исходном алкилфурфуре. Кроме

того, структура аддукта **82** такова, что стерическое взаимодействие между указанными выше заместителями уменьшается.

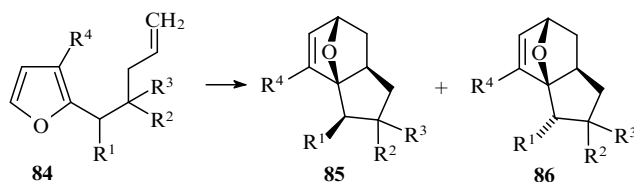
Попытки осуществить циклизацию сульфидов типа **83** были неудачными: продукт **82** либо не образовывался совсем, либо получался в следовых количествах (< 5%).



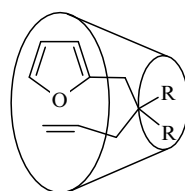
$R = (E)\text{-CH=CHMe, CMe=CH}_2, \text{CH=CMe}_2, (\text{CH}_2)_n\text{CH=CH}_2 (n = 1, 2).$

г. Синтез 10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

В одной из первых работ⁷² по синтезу оксатрициклодеценовых систем изучалось влияние заместителей в субстрате на процесс внутримолекулярной циклизации. Установлено, что незамещенный алкилфурфур **84** не превращается в трициклическое соединение **85** (и/или **86**). Необходимым условием циклизации соединения **84** является наличие хотя бы двух заместителей в боковой алкильной цепи.

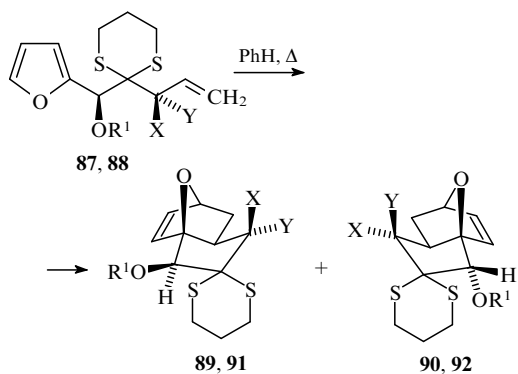


Найдено,⁷² что добавление в реакционную среду α - или β -циклодекстрина (α -CD или β -CD) — циклического олигомера, построенного из шести или семи 1,4-связанных остатков α -D-глюкопиранозы, — приводит к значительному увеличению выхода изомерных циклоаддуктов **85** и **86** на 10–20%. По мнению авторов, влияние добавок циклодекстрина связано с возможностью вхождения молекулы исходного олефина в полость макромолекулы углевода, что приводит к сближению олефинового и фуранового фрагментов. Вероятно, размер полости β -циклодекстрина наиболее подходит для связывания 2-алкилфурфурана, поэтому его использование предпочтительнее.



В работе⁷³ изучено влияние растворителей на циклизацию фурана **84** ($R^2-R^3 = \text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}$). Наилучшие выходы эписомов **85**, **86** достигаются в протонных растворителях (система вода–спирт, этиленгликоль), а их соотношение практически не зависит от используемого растворителя. Показано,⁷⁴ что при увеличении объема заместителей R^2 и R^3 в алкилфурфуранах **84** скорость циклоприсоединения возрастает и равновесие смещается в сторону образования продуктов циклизации. Вероятно, это факт также может быть объяснен наличием *gem*-диалкильного эффекта (см. выше).

Подробно исследовано влияние заместителей в алкильной цепи и их взаимного расположения на состав продуктов внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения изомерных дитианов **87** (*син*-изомер) и **88** (*анти*-изомер).⁷⁵ В этих реакциях образуются диастереомерные пары **89**, **90** и **91**, **92** соответственно.



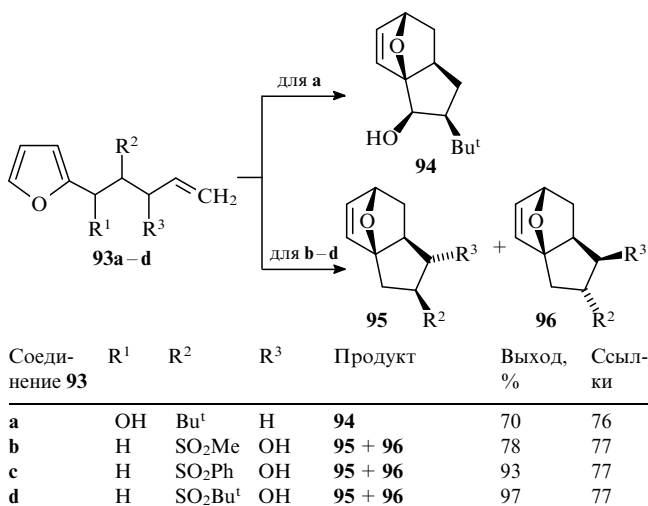
X = OR², Y = H (87, 89, 90); X = H, Y = OR² (88, 91, 92).

R ¹	R ²	t, сут	Соотношение		Выход, %
			89 : 90	91 : 92	
H	H	2	1 : 1	—	95
		4	—	1 : 1	95
Bn	Bn	3	1 : 99	—	82
		2	—	1.1 : 1	84
Ac	Ac	4	1 : 3.4	—	80
		2	—	2 : 1	90
THP	Bn	2	1 : 99	—	91
		3	—	9 : 1	89

THP — тетрагидропиранил.

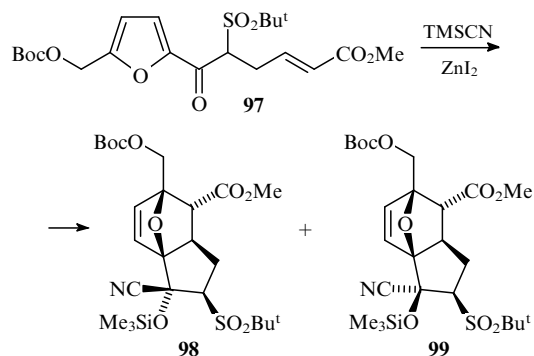
Установлено,⁷⁵ что с увеличением объема заместителей R¹ и R² в продуктах циклизации *син*-алкенилфуранов **87** начинают преобладать диастереомеры **90** с *транс,транс*-расположением заместителей OR¹ и OR² относительно эпоксидного мостика. В случае бензильных заместителей реакция протекает стереоселективно с образованием только соединений **90**. На стереонаправленность внутримолекулярного циклоприсоединения *анти*-изомеров **88** также влияет увеличение объема заместителей R¹ и R², но этот эффект не столь значителен, как в предыдущем случае, и приводит к повышению выхода аддукта **91**. Отмечается, что изменение полярности растворителя (были использованы метилциклогексанон, водный спирт) не оказывает существенного влияния на стереоспецифичность циклоприсоединения.

При циклизации 4-[гидрокси(2-фурил)метил]-5,5-диметилгекс-1-ена **93a** в бензоле и толуоле при 80 и 111°C образуется один геометрический изомер **94** с выходами 70 и 60% соответственно. Уменьшение выхода аддукта **94** при более высокой температуре авторы объясняют протеканием ретро-реакции Дильса–Альдера.⁷⁶ 5-(2-Фурил)пент-1-ены **93b–d**, содержащие 4-сульфонильную группу, при циклизации в бензоле при 80°C дают смеси изомеров **95** и **96**.⁷⁷

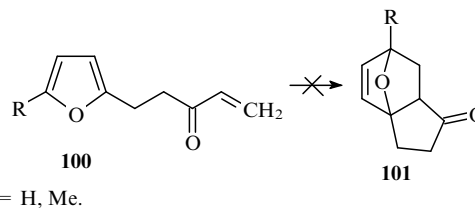


Следует отметить, что δ-алкенилфуран **93** (R¹ = OH, R² = R³ = H) продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения не образует.⁷⁶

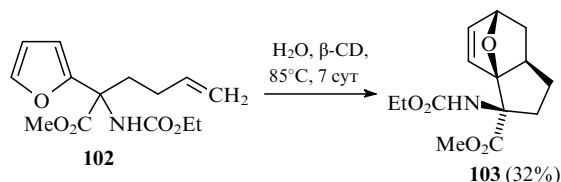
Присоединение триметилсилилцианида (TMSCN) к фурилкетону **97** в присутствии иодида цинка сопровождается внутримолекулярным циклоприсоединением.⁷⁷ Смесь аддуктов **98** и **99** (соотношение 1.9 : 1), отличающихся ориентацией циано- и TMSO-групп относительно эпоксидного мостика, образуется с выходом 61%.



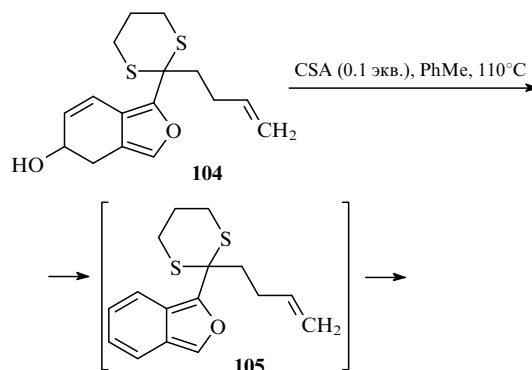
Показано,⁷⁸ что винил-[2-(2-фурил)этил]кетоны **100**, в которых карбонильная группа сопряжена с двойной связью, не превращаются в производные **101** ни при продолжительном кипячении в толуоле, ни при повышенном давлении (CH₂Cl₂, 20°C, 24 ч, 1.9 ГПа).

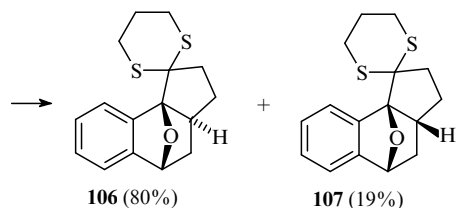


Внутримолекулярная циклизация алкенилфурана **102** в присутствии β-циклодекстрина протекает стереоселективно, при этом образуется трициклический *экзо*-аддукт **103**.⁷⁹



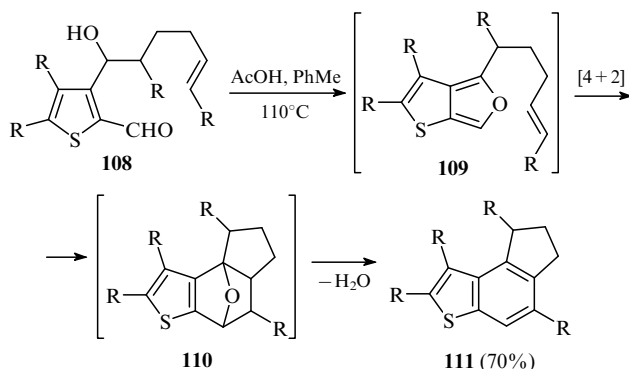
Авторами работ^{80–87} изучена циклизация 2-алкенилфуранов, конденсированных с другими карбо- и гетероциклами по стороне (связи) *c*. Так, циклоприсоединению в дигидроизобензофуране **104** предшествует дегидратация под действием камфорсульфокислоты. Образующийся нестабильный изобензофуран **105** превращается в смесь *экзо*- (**106**) и *эндо*-эпоксипроизводных (**107**).⁸⁰





CSA — камфорсульфокислота.

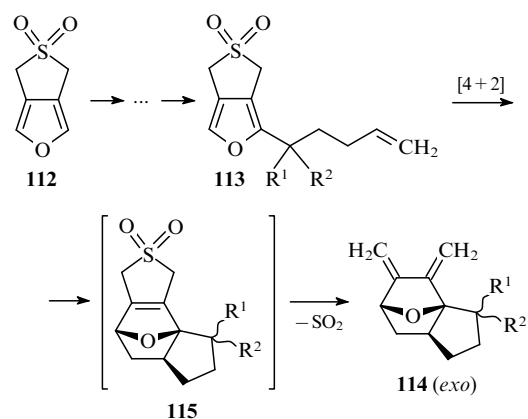
Немецкие химики^{81–83} синтезировали конденсированные с тиофеновым кольцом 2-алкенилфураны и осуществили для них внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера.



R = H, Me.

Ключевой стадией последовательности реакций явилось кислотно-катализируемое превращение неопределенных тиофенальдегидов **108** в промежуточные 4-алкенилтиено[2,3-*c*]-фураны **109**. Дальнейшее циклоприсоединение дает тетрацикл **110**, который сразу же дегидратируется с образованием конденсированных бензотиофенов **111**.

Открытый в 1990 г. препаративный метод синтеза 4,6-дигидротиено[3,4-*c*]фуран-1,1-диоксида **112** (см.⁸⁴) позволил изучить реакцию внутримолекулярного циклоприсоединения его производных **113**.^{85–87}

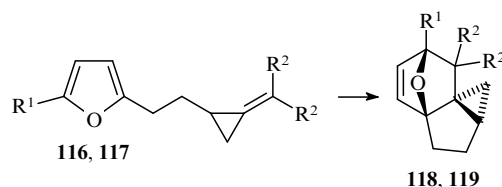


R ¹ –R ²	Условия реакции	Выход, %
O	<i>o</i> -Ксилол, 140°C, 48 ч	0
S(CH ₂) ₂ S	<i>o</i> -Ксилол, 140°C, 2 ч	74
	PhMe, 110°C, 8 ч	70
	PhH, 80°C, 144 ч	70
CN, Me ₃ SiO	PhH, 80°C, 24 ч	63

Оказалось, что термическая реакция Дильса–Альдера невозможна для кетона **113** (R¹–R² = O). Необходимым условием для успешного протекания реакции является наличие sp³-гибридизованного атома углерода в α-положении заместителя в положении 2 фуранового цикла. Диены **114** образуются в результате выброса оксида серы(IV) из промежуточного аддукта Дильса–Альдера **115**. Поскольку

экструзия SO₂ осуществляется при высоких температурах, то наилучшим растворителем для этой реакции является *o*-ксилол (*T*_{кип} = 140°C).

Оригинальный пример внутримолекулярного циклоприсоединения в фуранах **116**, **117**, содержащих циклопропилиденный фрагмент, описан в работе⁸⁸. Процесс протекает стереоселективно при повышенном давлении. С помощью PCA показано, что соединения **118** и **119** являются *экзо*-аддуктами (4,5-метиленовая группа имеет *транс*-ориентацию относительно эпоксидного мостика). При нормальном давлении внутримолекулярную циклизацию фуранов **116** и **117** осуществить не удалось.

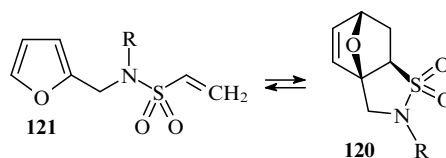


R¹ = H, OMe; R² = H (**116**, **118**); R¹ = H, R²–R² = (CH₂)₂ (**117**, **119**).

R ¹	R ² –R ²	Условия реакции	Выход, %
H	2 H	PhMe, 110°C	0
		<i>n</i> -C ₅ H ₁₂ , 90°C, 43 ч, 1 ГПа	32
OMe	2 H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₂ , 85°C, 20 ч, 1 ГПа	95
H	(CH ₂) ₂	<i>n</i> -C ₅ H ₁₂ , 110°C, 17 ч, 1 ГПа	82

д. Синтез 3-аза- и 3-окса-4-тиа-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

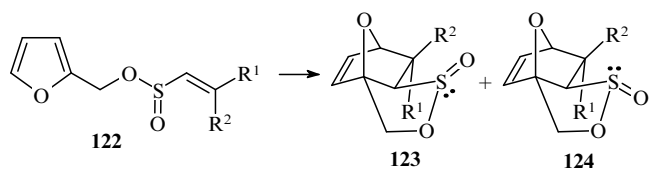
Известно всего два примера получения систем, содержащих в 10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-еновой структуре еще два гетероатома — N, S или O, S. В работах^{89,90} описано получение 3-аза-4-тиа-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-4,4-диоксидов (**120**).



R	Условия реакции	Выход, %	Ссылки
H	PhMe, 110°C, 12 ч	0	89
Me	PhMe, 110°C, 7 ч	29	89
Bn	PhMe, 110°C, 30 ч	91	89
S(–)CH*MePh	PhMe, 110°C, 16 ч	73	91
	CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 14 ч, 1.3 ГПа	94	91

Циклизация винилсульфонамидов **121** в трициклические соединения **120** обратима, а положение равновесия зависит от объема заместителя R при атоме азота: с его увеличением содержание *экзо*-аддукта — сультама **120** — повышается.⁸⁹ При циклизации конфигурация хирального заместителя при атоме азота в сульфоне **121** не меняется — оптически активный субстрат дает смесь диастереомерных аддуктов.⁹⁰

Фурфуриловые эфиры винилсульфиновых кислот **122** неустойчивы⁹¹ и уже в процессе получения в очень мягких условиях циклизуются в изомерные тиоксоланы **123** и **124**, которые различаются положением атома кислорода при атоме серы относительно эпоксидного мостика. Найдены условия стереоселективного протекания процесса, в которых образуется исключительно эпимер **123**. В случае *E*-конфигурации двойной связи алкенильного фрагмента реакцию проводят в присутствии 2,6-ди-*т*-бутил-4-метилфенола — ингибитора радикальных реакций и антиоксиданта. Интересно, что атом серы в трициклах **123** и **124** не подвергается инверсии при комнатной температуре, что было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.⁹¹

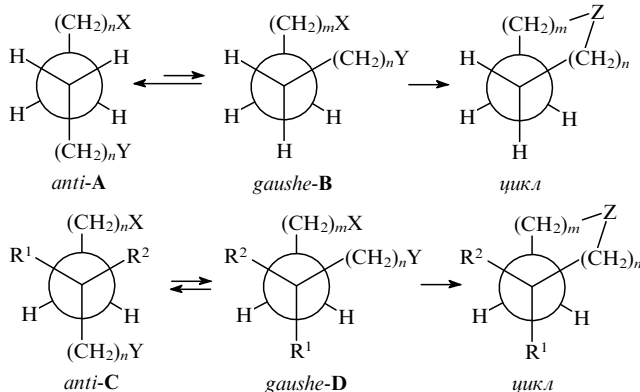


R ¹	R ²	Условия реакции	Выход, %	
			123	124
CO ₂ Me	H	CH ₂ Cl ₂ , 0.1 экв. ВНТ, –30°C, 19 ч	71	12
		CH ₂ Cl ₂ , 0.1 экв. ВНТ, –77°C, 9 ч	77	0
H	CO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂ , –50°C, 19 ч	47	0

ВНТ – 2,6-ди-*т*-мет-бутил-4-метилфенол.

В заключение этого раздела отметим работы, посвященные теоретическим аспектам внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в ряду 2-алкенилфуранов, в результате которой образуются оксациклопентены, конденсированные с пятичленными циклами.

Юнг с соавт.^{92–95} рассматривал влияние на этот процесс эффекта Торпа–Ингольда (изменение внутреннего угла Q при варьировании заместителей в алкенильном фрагменте, см. раздел IV.1.6) и «эффекта реакционноспособных ротамеров» (стабильности реакционноспособных *гош*-конформеров), приводящих к переходному состоянию. Последнее было показано на примере изучения кинетики внутримолекулярной циклизации этил-6-(2-фурил)-6,6-*R,R'*-4-оксоекс-2-еноатов и фуруриловых эфиров фумаровой кислоты. Этот эффект можно интерпретировать следующим образом. Алкенилфураны существуют преимущественно в *анти*-конформации (X и Y — диен и диенофил соответственно).



Для того чтобы прошло циклоприсоединение, молекула **A** должна принять значительно менее выгодную *гош*-конформацию **B**. Введение алкильных заместителей к атомам углерода алкенильной цепи из-за стерических взаимодействий энергетически выравнивает *анти*- (**C**) и *гош*-конформации (**D**) (тем больше, чем больше объем заместителей), что облегчает достижение переходного состояния и, соответственно, процесс циклизации.

Долата⁹⁶ предложил аксиоматическую модель данной реакции, которая учитывает энергетические характеристики переходного состояния (комбинация программ WIZARD и MM2). Эта модель позволяет с высокой степенью вероятности предсказать стереохимию образующихся аддуктов.

Авторы работ^{97,98} показали, что внутримолекулярная циклизация *N*-алкил-*N*-фурурилакриламидов в воде и водных спиртах ускоряется. Аномально высокая скорость циклоприсоединения в воде, по их мнению, обусловлена стабилизацией переходного состояния за счет образования водородных связей и уменьшением гидрофобной поверхности субстрата в процессе активации (так как в результате реакции происходит уменьшение молекулярного объема).

Интересные результаты о влиянии комплексообразования на внутримолекулярную циклизацию (*E*)-3-(*N*-фурурилкарбамоил)акриловой кислоты приведены в работе⁹⁹. Показано, что в присутствии *N,N'*-бис(2-метилпиридин-6-ил)терефталамида скорость циклизации уменьшается, а в присутствии *N,N'*-бис(2-метилпиридин-6-ил)изофталамида, наоборот, увеличивается. Это обусловлено способностью последнего стабилизировать переходное состояние за счет комплексообразования. Бисамид терефталевой кислоты аналогичным образом стабилизирует исходный *N*-фурурилфумарамид и тем самым затрудняет циклизацию.

2. Шестичленные циклы

а. Синтез 3-аза-11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов

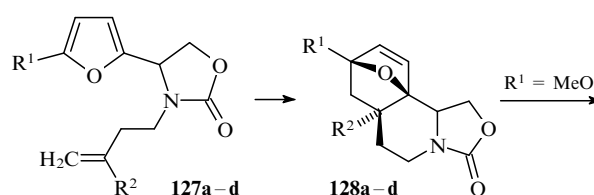
Образование шестичленных азотсодержащих колец с помощью внутримолекулярной реакции циклоприсоединения фурановых соединений требует более жестких условий (высокая температура, давление) по сравнению с аннелированием пятичленных циклов. В продуктах реакции также преобладают *экзо*-изомеры.

Изучение внутримолекулярного циклоприсоединения *N*-фуруриламидов **125** с β,γ -двойной связью в ацильном фрагменте показало,¹⁰⁰ что незамещенные по азоту ($R^1 = H$) производные в реакцию не вступают даже в жестких условиях, в то время как из *N*-замещенных фуруриламидов **125** образуются гидрированные эпоксиизохинолиноны **126**.

R ¹	R ²	Условия реакции	Выход, %
H	H	180°C	0
H	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	130°C	0
Bn	H	PhMe, 120°C, 72 ч	85
Bn	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	PhMe, > 250°C, 90 ч	14
DBAn	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	PhMe, 130°C, 90 ч	72

DBAn — 10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-ил.

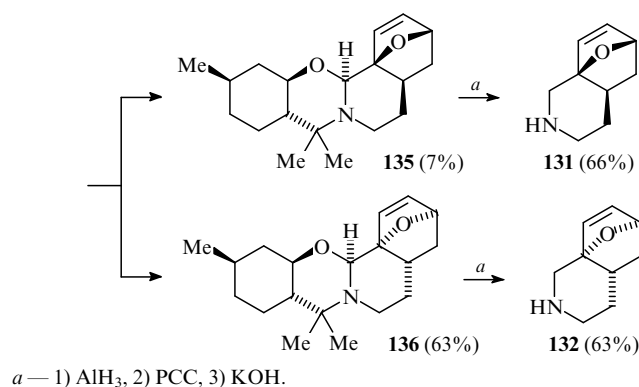
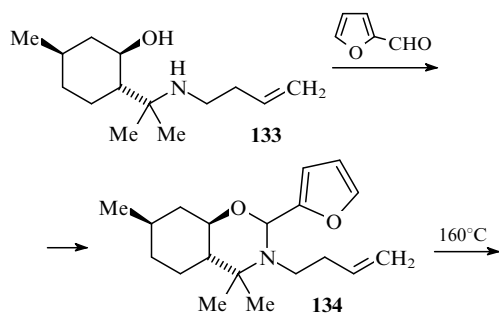
Описана внутримолекулярная циклизация фурилокс-азолидонов **127a–d**, содержащих неактивированный алкенильный фрагмент при атоме азота.⁷⁹ Строение продуктов циклоприсоединения зависит от заместителей в фурановой и алкенильной частях исходной молекулы. В случае фурилокс-азолидона **127a** ($R^1 = H$) реакция останавливается на стадии *экзо*-тетрацикла **128**. Если же в положении 5 фурана находится метоксигруппа (соединения **127b,d**), первоначально образующийся аддукт **128** элиминирует молекулу воды или метанола, превращаясь в смесь гидрированных изохинолинооксазолидонов **129** и/или **130**. Фенильный заместитель при двойной связи оксазолидонов ингибирует реакцию: соединение **127a** не дает продуктов циклоприсоединения, а из оксазолидона **127d** с небольшим выходом образуется гидроксипроизводное **130d**. Все реакции проводили в запаянной ампуле.



Соединение 127	R ¹	R ²	Условия реакции	Продукт (выход, %)
a	H	H	PhMe, 200°C, 130 ч H ₂ O, β-CD (1 экв.) ^a	128 (56) 128 (84)
b	OMe	H	PhH, 165°C, 120 ч	129 (40), 130 (55)
c	H	Ph	PhMe, > 250°C	—
d	OMe	Ph	PhMe, > 250°C, 90 ч	130 (13)

^a Использован следующий температурный режим: 55°C, 30 ч; 75°C, 60 ч; 90°C, 3 сут.

Синтезированы и выделены в индивидуальном виде энантиомеры 3-аза-11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-ена **131** и **132**.¹⁰¹ Исходный аминспирт **133** был синтезирован из оптически активного (–)-8-аминоментола. При его взаимодействии с фурфуролом образуется алкенилфуран **134**, который при нагревании до 160°C дает смесь продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения **135** и **136**.



a — 1) AlH₃, 2) PCC, 3) KOH.

Диастереомеры **135** и **136** разделены хроматографически и с помощью уже описанной выше последовательности реакций (см. раздел IV.1.a) превращены в целевые трициклы **131** и **132**.

Недавно появились публикации по синтезу^{102, 103} и изучению химических свойств^{104, 105} 4-спироаннелированных эпоксиоктагидроизохинолинов **137** (табл. 7).

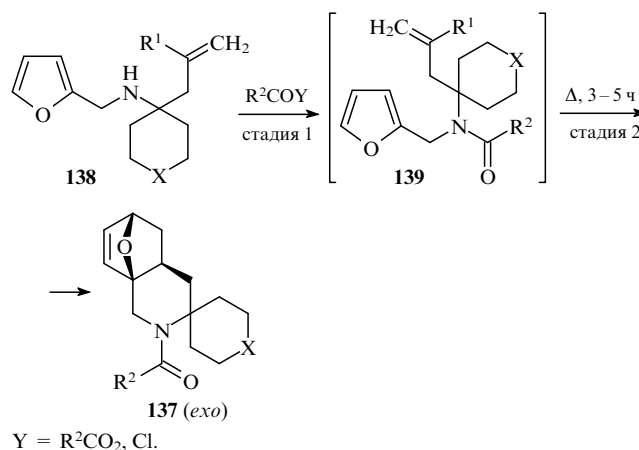


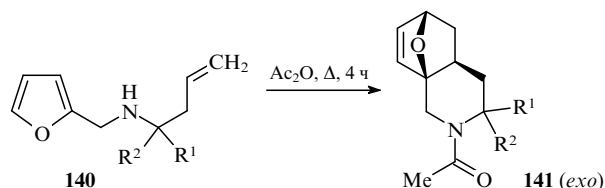
Таблица 7. Получение 4-спироаннелированных 3-аза-11-оксатрициклоундеценов **137**.

R ¹	R ²	X	Условия реакции			Выход, %	Ссылки
			Реагент (растворитель)	T, °C	t, ч		
H	Me	—	Ac ₂ O	140	4	48	102, 103
H	Me	CH ₂	Ac ₂ O	140	3	68-71	102, 103, 105
H	Me	(CH ₂) ₂	Ac ₂ O	140	3	66	102, 103
H	Me	CHBu ^t	Ac ₂ O	140	5	69	102, 103
H	Me	NMe	Ac ₂ O	140	3	50	102
H	Me	NEt	Ac ₂ O	140	3	48	102, 103
H	H	CH ₂	HCO ₂ H, Ac ₂ O (3 : 1)	101	5	22	102
H	Et	CH ₂	(EtCO) ₂ O	160	4	52	102
H	CH ₂ Cl	CH ₂	ClCH ₂ COCl, Et ₃ N (MeCN)	25	4	40	102
H	Ph	CH ₂	PhCOCl, Et ₃ N (PhMe)	110	3	61	102
H	CF ₃	CH ₂	(F ₃ CCO) ₂ O (o-ксилол)	140	5	40	102
H	H	(CH ₂) ₂	HCO ₂ H, Ac ₂ O (3 : 1)	101	5	23	102
H	Et	(CH ₂) ₂	(EtCO) ₂ O	160	4	56	102
H	CH ₂ Cl	(CH ₂) ₂	ClCH ₂ COCl, Et ₃ N (MeCN)	25	4	38	102
H	Ph	(CH ₂) ₂	PhCOCl, Et ₃ N (PhMe)	110	3	56	102
H	CF ₃	(CH ₂) ₂	(F ₃ CCO) ₂ O (o-ксилол)	140	5	40	102
Me	Me	CH ₂	Ac ₂ O	140	4	69 ^a	102
Me	Me	(CH ₂) ₂	Ac ₂ O	140	4	67 ^a	102

^a Дан выход соединений **139**.

Образование соединений **137** из гомоаллиламинов **138** ($R^1 = H$) протекает под действием ангидридов или хлорангидридов карбоновых кислот через промежуточные *N*-ацетилпроизводные **139**, которые ни в одном случае выделить не удалось. Наилучшие выходы (50–70%) аддуктов Дильса–Альдера были получены при проведении реакции в кипящем уксусном ангидриде. Показано,¹⁰² что размер спиросочлененного цикла и природа ацильного радикала R^2 не оказывают существенного влияния на ход процесса (см. табл. 7). Провести в тех же условиях циклизацию металлзамещенных аналогов **138** ($R^1 = Me$) не удалось, вероятно, по стерическим причинам. В этих случаях реакция останавливается на стадии образования *N*-ацетилпроизводных **139**.

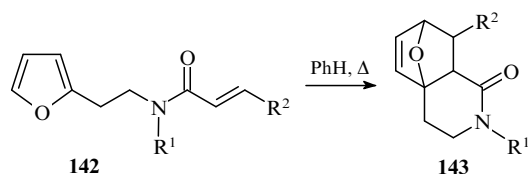
По аналогичной методике из моно- и дизамещенных фуруриламинов **140** были получены гидрированные эпоксиизохинолины **141** (выходы 34–42%).¹⁰²



$R^1 = Ph, 4-PhC_6H_4$; $R^2 = H, Me, Ph$.

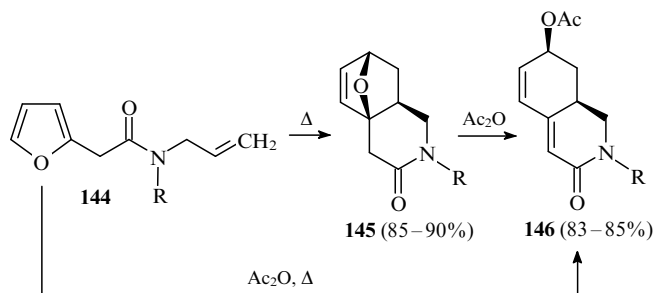
6. Синтез 4-аза-11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-ен-5-онов

Имеется всего несколько упоминаний о синтезе данных трициклических систем.^{106, 107} В одном из первых сообщений отмечались неудачные попытки циклизации *N*-незамещенного амида акриловой кислоты **142** ($R^1 = R^2 = H$). Однако после введения метильной группы к атому азота трициклический аддукт **143** образуется с количественным выходом. Метильная группа при двойной связи алкенильного заместителя сильно затрудняет реакцию: ожидаемый эпоксиоктагидроизохинолон **143** ($R^1 = R^2 = Me$) был выделен с небольшим выходом.



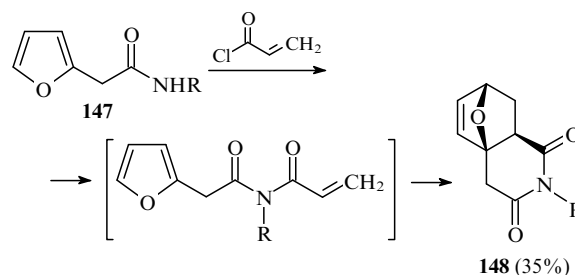
$R^1 = Me$; $R^2 = H$ (100%), Me (12%).

Для синтеза аналогов бербериновых алкалоидов была осуществлена¹⁰⁶ внутримолекулярная циклизация непредельных амидов фурилуксусных кислот **144**. Последние при нагревании в толуоле циклизуются с образованием эпоксиоктагидроизохинолонов **145**, которые под действием уксусного ангидрида раскрывают кислородный мостик, превращаясь в диен **146**. Эти же соединения можно получить в одну стадию, нагревая алкенилфураны **144** в избытке уксусного ангидрида.



$R = H, Me, 3,4-(MeO)_2C_6H_3(CH_2)_2$.

Ацилирование амида **147** акрилоилхлоридом в одну стадию дает трициклическое соединение **148**. Реакция [4+2]-циклоприсоединения в обоих приведенных выше случаях стереоселективна: соединения **145** и **148** являются *экзо*-аддуктами.

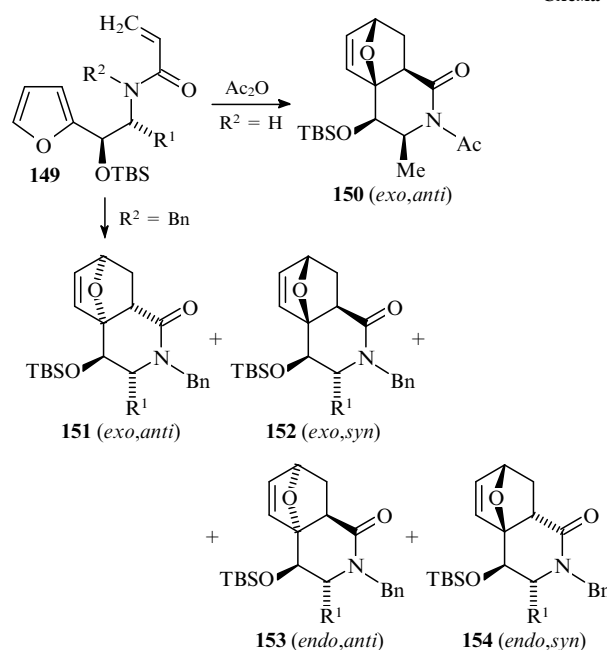


$R = 3,4-(MeO)_2C_6H_3(CH_2)_2$.

Термическое внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в амидах **149** протекает легко, продукты реакции образуются с высокими выходами.^{107, 108} В уксусном ангидриде из алкенилфурана **149** ($R^2 = H$) получен *N*-ацетилзамещенный гидрированный эпоксиизохинолон **150** (выход 47%) (схема 6).

Стереоселективность внутримолекулярного циклоприсоединения *N*-акрилоилфурилэтиламина **149** ($R^2 = Bn$) зависит от пространственного влияния заместителя R^1 . Из четырех возможных геометрических изомеров в случае небольших групп ($R^1 = H, Me, CN$) преобладает *экзо,анти*-аддукт **151**. С ростом объема заместителя ($R^1 = Et$) селективность циклоприсоединения уменьшается: появляются *экзо,син*- (**152**) и *эндо,анти*-аддукты **153**, а при $R^1 = Ph$ последний становится преобладающим. Интересно, что ни в одном случае не обнаружен *эндо,син*-изомер **154**. Выходы соединений определены после разделения изомеров с помощью колоночной хроматографии.

Схема 6



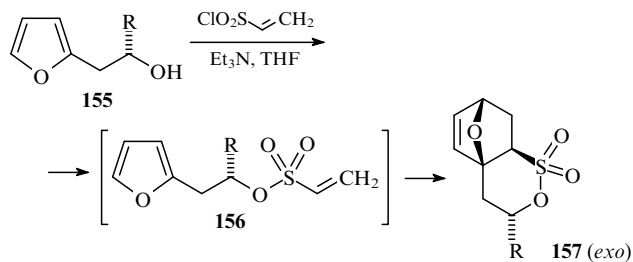
$R^1 = H, Bn$; TBS — *трет*-бутилдиметилсил.

R^1	Продукт (выход, %)
H	151 (90)
Me	151 (74)
Et	151 (42), 152 (22), 153 (20)
Ph	151 (8), 153 (42)
CN	151 (87)

в. Синтез 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов, содержащих гетероатомы

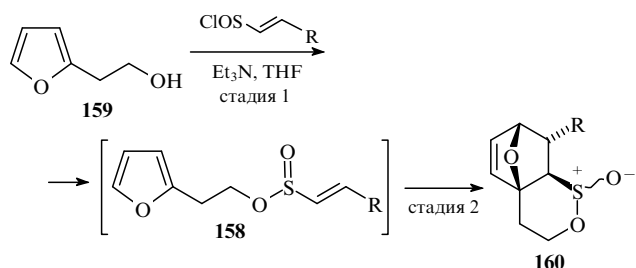
В этом разделе представлены данные по аннелированию к 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-енам дополнительного шестичленного цикла, который содержит различные гетероатомы (за исключением азотсодержащих систем, рассмотренных выше).

Этерификация спиртов **155** хлорангидридом этиленсульфоновой кислоты приводит к соответствующим эфирам **156**.¹⁰⁹ Однако уже в процессе выделения происходит внутримолекулярное циклоприсоединение, и с высокими выходами образуются экзо-аддукты Дильса – Альдера — сультоны **157**.



R	T, °C	t, ч	Выход, %
Me	25	3	90
Et	25	3	92
Pr ⁱ	0	1	87

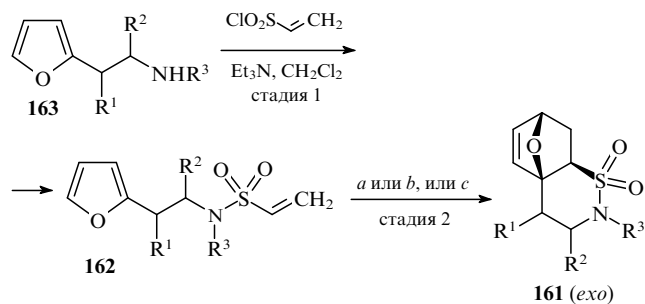
Описано⁹¹ аналогичное превращение сульфидов **158**, полученных из 2-(2-фурил)этанола **159** и непредельных сульфидилхлоридов. Наличие четырехвалентной серы затрудняет внутримолекулярное циклоприсоединение по сравнению с сульфонатами **156**: реакция идет либо при нагревании, либо при катализе кислотами Льюиса. экзо-Аддукты **160** чаще всего образуются в виде смеси двух изомеров (аналогично соединениям **123** и **124**, см. выше),



R	Условия 2-й стадии	Выход, %
H	PhMe, 68°C, 24 сут	54
	PhMe, Et ₂ AlCl (1.2 экв.), 62 °C, 7 ч	53
	CH ₂ Cl ₂ , Et ₂ AlCl (1.2 экв.), 25°C, 2 сут	37
	PhMe, ZnBr ₂ (1.2 экв.), 25°C, 5 сут	30
CO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂ , -30°C, 19 ч	42
	CH ₂ Cl ₂ , ZnBr ₂ (1.2 экв.), 25°C, 3.5 ч	63

отличающихся относительным положением связи S=O (или S⁺—O⁻) и эпиксидного мостика. Соотношение изомеров зависит от условий проведения реакции и катализатора.⁹¹

В работах^{89,90} представлен двухстадийный синтез сультонов **161**, включающий [4+2]-циклоприсоединение винилсульфонидов **162** (см. также разд. IV.1.д, получение соединения **120**). N-Бензилпроизводные винилсульфонидов **162**, синтезированные из замещенных 2-(2-фурил)этиламин **163**, уже при комнатной температуре циклизируются в экзо-δ-сультоны **161**.

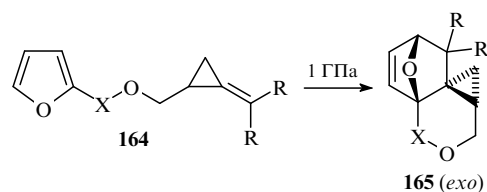


a — Et₃N, CH₂Cl₂, 0 → 25°C, 3 ч; b — PhMe, 110°C, 16 ч;
c — CH₂Cl₂, 25°C, 1.3 ГПа, 14 ч.

R ¹	R ²	R ³	Условия 2-й стадии	Выход, %	Ссылки
H	Me	Bn	a	78	89
H	Me	(S)-C*HMePh	b	85–87	90
			c	98	90
Me	H	Bn	a	92	89

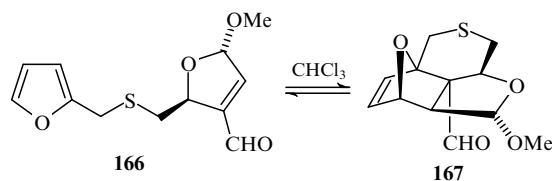
Исследована стереохимия внутримолекулярной реакции Дильса – Альдера диастереомерных амидов **162** (R² = Me), полученных на основе оптически активного (S)-(-)-α-метилбензиламина. Подробный диастереомерный состав образующихся трициклических сультонов **161** приведен в работе⁹⁰. Следует отметить, что циклизация N-α-бензилзамещенных алкилфуранов **162** требует более жестких условий, нежели их N-бензильных аналогов,⁸⁹ однако выходы аддуктов **161** во всех случаях высокие.

Серия новых оксабициклопептанов, содержащих в аннелированном шестичленном цикле атом кислорода либо атомы кислорода и кремния, получена в результате внутримолекулярного циклоприсоединения метиленициклопропилметилфуриловых эфиров **164** при повышенном давлении.⁸⁸ Как и в предыдущих случаях, селективно образуются экзо-3,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-ены **165** (конденсированное циклопропановое кольцо *транс*-ориентировано по отношению к эпиксидному мостику).

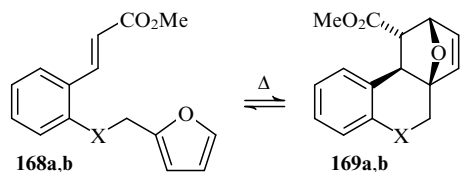


R–R	X	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход, %
2 H	CH ₂	MeCN–THF (1 : 1)	85	45	47
		MeCN–THF (1 : 1)	100	20	50
2 H	SiMe ₂	Et ₂ O	125	30	25
		MeCN–THF (1 : 1)	70	48	46
(CH ₂) ₂	CH ₂	MeCN–THF (1 : 1)	75	70	42
		MeCN–THF (1 : 1)	130	20	83

Изучено¹¹⁰ равновесие между сульфидом **166** и продуктом внутримолекулярного циклоприсоединения **167** в хлороформе при различных температурах. Установлено, что состояние равновесия достигается медленно, а содержание аддукта Дильса – Альдера **167** повышается при понижении температуры. Так, например, после выдерживания реакционной смеси при 25°C в течение 70 ч соотношение соединений **166** : **167** составило 72 : 28, а при 60°C (через 53 ч) оно изменилось до 56 : 44. Аддукт **167** образуется с диастереоселективностью > 99% и выделен с выходом 71% с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — гептан – Et₃N).

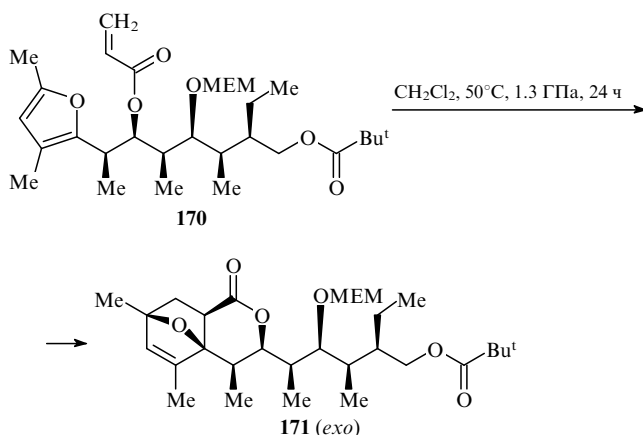


Аналогичная обратимая реакция внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения описана¹¹¹ для *орто*-замещенных эфиров коричной кислоты **168a,b**. При кипячении в толуоле (**168b**, 7 ч) или ксилоле (**168a**, 47 ч) эти соединения превращаются в конденсированные гетероциклы **169** с небольшими выходами.



X = O (**a**, 8%), NEt (**b**, 34%).

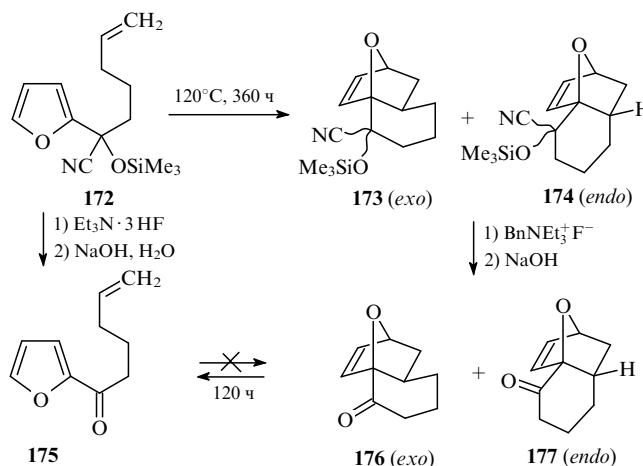
Циклизацию непредельного производного фурана **170** удается осуществить только при высоком давлении.¹¹² *экзо*-Аддукт **171**, который является индивидуальным стереоизомером, образуется с выходом 28%.



MEM = CH₂O(CH₂)₂OMe.

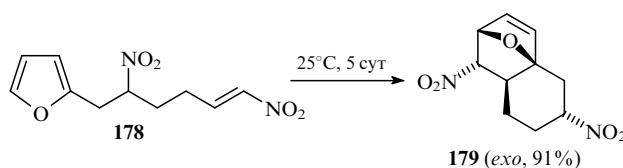
г. Синтез 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера непредельных производных фуранов, приводящая к 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енам, исследована значительно лучше (в основном благодаря работам исследовательских групп Кея и Де Клерка), чем рассмотренная выше циклизация их гетероциклических аналогов. Это связано с тем, что образующиеся гидрированные эпоксиафталины могут быть легко превращены в полизамещенные декалины, которые являются структурными фрагментами стероидов и терпенов. Эта реакция привлекательна в синтетическом плане, поскольку с высокой стереоселективностью (за крайне редкими исключениями) образуются *экзо*-аддукты Дильса–Альдера. Для успешного осуществления процесса внутримолекулярного циклоприсоединения, как правило, требуется наличие электроноакцепторных групп при двойной связи алкенильного заместителя. В литературе имеются лишь единичные примеры успешной циклизации алкенилфуранов, содержащих неактивированный непредельный фрагмент.^{113, 114} Так, цианотриметилсилилгексенильное производное **172** при нагревании до 120°C медленно циклизуется, образуя смесь изомеров **173** и **174**. Реакция характеризуется невысокой стереоселективностью: *экзо*- и *эндо*-аддукты образуются в соотношении 88 : 12 с общим выходом 77%.¹¹⁴



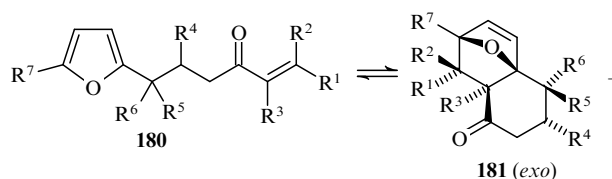
Попытки осуществить внутримолекулярное циклоприсоединение ацилфурана **175** — аналога фурана **172** — закончились неудачей. Продукты десилилирования изомеров **173** и **174** — эпоксиафталины **176**, **177** — при повышенной температуре в результате ретро-реакции Дильса–Альдера количественно превращаются в ацилфуран **175**.

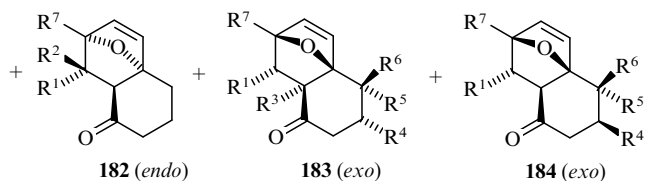
Стереоселективная циклизация 2-алкенилфурана **178**, в котором диенофильный фрагмент активирован нитрогруппой, протекает легко уже при 25°C с образованием трициклического *экзо*-аддукта **179**.¹¹⁵ По-видимому, переходное состояние, которое привело бы к *эндо*-изомеру, дестабилизировано 1,3-диаксиальным взаимодействием атома кислорода эпоксидного мостика и нитрогруппы.



В одной из первых работ¹¹⁶ по синтезу незамещенного 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-ена изучена термическая внутримолекулярная циклизация винил(γ-фурилпропил)-кетона **180** (все заместители — атомы водорода) в различных условиях. Установлено, что реакция является обратимой, а наилучший выход аддукта **181** (> 70%) достигается в CH₂Cl₂ при кипячении или при комнатной температуре в присутствии флоризила (Florisil® — силикаты магния), слабой кислоты Льюиса. Полностью сместить равновесие реакции в сторону аддукта **181** (R¹–R⁷ = H) удалось лишь при повышенном давлении.^{78, 117} С помощью спектроскопии ЯМР показано, что при комнатной температуре и давлении 1 ГПа после 10-минутной экспозиции кетон **180** (R¹–R⁷ = H) количественно циклизуется^{78, 117} с образованием смеси *экзо*- и *эндо*-эпоксиоктагидронафталинов **181** и **182** (соотношение 95 : 5).

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера замещенных винил(γ-фурилалкил)кетонов **180** приводит к четырем стереоизомерным продуктам циклоприсоединения — соединениям **181**–**184** (отметим, что в отсутствие заместителей *экзо*-структуры могут быть вырождены). Этот процесс исследован достаточно подробно; результаты работ, выполненных в основном Кеем с соавт., представлены в табл. 8.





Кроме экспериментальных работ^{118–124}, этой же группой исследователей выполнены теоретические^{127, 128} расчеты влияния заместителей $R^1–R^7$ и условий (применение кислот Льюиса в качестве катализатора и варьирование температуры) на внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера приводящую к 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енам.

На основании данных табл. 8 можно сделать следующие заключения. Кислоты Льюиса смещают равновесие внутримолекулярного циклоприсоединения в алкенилфуранах **180** в сторону аддуктов **181** и **182**. Были изучены ZnI_2 (см.^{121, 125}), $SnCl_4$, $BF_3 \cdot OEt_2$, $TiCl_4$,¹²¹ Et_2AlCl , $MeAlCl_2$,^{120–123} 2 М раствор $CaCl_2$,^{118, 119, 121} флоризил,^{120, 121, 123, 124} молекулярные сита $3\text{ \AA}$ ¹²⁵ и некоторые другие катализаторы в различных растворителях и при температурах от -78 до 80°C (см. табл. 8). Установлено, что применение гексана или толуола в качестве растворителя нежелательно для проведения реакции. Наилучшим растворителем для этого процесса оказался метилхлорид, а наиболее эффективными катализаторами — этил- и метилалюминийдихлориды ($RAICl_2$, $R = Me, Et$), а также флоризил. В присутствии хлорида титана или эфирата трехфтористого бора также наблюдалась высокая конверсия субстратов, но реакция даже при низких температурах сопровождалась осмолением.¹²¹ Если $MeAlCl_2$ показывает оптимальное каталитическое действие при температурах $-78 \div -65^\circ\text{C}$,¹²⁰ то применение флоризила в большинстве случаев дает хороший выход аддуктов Дильса–Альдера **183** и **184** при комнатной или чуть более высокой температуре ($25–40^\circ\text{C}$).

Интересно также отметить влияние количества взятого катализатора на ход циклизации. Например, при использовании 10% (мол.) $MeAlCl_2$ на 1 моль алкенилфурана **180** выход аддуктов Дильса–Альдера оказывается выше, чем в случае использования 110%-ного мольного избытка катализатора.¹²¹ В последнем случае в реакционной смеси уже через 5 мин устанавливается равновесие $183 \rightleftharpoons 180$ (соотношение продукт : субстрат $\sim 1 : 2$). При введении же 0.1 экв. $MeAlCl_2$ в реакционной среде через 5 мин обнаруживается второй стереоизомер **184** (14%), количество которого с течением времени падает до нуля.^{121–123} На основании данных спектроскопии ЯМР¹²⁷ и квантово-химических расчетов¹²⁸ было установлено, что кислота Льюиса влияет на положение равновесия циклоприсоединения. Необходимое количество катализатора зависит от относительной основности функциональных групп в исходных соединениях и продуктах циклизации, поскольку последние способны образовывать комплексы с кислотой Льюиса. Если основность функциональных групп в продукте меньше, чем в исходном алкенилфуране **180**, то образующийся комплекс эпоксиоктагидрофталин–кислота Льюиса легко диссоциирует, регенерируя катализатор. В этом случае для промотирования реакции требуются каталитические количества последнего. Если же основность функциональных групп в продукте выше по сравнению с исходным алкенилфураном **180**, то такой комплекс устойчив, и необходимо ввести в реакцию больше 1 экв. кислоты Льюиса.

Трудно сделать однозначные выводы о влиянии заместителей на ход циклизации алкенилфуранов **180**. Однако можно отметить, что введение метильных групп ($R^5 = R^6 = Me$) в

алкенильный фрагмент фурана **180** способствует протеканию реакции вследствие *gem*-диалкильного эффекта.

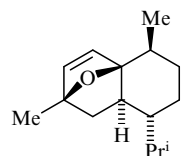
Показано,¹²⁴ что при циклоприсоединении в присутствии 10-кратного избытка (вес.) флоризила устанавливается равновесие между алкенилфураном **180** и *экзо*-аддуктами **181** и **183**, выход которых при повышении температуры и увеличении продолжительности реакции повышается.

Изучена^{118, 119} циклизация метилзамещенных алкенилфуранов **180** ($R^1(R^3, R^7) = Me$) в различных условиях (в том числе в водных средах и при повышенном давлении). Установлено, что наличие метильных групп как в фурановом кольце, так и при двойной связи исходных соединений препятствует образованию аддуктов Дильса–Альдера (см. табл. 8). Сдвинуть равновесие в сторону трициклов **181** удастся при повышении давления (1.25 ГПа) или при проведении реакции при комнатной температуре в воде с добавлением раствора хлорида кальция (2 М). Интересно, что в водном растворе β -циклодекстрина или при кипячении реагента в 2 М растворе $CaCl_2$ эпоксиафталин **181** не образуется.¹¹⁹

Циклизация алкенилфуранов **180** ($R^1(R^2) = Ac$), содержащих при двойной связи ацетильную группу, протекает при давлении 1.9 ГПа с образованием смеси *экзо*- и *эндо*-аддуктов **181** и **182**, которые при атмосферном давлении количественно превращаются в исходные соединения.^{78, 117}

Подробно исследована циклизация 1,4-дикетона **180** ($R^1 = Ac$, $R^6 = OMe$).¹²⁵ Установлено, что циклоприсоединение успешно протекает только в присутствии кислот Льюиса, из которых наиболее активным оказался ZnI_2 (выход аддукта **181** составлял 67%).

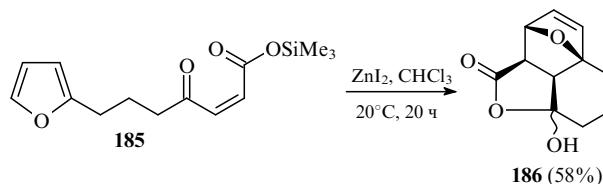
Следует отметить, что авторы с успехом применили полученные результаты в работах по полному синтезу 1,4-эпоксиадинана (ерохусадинана) — терпена, выделенного из бурых водорослей *Dilophus fasciola*.^{123, 124}



1,4-Эпоксиадинан

Изучены некоторые химические свойства 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов. Так, взаимодействие эпоксиоктагидрофталинов **181** и **183** (см.^{118, 121, 124, 125}) с нуклеофильными реагентами (в основном с литий- и магниорганическими производными) рассмотрено в публикации¹²⁹, а в работе¹³⁰ описана перегруппировка Вагнера–Меервейна соединений **181**.

В близком по строению к рассмотренным выше кетонам **180** эфире кетокислоты **185** в присутствии ZnI_2 происходит внутримолекулярное циклоприсоединение, которое сопровождается десилилированием. В результате этой реакции образуется тетрациклический лактон **186**.¹²⁵



В единственной работе¹³¹ изучено влияние заместителей в положении 3 фуранового кольца на ход внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера изопропенилфурилпропилкетонов **187**. Показано, что в присутствии дихлорида метилалюминия циклизация протекает стереоселективно с образованием *экзо*-аддуктов **188**. При $R = CH_2OAlk$ выход

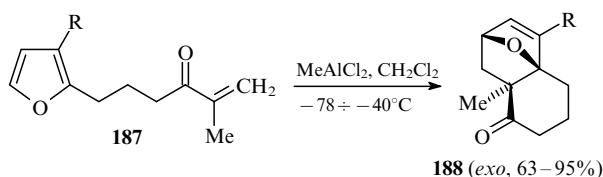
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Условия реакции	Состав реакционной смеси (продукт, выход (в %)) ^a	Ссылки
H	H	Me	H	H	H	Me	H ₂ O, 25°C, 4 сут CaCl ₂ (2 М), 25°C, 4–6 сут CH ₂ Cl ₂ , 1.25 ГПа, 20°C, 1 сут	181 : 180 = 1 : 1 (71) ^b 181 : 180 = 2 : 1 (69–78) ^b 181 (50)	119 118, 119 118
H	H	Me	H	H	Me	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 4 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 13 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 5 мин MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч	183 : 181 : 180 = 27 : 1 : 73 (183 , 22) 183 : 181 : 180 = 35 : 1 : 65 (183 , 28) 183 : 181 : 180 = 47 : 4 : 48 (183 , 38) 183 : 181 : 180 = 88 : 3 : 9 (183 , 81) 181 : 180 = 81 : 19 (181 , 80) 181 (98)	123 123 123 123 120–122 122
H	H	Me	H	H	H	Me	MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	181 (99)	121
H	Ac	H	H	H	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 1.9 ГПа, 20°C, 24 ч	181 : 182 = 34 : 30	78, 117
Me	H	H	H	H	H	Me	CaCl ₂ (2 М), 25°C, 4–6 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25 или –78°C, 6 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч CH ₂ Cl ₂ , 1.25 ГПа, 20°C, 1 сут	181 : 180 = 1 : 2 (61) ^b См. ^d 181 : 180 = 18 : 82 (181 , 18) 181 : 180 = 76 : 24 (181 , 73) 181 : 180 = 76 : 24 (181 , 74) 181 (43)	118, 119 118, 120, 121 120–122 122 121 118
Ac	H	H	H	H	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 1.9 ГПа, 20°C, 1 сут	181 : 182 = 95 : 5	78, 117
Ac	H	H	H	H	OMe	H	CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 1 сут Et ₂ O, SiO ₂ , 20°C, 0.5 ч 3 Å сита, PhMe, 110°C, 1 сут 3 Å сита, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 6 ч 3 Å сита, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 1 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 2 сут ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 2 сут	См. ^d 181 (15) См. ^d 181 (27) 181 (40) 181 (44) 181 (67)	125 125 125 125 125 125
Me	H	H	Me	H	H	H	MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 5 ч	181 : 184 = 8.6 : 1 (92)	126
Me	H	Me	H	H	H	H	MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	См. ^d 181 : 180 = 5 : 95 (181 , 4)	121 121
H	H	H	H	Me	Me	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 12 ч Florisil, CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 12 ч	181 (96) 181 (96)	120 121
H	H	Me	Me	H	H	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 5 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 9 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 19 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 1 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 2 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 5 мин	183 : 180 = 38 : 62 183 : 180 = 48 : 52 183 : 180 = 50 : 50 183 : 180 = 45 : 55 183 : 180 = 44 : 56 (183 , 37) 183 : 180 = 89 : 11 (183 , 88)	123, 124 123, 124 123, 124 123, 124 123, 124 124
H	H	Me	H	Me	Me	H	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 1 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	181 : 180 = 17 : 83 (181 , 6) 181 : 180 = 17 : 83 (181 , 16) 181 : 180 = 32 : 68 (181 , 31) 181 : 180 = 6 : 4 (181 , 58) 181 : 180 = 60 : 40 (181 , 60)	120 121 120–122 122 121
Me	H	H	H	Me	Me	H	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 192 ч или –78°C, 8 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65 или –78°C, 2 ч	181 : 180 = 13 : 87 (181 , 12) 181 : 180 = 27 : 73 (181 , 22) 181 : 180 = 73 : 27 (181 , 70)	120, 121 120–122 121, 122
Me	H	H	H	Me	H	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 4 сут Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 13 сут MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 5 мин MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч	183 : 180 = 69 : 3 183 : 181 : 180 = 11 : 1 : 89 (183 , 9) 183 : 181 : 180 = 19 : 8 : 73 (183 , 15) 183 :	

Таблица 8 (окончание).

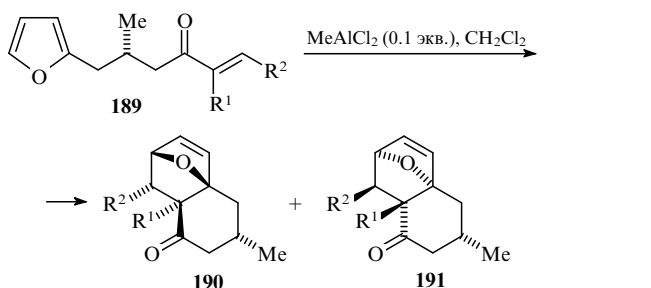
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Условия реакции	Состав реакционной смеси (продукт, выход (в %)) ^a	Ссылки
Me	H	H	Me	H	H	Me	MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 1 ч	183 : 184 : 180 = 58:13:29	122
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч	183 : 184 : 180 = 87:2:11 (183 , 83)	122, 123
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 4 ч	183 : 184 : 180 = 77:6:17	122
H	H	Me	H	Me	Me	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 10 сут или –78°C, 10 сут	181 : 180 = 23:77 (181 , 19)	120, 121
H	H	Me	H	Me	Me	Me	MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч	181 : 180 = 23:78 (181 , 22)	120
							MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч	181 : 180 = 22:78 (181 , 18–22)	121, 122
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65 ÷ –78°C, 2 ч	181 : 180 = 77:23 (181 , 75)	121, 122
Me	H	H	H	Me	Me	Me	Florisil, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 14 сут или –78°C, 14 сут	181 : 180 = 15:85 (181 , 13)	121, 122
							MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 8 ч	183 : 184 : 180 = 18:6:78 (181 , 15–18)	120, 122
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	181 : 180 = 31:69 (181 , 30)	121
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –65°C, 2 ч	183 : 184 : 180 = 79:4:17 (181 , 81)	122
Me	H	Me	H	Me	Me	H	MeAlCl ₂ (1.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	См. ^d	121
							MeAlCl ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , –78°C, 2 ч	См. ^d	121

^a Приведены выходы препаративно выделенных продуктов; составы реакционных смесей определялись при помощи ЯМР ¹H; ^b указан выход аддукта **181** в расчете на вступивший в реакцию алкенилфуран **180**; ^c fluorosil — фторалкилсиликон; ^d реакция не идет.

продуктов **188** почти количественный, а при введении в фуран сложноэфирной группировки (CO₂Prⁱ) реакция не доходит до конца, и из реакционной смеси трициклический кетон **188** удается выделить с умеренным выходом.



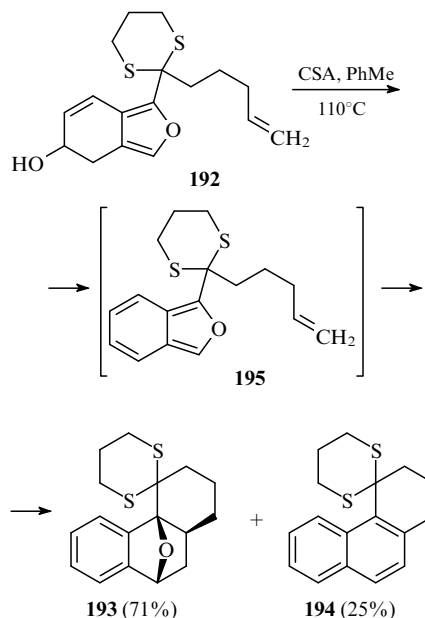
Каталитическая циклизация оптически активного алкенилфурана **189** приводит к образованию смеси диастереомерных метилзамещенных 11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундецен-9-енов **190** и **191** (схема 7).¹³²



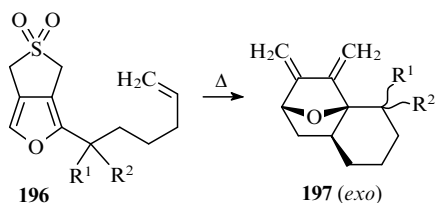
R ¹	R ²	T, °C	t, ч	Соотношение 189 : 190 : 191	Продукт (выход, %)
H	H	–78	—	10:61:15	189 (10), 190 + 191 (76)
Me	H	–78	2	0:74:26	—
		–78	5.5	0:100:0	190 (96)
H	Me	–78	2	10:55:35	—
		–78	5.5	9:81:10	190 + 191 (92)
		–60	0.1	34:47:19	—
		–60	0.5	6:83:11	—
		–60	2	4:92:4	—

Ряд публикаций посвящен изучению внутримолекулярной циклизации фуранов, аннелированных по связи с частично гидрированными бензольным или тиюфеновым кольцами.^{80, 85, 133}

При кипячении в толуоле в присутствии каталитических количеств камфорсульфокислоты дигидроизобензофуран **192** превращается в смесь спиранов **193** и **194**.⁸⁰ Первоначально в результате дегидратации образуется нестабильный изобензофуран **195**, который претерпевает быструю внутримолекулярную циклизацию в спироаннелированный октагидроэпоксифенантрен **193**. Последний в условиях реакции частично ароматизуется в тетрагидрофенантрен **194**.

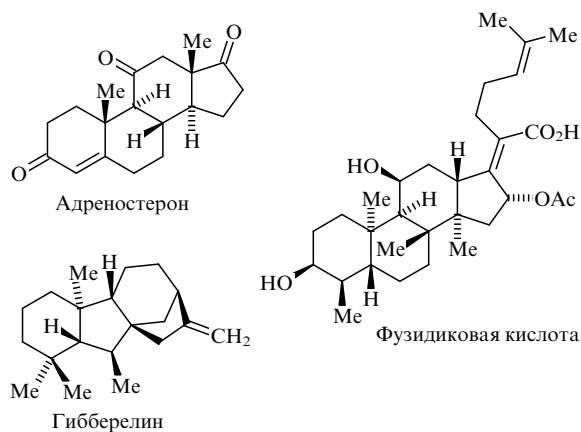


Тиофураны **196** при кипячении в ксилоле или бензоле превращаются в *экзо*-аддукты **197**.⁸⁵

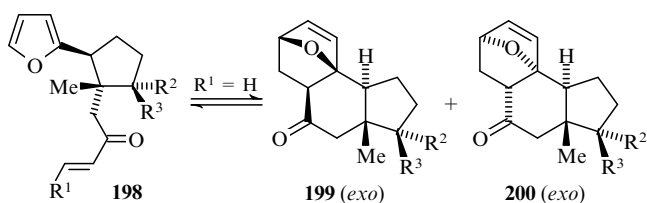


R ¹ –R ²	Условия реакции	Выход, %
O	Ксилол, 140°C, 48 ч	0
S(CH ₂) ₂ S	Ксилол, 140°C, 2 ч	70
O(CH ₂) ₃ O	Ксилол, 140°C, 2 ч	74
CN, OSiMe ₃	PhH, 80°C, 24 ч	59

Стереонаправленность циклоприсоединения в фурилзамещенных циклопентанах исследованы Де Клерком с соавт.^{134–139} Эта реакция является ключевой стадией в полном синтезе ряда тетрациклических природных соединений: 11-кетостероидов (в том числе адреностерона) и дитерпеноидов. В качестве примеров последних можно привести природный антибиотик — фузидиковую кислоту — (ent-fusidic acid) и замещенные гибберелины (ent-gibbereline), обладающие свойствами фитогормонов и использующиеся как регуляторы роста растений.



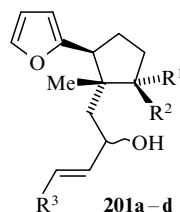
В работах^{134,135} изучена внутримолекулярная циклизация водорастворимых гидроксикетонов **198** в диастереомерные *экзо*-аддукты **199** и **200**. Для соединения **198** (R¹ = R² = H, R³ = OH) реакция происходит стереоселективно — образуется только *экзо*-аддукт **200**. Наилучшим растворителем для этой реакции оказалась вода. По данным спектроскопии ЯМР соединение **200** (R² = H, R³ = OH) образуется в воде за 10 мин, в то время как в хлороформе или дихлорметане равновесие смещено в сторону исходного фурилсодержащего циклопентана **198**.¹³⁴



R ²	R ³	Условия реакции	Соотношение 198 : 199 : 200	Продукт (выход, %)	Ссылки
H	OH	CDCl ₃ , 25°C, 3 сут	0 : 0 : 100	200 (< 10)	134
		(CD ₃) ₂ SO, 25°C, 3 сут	0 : 0 : 100	200 (50)	134
		D ₂ O, 25°C, 10 мин	0 : 0 : 100	200 (> 95)	134
O(CH ₂) ₂ O		CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 7 сут	25 : 20 : 55	—	135
		PhH, 80°C, 1 сут	13 : 80 : 5	—	135

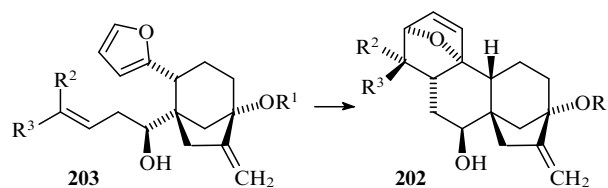
В случае диоксоланового производного **198** (R¹ = H, R²–R³ = O(CH₂)₂O) соотношение субстрата и продуктов циклизации **199** и **200** в реакционной смеси зависит от условий проведения процесса.¹³⁵ Метильная группа при двойной связи винильного фрагмента (R¹ = Me) полностью ингибирует [4 + 2]-циклоприсоединение.¹³⁴

Следует отметить, что соединения **201a–d** — предшественники непредельных кетонов **198** — не удалось ввести в реакцию циклоприсоединения.



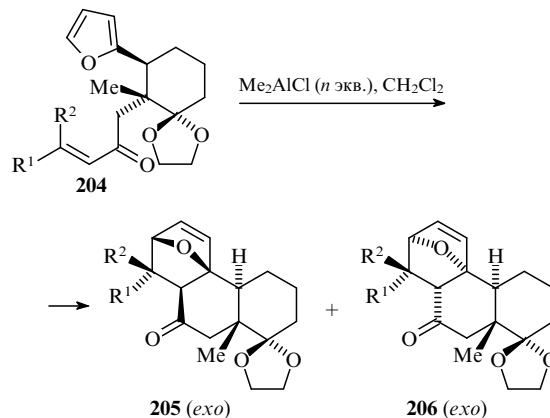
R³ = H: R¹ = H, R² = OH (a), OTBS (b);
R¹–R² = O (c); R¹ = H, R² = OTBS, R³ = Ac (d).

Эпоксипроизводные дитерпенов гиббереллинового ряда **202** с высоким выходом получены из фурилзамещенных бицикло[3.2.1]октанов **203**.^{136–138} В кипящем бензоле или при нагревании в водном растворе в присутствии β-циклодекстрина реакция протекает стереоспецифично как *экзо*-циклоприсоединение.



R ¹	R ²	R ³	Условия реакции	Выход, %	Ссылки
H	H	CO ₂ Me	PhH, 80°C, 96 ч	75	136
H	CO ₂ Me	H	PhH, 80°C, 40)	95	136
H	CO ₂ Me	H	H ₂ O, β-CD, 50°C, 12 ч	92	136
H	CO ₂ Me	H	H ₂ O, β-CD, 90°C, 90 ч	72	137
TBS	CO ₂ Me	H	H ₂ O, β-CD, 55°C, 90 ч	80	137, 138

В заключение раздела приведем пример синтеза гидрированных эпосифенантронов, предшественников гомо-кетостероидов, путем каталитического циклоприсоединения кетонов **204**.¹³⁹ Наилучшим катализатором оказался хлорид диметилалюминия. Соотношение и выход продуктов *экзо*-присоединения **205** и **206** зависят от количества катализатора и температуры проведения реакции.



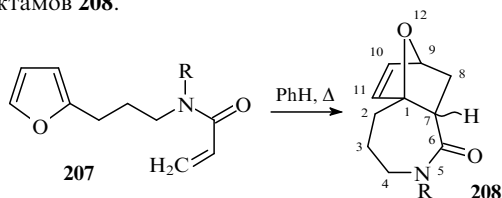
R ¹	R ²	n	T, °C	t, ч	Продукт (выход, %)
H		1.1	–35	24	205 (23)
		2	–78	2	206 (53)
	H	0.1	–25	2	206 (86)
		0.1	25	24	206 (29) + 205 (54)

3. Семичленные циклы

Примеров аннелирования семичленных циклов **4** при внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в ряду 2-алкенилфуранов известно немного. По-видимому, это связано с ростом влияния энтропийных факторов при замыкании семичленных циклов по сравнению с пяти- и шестичленными аналогами. Зачастую для осуществления превращения требуется повышенное давление, а образующиеся полициклы **4** не всегда стабильны в нормальных условиях (см. также раздел II, синтез соединения **6**). Кроме того, в этом случае стереоселективность реакции внутримолекулярного циклоприсоединения невысока — обычно образуются смеси *экзо*- и *эндо*-аддуктов. До 2003 г. в литературе отсутствуют успешные примеры аннелирования восьмичленных циклов к 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ену при помощи внутримолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения.

а. Синтез 5-аза-12-оксатрицикло[7.2.1.0^{1,7}]додец-10-ен-6-онов

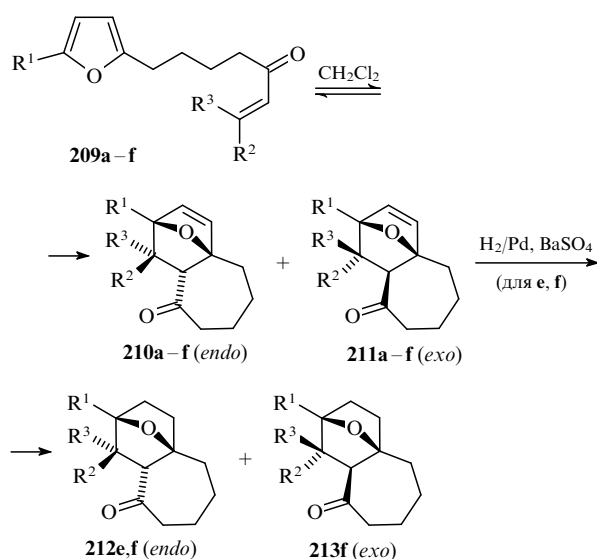
Данная гетероциклическая система, сведения о которой содержатся всего в одной ранней публикации¹⁴⁰, получена циклизацией *N*-γ-фурилпропилакриламидов **207** в кипящем бензоле. Если двойная связь в алкенильном фрагменте молекулы **207** (например, для производных кротиламидов) не терминальная, то в этих условиях реакция не происходит. Авторы не приводят никаких спектральных доказательств строения и стереохимии синтезированных трициклических лактамов **208**.



б. Синтез 12-оксатрицикло[7.2.1.0^{1,7}]додец-10-ен-6-онов

Первый синтез трициклических 12-оксатрицикло[7.2.1.0^{1,7}]додец-10-ен-6-онов внутримолекулярной циклизацией δ-фурилбутилвинилкетонс **209a–f** осуществлен¹⁴¹ в 1985 г. Были выделены и охарактеризованы изомерные *эндо*- (**210**) и *экзо*-аддукты (**211**) циклоприсоединения (см. соединения **209a–f** в табл. 9). Оба изомера оказались неустойчивы и при атмосферном давлении быстро превращались в исходные кетоны **209**. Время полураспада более стабильного *эндо*-аддукта **210a** (R¹–R³ = H) составило 1100 мин, а *экзо*-изомера **211a** — 90 мин.

Двойная связь в аддуктах **210e,f** и **211e,f** (без их выделения из реакционной смеси) была восстановлена водородом в условиях каталитического гидрирования. Интересно, что в работе⁷⁸ эти соединения не были зафиксированы (см. табл. 9). Гидрированные производные **212** и **213** вполне устойчивы, они были использованы для получения терпеноидов группы дафнана.^{78, 117}



Помимо высокого давления, для повышения эффективности процесса циклоприсоединения алкенилфуранов **209** можно использовать дихлорид метилалюминия в качестве катализатора.^{121, 122} При низкой температуре в присутствии

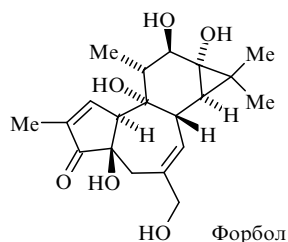
Таблица 9. Циклизация замещенных 7-(2-фурил)гепт-1-ен-3-онов.

Субстрат	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции ^a	Состав реакционной смеси ^b (продукт, выход (в %))	Ссылки
209a	H	H	H	1.2 ГПа, 20°C, 24 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), –65°C, 2 ч MeAlCl ₂ (0.1 экв.), –78°C, 2 ч	210a : 211a = 1 : 1 210a : 211a : 209a = 81 : 11 : 8 (210 + 211 , 91) 210a : 211a : 209a = 84 : 8 : 8	78 121, 122 121
209b	H	H	Ac	1.9 ГПа, 20°C, 24 ч	См. ^c	78
209c	H	Ac	H	1.9 ГПа, 20°C, 24 ч	210c : 211c : 209c = 2 : 3 : 5	78
209d	Me	H	H	1.2 ГПа, 20°C, 24 ч 1.4 ГПа, 20°C	210d : 211d : 209d = 5 : 4 : 1 (210d + 211d)	78 141
209e	Me	H	Ac	1.9 ГПа, 20°C, 24 ч 1.9 ГПа, 20°C, 24 ч (см. ^d)	См. ^c (212e , 35)	78 117
209f	Me	Ac	H	1.9 ГПа, 20°C, 24 ч 1.9 ГПа, 20°C, 24 ч (см. ^d)	См. ^c (212f , 25) + (213f , 5)	78 117
214a	H	H	H	SiO ₂ , 25°C, 16 ч (см. ^e) SiO ₂ , –12°C, 7 сут (см. ^e)	216a : 215a : 214a = 1 : 2 : 1 215a : 216a = 1 : 2	142 142
214b	H	H	CO ₂ Et	1.9 ГПа, 20°C, 5 мин (см. ^d)	(217b , 11) + (218b , 48)	143
214c	H	CO ₂ Et	H	1.9 ГПа, 20°C, 5 мин (см. ^d)	(217c , 38) + (218c , 18)	143
214d	SCH ₂ Me	CO ₂ Et	H	1.9 ГПа, 20°C, 13 ч	(215d , 68)	144

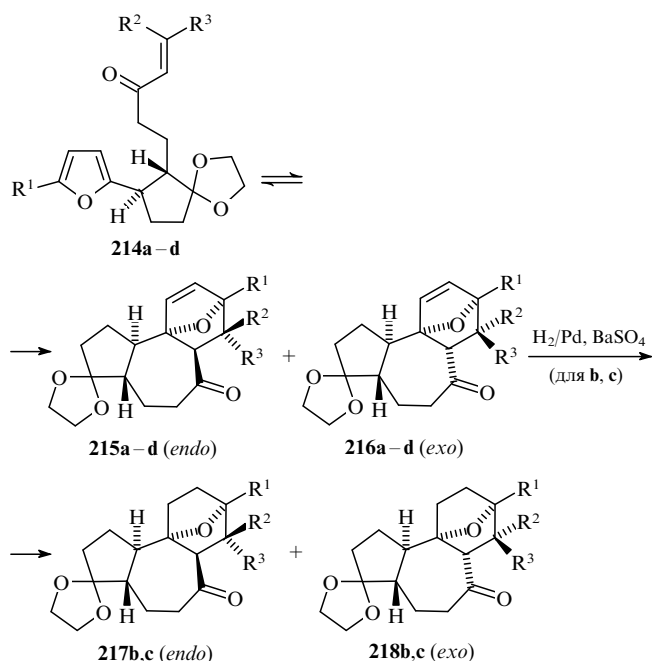
^a Растворитель — CH₂Cl₂; ^b составы реакционных смесей определялись при помощи спектроскопии ЯМР ¹H; ^c реакция не идет; ^d осуществлено гидрирование *in situ*; ^e в качестве растворителя использовали CHCl₃.

0.1 экв. MeAlCl_2 конверсия незамещенного соединения **209a** составляет $>90\%$. Соотношение *эндо*- и *экзо*-аддуктов этого превращения различно, но чаще всего преобладает *эндо*-изомер.

Серия интересных работ по аннелированию семичленных циклов с помощью [4+2]-циклоприсоединения выполнена Харвудом с соавт.^{142–144} Разрабатывая новый подход к синтезу дитерпенов форболового ряда (ирритантов, выделенных из различных видов африканского молочая: *Euphorbia coerulescens*, *E. coperi*, *E. franckian*, *E. resinifera*), эти авторы исследовали внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера кеталей **214** (см. табл. 9).

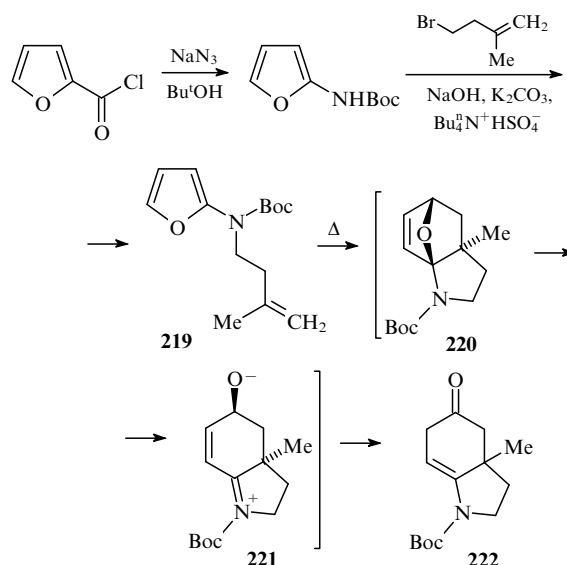


Как и для рассмотренного выше превращения алкенилфурана **209**, в ряде случаев (для производных **214b,c**) образующиеся аддукты циклоприсоединения **215** и **216** в индивидуальном виде не выделялись, а в виде равновесной смеси с исходным соединением подвергались каталитическому гидрированию до производных **217**, **218**.



V. Внутримолекулярная циклизация N-алкенил-2-аминофуранов

За последние 8 лет открыто несколько новых типов реакций внутримолекулярного циклоприсоединения замещенных фуранов. Как известно, N-незамещенные 2-фуриламины нестабильны в обычных условиях, по этой причине реакции их производных практически не изучены. В 1997 г. коллектив химиков под руководством Падвы разработал простой препаративный метод синтеза неперелых 2-фурилкарбаматов **219**,^{145, 146} которые оказались исключительно активными диенами.



Boc — *трет*-бутилоксикарбонил.

В отличие от всех рассмотренных выше реакций циклизации, при внутримолекулярном циклоприсоединении N-замещенных 2-фурилкарбаматов **219** крайне редко удается выделить аннелированный оксабициклопентен **220**. Последний претерпевает спонтанное расщепление эпиксидного мостика, а образующийся амбидентный ион **221** может стабилизироваться различными путями, например превращаясь в гексагидроиндолон **222**.

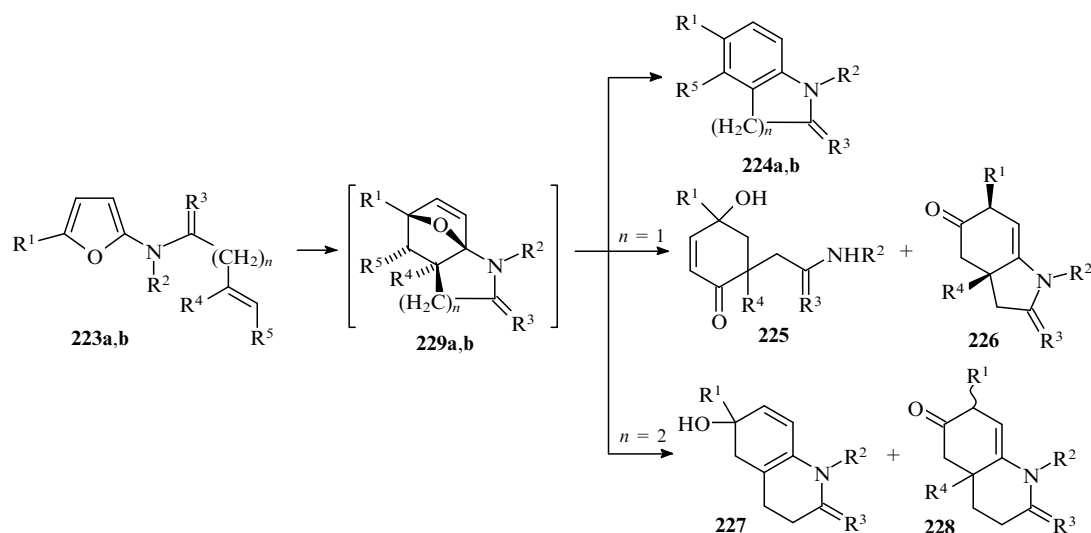
В большинстве случаев внутримолекулярное циклоприсоединение в N-алкенил-2-фуриламидах и -карбаматах **223a,b**, отличающихся длиной алкенильной цепочки, протекает при нагревании до 110–160°C в бензоле или толуоле, иногда процесс проводят в запаянной ампуле. В присутствии 4–5 М эфирного раствора перхлората лития удается понизить температуру синтеза или ввести в реакцию стерически затрудненные алкенилфураны.¹⁴⁷ Механизм и другие примеры каталитического действия эфирного раствора LiClO_4 рассмотрены в обзоре¹⁴⁸.

В зависимости от заместителей R^1 – R^5 в исходных фуранах **223a,b** возможно образование восьми различных продуктов **224–229**,^{147, 149–158} шесть из которых — результат расщепления эпиксидного мостика в первоначальных аддуктах **229a,b** (схема 8). Интересно, что промежуточный эпиксиндол **229a** удалось выделить лишь в одном случае.¹⁵¹ Внутримолекулярное циклоприсоединение всегда протекает через *экзо*-переходное состояние. В табл. 10 приведены условия протекания реакции и указаны выходы продуктов.

На основании данных табл. 10 можно сделать некоторые обобщения. Аннелирование к оксабициклопентену пятичленных циклов происходит легче, чем шестичленных колец. В последнем случае часто образуются смеси продуктов. Природа заместителя в положении 5 фуранового кольца не оказывает влияния ни на условия протекания синтеза, ни на выход аддуктов циклизации (в реакцию вступают как фураны с электроакцепторными — CO_2Alk , так и с донорными — SMe -группами). Объемные заместители при амидном атоме азота (R^2) и радикалы при двойной связи (R^4 и R^5) диенофильного фрагмента не ингибируют реакцию.

В случае, когда $\text{R}^4 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (или $3,4\text{-(OCH}_2\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$), образуются структуры **226**, близкие предшественники алкалоидов мезембрина (*mesembrine*) и кринина (*crinine*) соответственно. Первые были выделены из южноафриканских растений семейства Mesembryanthemaceae рода *Sceletium*, а вторые содержатся в луковичах и семенах африканской лилии — *Crinum bulbispermum* (семейство Amaryllid-

Схема 8



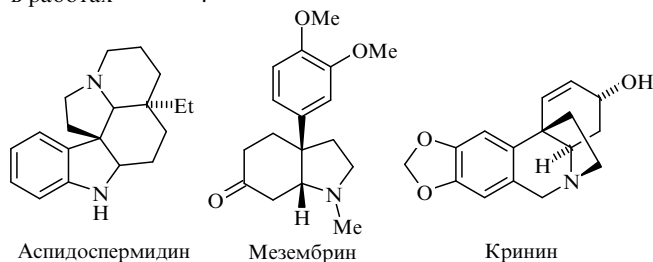
$n = 1$ (**a**), 2 (**b**).

Таблица 10. Циклизация ацилированных (*N*-алкенил)аминофуранов **223a,b**.

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Продукт	Выход, %	Условия реакции	Ссылки
223a	H	CO ₂ Me	2 H	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	H	226	85	PhMe, 180°C, 15 ч	153
	H	CO ₂ Et	2 H	Me	H	226	90	PhH, 165°C, 14 ч	150
	H	CO ₂ Et	2 H	CO ₂ Me	H	226	80	PhH, 80°C, 6 ч	150
	H	CO ₂ Et	2 H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	226	78	PhMe, 155°C, 20 ч	153
	OH ^a	CO ₂ Et	2 H	Br	H	224a	80	PhH, 160°C, 7 ч	152
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	H	H	224a	16	PhH, 165°C, 16 ч	149, 152
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	Me	H	226	71	PhH, 165°C, 14 ч	149, 152
	OH ^a	CO ₂ Bu ^t	2 H	Br	H	224a	5	Термолиз	152
	OH ^a	CO ₂ Bu ^t	2 H	SPh	H	224a	87	PhH, 160°C, 6 ч	152
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	CO ₂ Me	H	226	87	PhH, 80°C, 6 ч	149, 150
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	OBO ^b	H	226	70	PhH, 165°C, 14 ч	150
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	226	77	PhH, 165°C	149
	Me	CF ₃ CO	2 H	H	H	224a	—	PhMe, 130°C, 4 ч	151
	Me	CO ₂ Bu ^t	2 H	H	H	224a	77	PhH, 160°C, 15 ч	152
	Me	SO ₂ CF ₃	2 H	H	H	224a	96	PhMe, 130°C, 4 ч	151
	Me	SO ₂ CF ₃	2 H	Me	H	229	85	PhMe, 130°C, 4 ч	151
	CO ₂ Me	CO ₂ Et	2 H	H	H	224a	66	4 M LiClO ₄ , ^c 100°C, 26 ч	147
	CO ₂ Me	PhCO	2 H	H	H	224a ^d	25	PhMe, 190°C, 19 ч	147
	CO ₂ Me	2-Br-3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₂ CO	2 H	H	H	224a	79	4 M LiClO ₄ , ^c 100°C, 36 ч	147
	CO ₂ Me	2-Br-3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₂ CO	2 H	H	H	224a	80	5 M LiClO ₄ , ^c 100°C, 36 ч	147
	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Bu ^t	2 H	H	H	224a	57	PhH, 165°C, 15 ч	152
	CO ₂ Me	PhCO	2 H	H	Me	224a	73	CSA, 4 M LiClO ₄ , ^c 100°C, 48 ч	147
	CO ₂ Me	PhCO	2 H	H	MeO ₂ C	224a	70	4 M LiClO ₄ , ^c 100°C, 24 ч или PhMe, 160°C, 24 ч	147
	CO ₂ Me	PhCO	2 H	Me	H	225	68	4 M LiClO ₄ , ^c 95°C, 24 ч	147
	MeS	Me	O	H	H	226	72	PhMe, 110°C, 2 ч	158
	MeS	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	O	H	H	226	63	PhMe, 110°C, 3 ч	157
	MeS	Me	O	Me	H	226	42	PhMe, 110°C, 3 ч	158
	MeS	Me	O	Ph	H	226	61	PhH, 80°C, 8 ч	157
	MeS	Me	O	CO ₂ Me	H	226	68	MeCN, 25°C, < 1 ч	158
223b	H	CO ₂ Et	2 H	Me	H	228	68	PhH, 200°C, 36 ч	150
	H	CO ₂ Bu ^t	2 H	H	H	224b + 227	28 + 33	PhH, 165°C, 18 ч	149, 152
	CO ₂ Me	PhCO	2 H	H	H	224b + 227	33 61	PhMe, 190°C, 20 ч	147
	H	H	O	H	Me	224b	89	PhH, 200°C, 36 ч	152
	H	4-(MeO)C ₆ H ₄ CH ₂	O	H	Me	224b	80	PhH, 160°C, 24 ч	152
	CO ₂ Me	H	O	H	H	224b	66	PhMe, 200°C, 24 ч	147
	CO ₂ Me	Me	O	H	H	224b + 227	13 + 77	PhMe, 160°C, 24 ч	147
	MeS	Me	O	H	H	228	0	PhMe, 200°C, > 2 ч	158

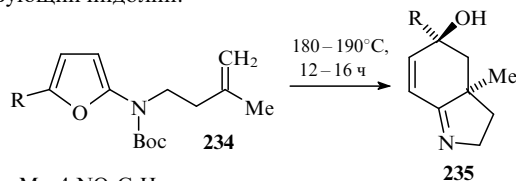
^aПриведен заместитель R¹ для продуктов реакции, в исходном фуране R¹ = H; ^bOBO — 2,6,7-триоксабицикло[2.2.2]октан; ^cуказана концентрация LiClO₄ в диэтиловом эфире; ^dполучено также 52% метил-1-бензоил-5-гидроксиди-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-индол-5-карбоксилата.

асеае). Полный синтез этих и других близких по структуре алкалоидов с помощью реакции внутримолекулярного циклоприсоединения в *N*-алкениламинофуранах **223** описан в работах^{19, 153, 154}.

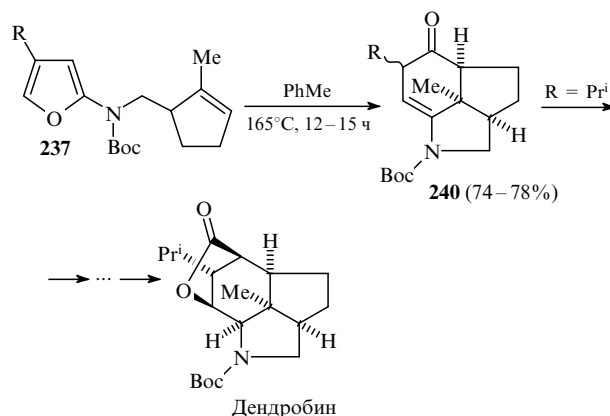
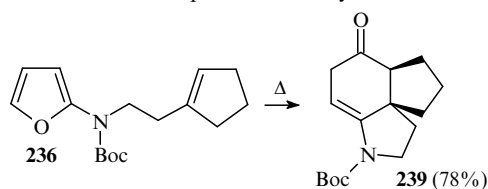


Реакция Дильса–Альдера 5-замещенных *N*-алкенил-*N*-фурилсульфонамида также сопровождается превращениями первоначальных аддуктов.^{147, 150} Так, в случае 5-нитропроизводных **230a,b** в промежуточных трициклах **231a,b** происходит либо элиминирование, либо миграция нитрогруппы, что после ароматизации под действием кислорода приводит к смеси моно- (**232a,b**) и дизамещенных (**233a,b**) в бензольном кольце индолинов ($n = 1$) или тетрагидрохинолинов ($n = 2$) (схема 9).¹⁴⁷

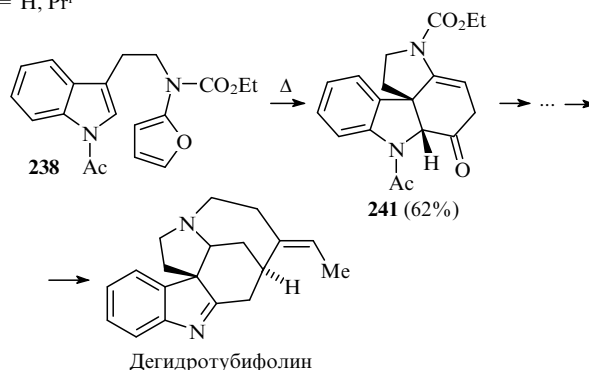
Неожиданное элиминирование *N*-мет-бутоксикарбонильной группы наблюдается при циклизации 5-метил- и 5-нитрофенилзамещенных фурилкарбаматов **234**. При этом с хорошим выходом образуются 3,3a,4,5-тетрагидро-2*H*-индолы (**235**).¹⁵⁰ Интересно, что термическая циклизация *N*-бутенильного аналога приводит к нестабильному аддукту типа **229a** (см. выше), который ароматизуется в соответствующий индолин.¹⁵²



В реакции внутримолекулярного циклоприсоединения были использованы алкилфурилкарбаматы **236**, **237**, в том числе и производные триптамина **238**.^{140, 153} В результате этих превращений образуются аддукты **239–241** — синтоны для получения полициклических алкалоидов дендробина (*dendrobine*, найден в китайской орхидее — *Dendrobium nobile*), а также аспидоспермидина (*aspidospermidine*) и дегидротубифолина (*dehydrotubifoline*), выделенных из древесных южноамериканских лягушек.



$R = \text{H}, \text{Pr}^i$



Алкилфурилкарбаматы для внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера могут быть получены *in situ*. Представленная в работе¹⁵⁵ последовательность превращений начинается с межмолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения защищенного 4-диметиламинобута-1,3-диен-2-ола **242** к фурилкарбамату **243**.

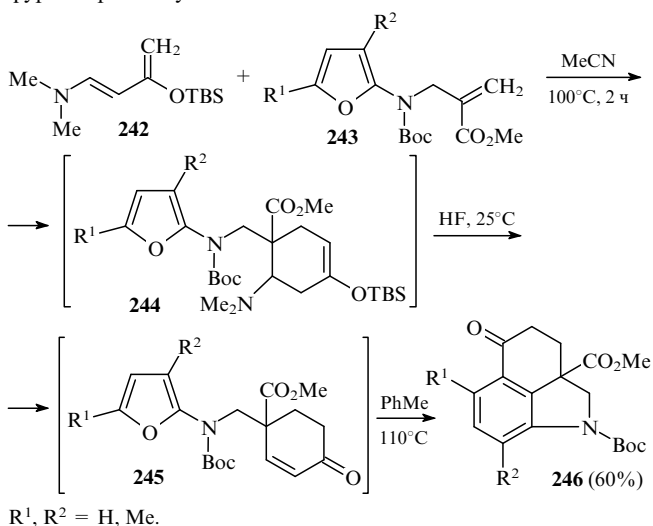
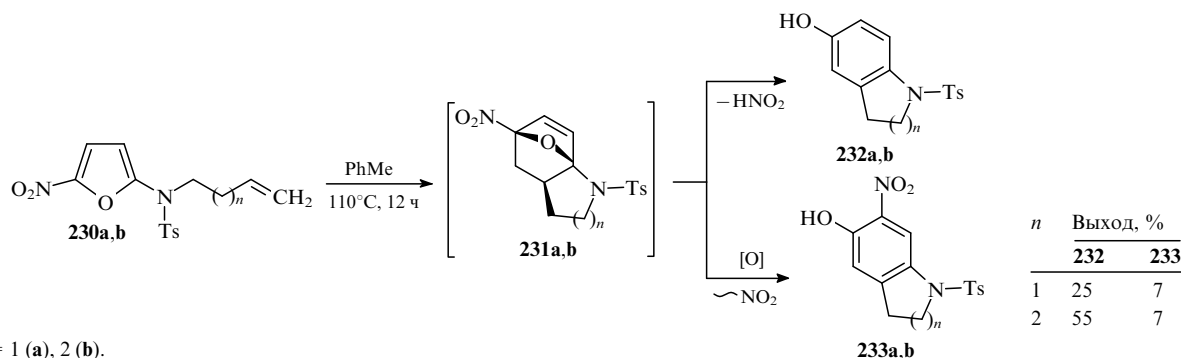


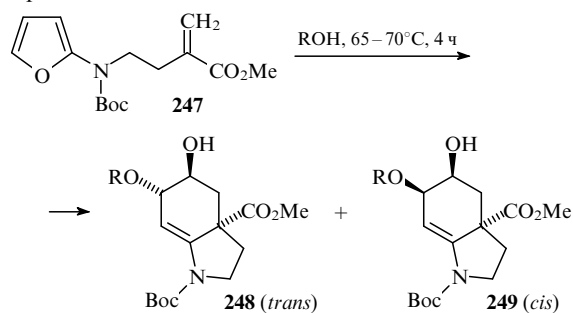
Схема 9



$n = 1$ (a), 2 (b).

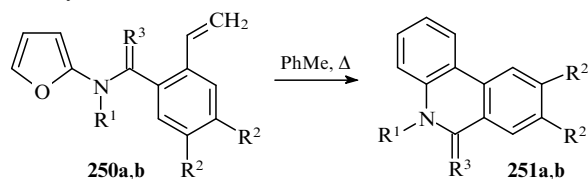
Из образующегося соединения **244** под действием фтористоводородной кислоты отщепляются диметиламин и защитная силильная группа, приводя к циклогексенону **245**. Последний в результате термического циклоприсоединения превращается в трициклические производные индола **246**.

Если циклоприсоединение метил-4-(*tert*-бутоксикарбонилфуран-2-иламино)-2-метиленбутирата (**247**), гомолога карбамата **243**, проводить в спиртовой среде (MeOH или BnOH), то образуются не кетоны типа **228** (см. выше), а смеси моноалкилированных 5,6-дигидроксипроизводных **248** и **249**.^{150, 154} Суммарный выход последних составляет 80–85%, соотношение *транс*- и *цис*-изомеров в обоих случаях равно 3 : 1.



R = Me, Bn.

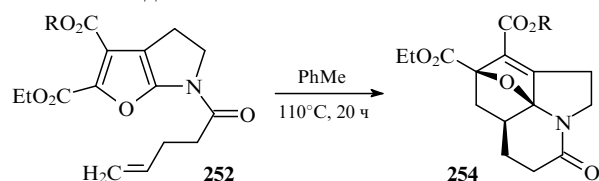
Циклизация 2-аминофуранов может быть использована для синтеза азафенантроновых систем.¹⁵² Так, *N*-незамещенный алкенилфуран **250a** циклизуется в более жестких условиях (160°C, 4 сут), чем его этоксикарбонильный аналог **250b** (110°C, 24 ч). Выходы замещенных фенантридинов **251** в обоих случаях высокие.



R¹ = R² = H, R³ = O (**a**, 97%); R¹ = CO₂Et, R²–R² = OCH₂O, R³ = 2 H (**b**, 79%)

Описано использование внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в ряду фуранов, к которым аннелирован азотистый гетероцикл, содержащий *N*-алкенильный заместитель, — фуропирролинов **252** и фуротетрагидропиридинов **253**.^{156–160} Превращения таких систем позволяют получать полигетероциклические соединения. К сожалению, исходные конденсированные гетероциклы труднодоступны, что существенно ограничивает перспективы их использования для синтеза биологически активных соединений.

Если в фурановом ядре находятся электроноакцепторные группы (CO₂Alk), реакция циклоприсоединения останавливается на стадии образования эпоксипроизводных тетрациклических соединений **254**.

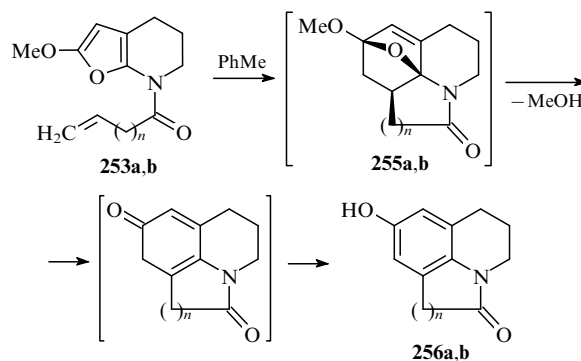


254: R = Bu^t (70%), Me (24%).

При наличии же электронодонорных групп (например, MeO) аддукты Дильса–Альдера **255** неустойчивы и претерпевают спонтанное размыкание эпоксидного мостика. Эти соединения стабилизируются путем элиминирования метанола. Показано,^{156, 157} что образование из метоксизаме-

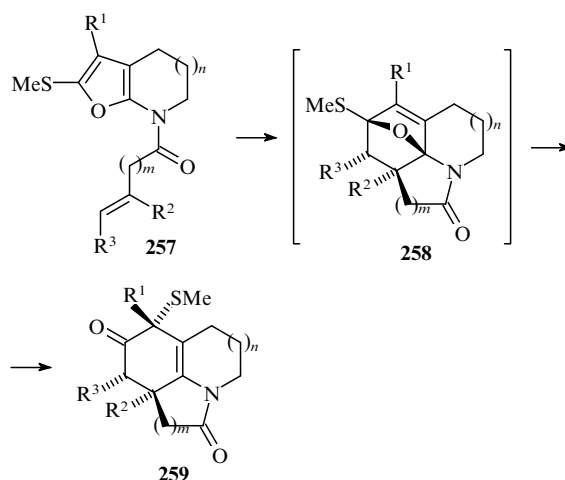
щенного фуротетрагидропиридина гидрированного пиридохинолина **256b** протекает в более жестких условиях, чем пирроло[3,2-*ij*]хинолина **256a** (схема 10).

Схема 10



Соединение 256	<i>n</i>	Условия реакции	Выход, %
a	1	110°C, 0,5 ч	58
b	2	180°C, 12 ч	30

В работах^{158–160} изучено [4+2]-циклоприсоединение различных *N*-ацилазинофуранов **257**, содержащих электронодонорную MeS-группу в положении 5 фуранового цикла: гидрированных фуропиридинов (*n* = 1) и фуразепинов (*n* = 2). Из этих соединений были получены как аддукты Дильса–Альдера, так и продукты их превращений. Интересно, что в отличие от метоксипроизводных **255**, серосодержащие аналоги **258** претерпевают 1,2-сдвиг тиометильной группы, превращаясь в амидокетоны **259** (табл. 11).



Заместители при двойной связи непредельного фрагмента в конденсированных фуранах **257** и размер аннелируемого цикла не оказывают существенного влияния на выход трициклических соединений **258**, **259**.

В заключение этого раздела приведем элегантный стереоселективный синтез тетрациклической системы **260**, которая образуется при нагревании фуротетрагидропиридина **261**.¹⁵⁸

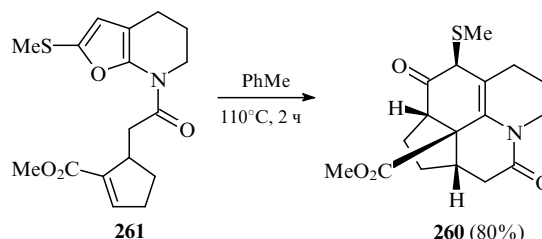


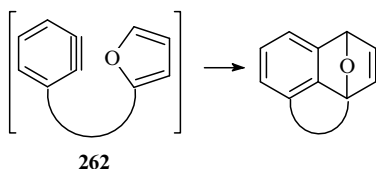
Таблица 11. Циклизация *N*-ацилазинофуранов **257**.

R ¹	R ²	R ³	n	m	Условия реакции	Продукт	Выход, %	Ссылки
H	H	H	1	1	PhMe, 110°C, 1 ч	259	92	158
H	H	H	1	2	PhMe, 150°C, 15 ч	259	76	158
H	H	CH ₂ CO ₂ Me	1	1	PhMe, 110°C, 3 ч	259	66	160
H	Me	H	1	1	PhMe, 110°C, 7 ч	259	61	158
H	CO ₂ Me	H	1	1	PhH, 80°C, 1 ч	259	77	158
H	CO ₂ Me	H	1	1	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 3 ч	258	77	158
Et	H	H	1	1	PhMe, 110°C, 1 ч	259	70	158
H	H	H	2	1	MeCN, 25°C, < 1 ч	259 ^a	64	158
H	H	H	2	2	PhMe, 150°C, 4 ч	258	75	158
H	H	CH ₂ CO ₂ Me	2	1	MeCN, 25°C, < 1 ч	259 ^a	79	160

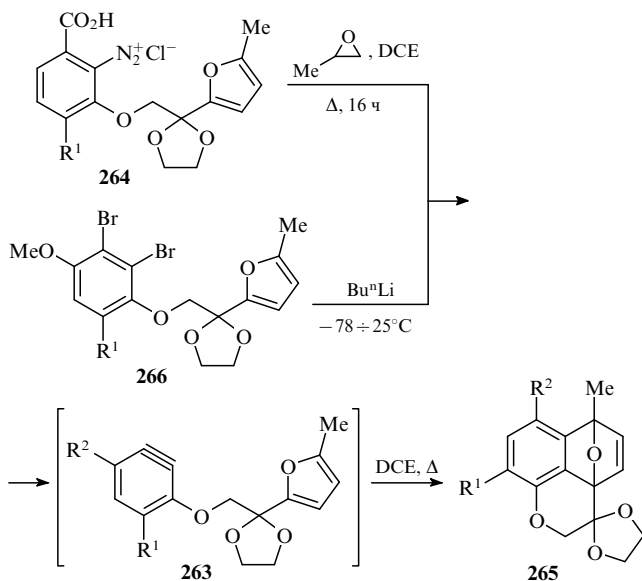
^a Конфигурация SMe-группы не определена.

VI. Внутримолекулярное циклоприсоединение в фурилалкилдегидробензолах

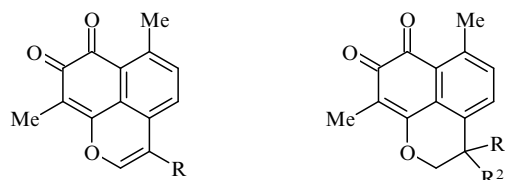
Это один из наименее исследованных типов реакций внутримолекулярного циклоприсоединения в ряду фурана, первое упоминание о котором появилось в 1981 г.¹⁶¹ Отметим, что последний обзор¹⁶², посвященный реакциям дегидробензолов и опубликованный в 2003 г., не включает данных по циклизациям такого типа.



Существует несколько подходов к генерированию фурилалкилдегидробензолов типа **262**. Два основных способа заключаются в разложении соответствующих диазониевых солей, полученных из замещенных антралиновых кислот, и в дегалогенировании фурилсодержащих *орто*-дигалогенбензолов. Промежуточные дегидробензолы **263** гладко образуются при нагревании солей диазония **264** в присутствии пропиленоксида, который связывает выделяющийся хлористый водород. Дальнейшее кипячение в дихлорэтано приводит к продуктам термической циклизации — эпокси-тетрациклам **265** (выходы 74–90%). Аналогичные соединения с хорошими выходами получают при обработке бутиллитием дибромпроизводных **266**.

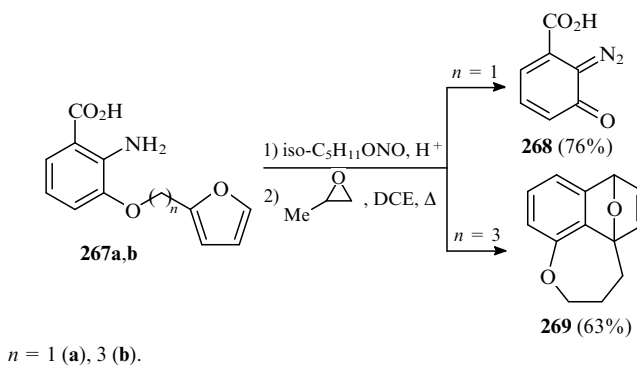
R¹ = H, Me; R² = H, OMe.

Оба этих подхода использованы австралийскими химиками^{161, 163, 164} в ходе работ по синтезу нафто[1,8-*bc*]пирана, который является скелетом изопреноидов с редкой *o*-хиноидной структурой — бифлорина (biflorin) и манзонанов (manzonone) E, I, F. Первый был выделен из цветов и листьев *Capraria biflora* L., а последние — из древесины африканских деревьев *Mansonia altissima*.



R = (CH₂)₂CH=CMMe₂ (бифлорин), Me (манзонон F);
R¹ = Me; R² = H (манзонон E), OH (манзонон I).

Длина цепи, связывающей дегидробензолный фрагмент с фурановым циклом, оказывает решающее влияние на протекание циклизации.¹⁶¹ Оказалось невозможным провести внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера фурилалкоксидегидробензола, образующегося при диазотировании антралиновой кислоты **267a** изоамилнитритом. В данном случае выделен только диазохинон **268** — продукт элиминирования фурурильного заместителя. В то же время аннелирование семичленного цикла в диазониевой соли, полученной из производного **267b**, протекает успешно: аддукт **269** получили с хорошим выходом.¹⁶¹



n = 1 (a), 3 (b).

Превращение *o*-фурилпропиламиногалогенбензолов **270** в конденсированные азапины **271** (табл. 12), содержащие эпоксиафталиновый фрагмент, описано в работе¹⁶⁵. Наиболее подходящими основаниями для генерации дегидробензола **272** оказались литийдиизопропиламид (LDA) и литий-2,2,6,6-тетраметилпиперид (LiTMP) в ТГФ. Выходы нафтоазапинов **271** невысокие.

3. A.P.Dunlop, F.N.Peters. *The Furans*. American Chemical Society, Washington, DC, 1953
4. D.J.Cram, G.R.Knox. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2204 (1961)
5. F.M.Dean. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **30**, 167 (1982)
6. F.M.Dean. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **31**, 237 (1982)
7. C.O.Kappe, S.S.Murphree, A.Padwa. *Tetrahedron*, **53**, 14179 (1997)
8. T.Kametani, K.Fukumoto. *Heterocycles*, **10**, 469 (1978)
9. B.H.Lipshutz. *Chem. Rev.*, **86**, 795 (1986)
10. C.P.Dell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3873 (1998)
11. C.P.Dell. *Contemp. Org. Synth.*, **4**, 87 (1997)
12. W.Oppolzer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 10 (1977)
13. G.Brieger, J.N.Bennett. *Chem. Rev.*, **80**, 63 (1980)
14. E.Ciganek. *Org. React.*, **32**, 1 (1984)
15. A.G.Fallis. *Can. J. Chem.*, **62**, 183 (1984)
16. K.Hayakawa, K.Kanematsu. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **44**, 109 (1986)
17. D.Craig. *Chem. Soc. Rev.*, **16**, 187 (1987)
18. P.Vogel, J.Cossy, J.Plumet, O.Arjona. *Tetrahedron*, **55**, 13521 (1999)
19. E.Marsault, A.Toró, P.Nowak, P.Deslongchamps. *Tetrahedron*, **57**, 4243 (2001)
20. A.Padwa, S.K.Bur, D.M.Danca, J.D.Ginn, S.M.Lynch. *Synlett*, 851 (2002)
21. M.Cattalini, S.Cossu, F.Fabris, O.De Lucchi. *Synth. Commun.*, **26**, 637 (1996)
22. J.A.Marshall, X.-J.Wang. *J. Org. Chem.*, **57**, 3386 (1992)
23. A.Toró, Y.Wang, P.Deslongchamps. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2765 (1999)
24. A.Toró, Y.Wang, M.Drouin, P.Deslongchamps. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2769 (1999)
25. C.Marchionni, P.Vogel, P.Roversi. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4149 (1996)
26. M.Lautens, E.Fillion. *J. Org. Chem.*, **61**, 7994 (1996)
27. M.Lautens, E.Fillion. *J. Org. Chem.*, **62**, 4418 (1997)
28. N.Choony, A.Dadabhoi, P.G.Sammes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2017 (1998)
29. N.Choony, A.Dadabhoi, P.G.Sammes. *Chem. Commun.*, 513 (1997)
30. F.Ghelfi, F.Bellesia, L.Forti, G.Ghirardini, R.Grandi, E.Libertini, M.C.Montemaggi, U.M.Pagnoni, A.Pinetti. *Tetrahedron*, **55**, 5839 (1999)
31. B.J.McNelis, J.T.Starr, H.Dang. *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 1509 (1998)
32. А.Т.Бабаян, К.Ц.Тагмазян, Р.С.Мкртчян. Докл. АН Арм. ССР. *Орг. хим.*, **55**, 224 (1972); *Chem. Abstr.*, **79**, 92058 (1973)
33. J.E.Hernández, S.Fernández, G.Arias. *Synth. Commun.*, **18**, 2055 (1988)
34. К.Ц.Тагмазян, Р.С.Мкртчян, А.Т.Бабаян. *Арм. хим. журн.*, **27**, 957 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 111234 (1975)
35. К.Ц.Тагмазян, Г.О.Торосян, Р.С.Мкртчян, А.Т.Бабаян. *Арм. хим. журн.*, **29**, 352 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 42746 (1977)
36. A.D.Mance, M.Šindler-Kulyk, K.Jakopčić. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1315 (1997)
37. A.D.Mance, B.Borovička, B.Karaman, K.Jakopčić. *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1337 (1999)
38. A.D.Mance, B.Borovička, K.Jakopčić, G.Pavlović, I.Leban. *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 277 (2002)
39. A.Padwa, D.N.Kline, S.S.Murphree, P.E.Yeske. *J. Org. Chem.*, **57**, 298 (1992)
40. F.Ghelfi, A.F.Parsons, D.Tommasini, A.Mucci. *Eur. J. Org. Chem.*, 1845 (2001)
41. D.Prajapati, J.S.Sandhu. *Heterocycles*, **23**, 17 (1985)
42. А.В.Варламов, Е.В.Болтухина, Н.В.Сидоренко, А.И.Чернышёв, Д.Г.Грудинин. *Химия гетероцикл. соединений*, 27 (2004)
43. J.Zylber, A.Tubul, P.Brun. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 377 (1995)
44. K.Paulvannan, J.W.Jacobs. *Tetrahedron*, **55**, 7433 (1999)
45. D.Prajapati, D.R.Borthakur, J.S.Sandhu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1197 (1993)
46. K.H.Dötz, D.Böttcher, M.Jendro. *Inorg. Chim. Acta*, **222**, 291 (1994)
47. K.L.Milkiewicz, I.B.Neagu, D.J.Parks, T.Lu. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7341 (2003)
48. A.V.Varlamov, F.I.Zubkov, E.V.Boltukhina, N.V.Sidorenko, R.S.Borisov. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3641 (2003)
49. F.I.Zubkov, E.V.Boltukhina, K.F.Turchin, A.V.Varlamov. *Tetrahedron*, **60**, 8455 (2004)
50. M.Suzuki, T.Okada, T.Taguchi, Y.Hanzawa, Y.Iitaka. *J. Fluorine Chem.*, **57**, 239 (1992)
51. K.H.Dötz, R.Noack, K.Harms, G.Müller. *Tetrahedron*, **46**, 1235 (1990)
52. R.Murali, H.S.Prakash Rao, H.W.Scheeren. *Tetrahedron*, **57**, 3165 (2001)
53. T.Tekebayashi, N.Iwasawa, T.Mukaiyama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1107 (1983)
54. M.E.Jung, L.J.Street. *Heterocycles*, **27**, 45 (1988)
55. R.Murali, H.W.Scheeren. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3029 (1999)
56. K.Paulvannan. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1851 (1999)
57. K.Paulvannan, T.Chen, J.W.Jacobs. *Synlett*, 1609 (1999)
58. C.Andrés, G.Maestro, J.Nieto, R.Pedrosa, S.García-Granda, E.Pérez-Carreno. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1463 (1997)
59. C. Andrés, M.García-Valverde, J. Nieto, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.*, **64**, 5230 (1999)
60. R.Pedrosa, C.Andrés, J.Nieto. *J. Org. Chem.*, **65**, 831 (2000)
61. K.Paulvannan, R.Hale, R.Mesis, T.Chen. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 203 (2002)
62. D.Fokas, J.E.Patterson, G.Slobodkin, C.M.Baldino. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5137 (2003)
63. T.Heiner, S.Michalski, K.Gerke, G.Kuchta, M.Buback, A.de Meijere. *Synlett*, 355 (1995)
64. K.H.Dötz, D.Böttcher, M.Jendro. *J. Organomet. Chem.*, **583**, 34 (1999)
65. N.S.Isaacs, P.Van der Beeke. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2147 (1982)
66. M.E.Jung, J.Gervay. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2429 (1988)
67. Г.О.Торосян, А.А.Акопян, А.Т.Торосян, А.Т.Бабаян. *Химия гетероцикл. соединений*, 457 (1990)
68. T.Butz, J.Sauer. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 703 (1997)
69. L.L.Klein. *J. Org. Chem.*, **50**, 1770 (1985)
70. L.L.Klein. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2573 (1985)
71. T.Ghosh, H.Hart. *J. Org. Chem.*, **54**, 5073 (1989)
72. D.D.Sternbach, D.M.Rossana. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5853 (1982)
73. D.D.Sternbach, D.M.Rossana. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 303 (1982)
74. D.D.Sternbach, D.M.Rossana, K.D.Onan. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 591 (1985)
75. D.D.Sternbach, D.M.Rossana, K.D.Onan. *J. Org. Chem.*, **49**, 3427 (1984)
76. S.Cauwberghs, P.J.De Clercq, B.Tinant, J.P.Declercq. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2493 (1988)
77. B.J.McNelis, D.D.Sternbach, A.T.MacPhail. *Tetrahedron*, **50**, 6767 (1994)
78. L.M.Harwood, S.A.Leeming, N.S.Isaacs, G.Jones, J.Pickard, R.M.Thomas, D.Watkin. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5017 (1988)
79. T.Hudlicky, G.Butora, S.P.Fearnley, A.G.Gum, P.J.Persichini III, M.R.Stabile, J.S.Merola. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2393 (1995)
80. Y.Yamaguchi, H.Yamada, K.Hayakawa, K.Kanematsu. *J. Org. Chem.*, **52**, 2040 (1987)
81. A.Schöning, W.Friedrichsen. *Liebigs Ann. Chem.*, 405 (1989)
82. K.Hildebrandt, T.Debaerdemaeker, W.Friedrichsen. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2045 (1988)
83. B.-M.König, W.Friedrichsen. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4279 (1987)
84. T.Suzuki, K.Kubomura, H.Fuchii, H.Takayama. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1687 (1990)
85. T.Hayashi, Y.Kawanami, K.Konno, H.Takayama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2387 (1993)
86. T.Suzuki, H.Fuchii, H.Takayama. *Heterocycles*, **35**, 57 (1993)
87. K.Ando, H.Takayama. *Heterocycles*, **37**, 1417 (1994)
88. T.Heiner, S.I.Kozhushkov, M.Noltemeyer, T.Haumann, R.Boese, A.de Meijere. *Tetrahedron*, **52**, 12185 (1996)
89. P.Metz, D.Seng, R.Fröhlich, B.Wibbeling. *Synlett*, 741 (1996)
90. V.O.Rogatchov, H.Bernsmann, P.Schwab, R.Fröhlich, B.Wibbeling, P.Metz. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4753 (2002)
91. A.L.Schwan, J.L.Snelgrove, M.L.Kalin, R.D.J.Froese, K.Morokuma. *Org. Lett.*, **1**, 487 (1999)
92. M.E.Jung. *Synlett*, 186 (1990)
93. M.E.Jung, J.Gervay. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 224 (1991)

94. C.Giessner-Prettre, S.Huckel, J.Maddaluno, M.E.Jung. *J. Org. Chem.*, **62**, 1439 (1997)
95. M.E.Jung, M.Kiankarimi. *J. Org. Chem.*, **63**, 2968 (1998)
96. D.P.Dolata, L.M.Harwood. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10738 (1992)
97. W.Blokzijl, M.J.Blandamer, J.B.F.N.Engberts. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4241 (1991)
98. J.B.F.N.Engberts. *Pure Appl. Chem.*, **67**, 823 (1995)
99. S.C.Hirst, A.D.Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 382 (1991)
100. P.A.Jacobi, Y.Li. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9307 (2001)
101. C.Andrés, J.Nieto, R.Pedrosa, M.Vicente. *J. Org. Chem.*, **63**, 8570 (1998)
102. Ф.И.Зубков, Е.В.Никитина, К.Ф.Турчин, А.А.Сафронова, Р.С.Борисов, А.В.Варламов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 824 (2004)
103. A.V.Varlamov, E.V.Nikitina, F.I.Zubkov, O.V.Shurupova, A.I.Chernyshev. *Mendeleev Commun.*, 32 (2002)
104. Е.В.Никитина, А.А.Сафронова, А.В.Варламов, Ф.И.Зубков, Г.Г.Александров, К.Ф.Турчин. *Химия гетероцикл. соединений*, 138 (2003)
105. F.I.Zubkov, E.V.Nikitina, K.F.Turchin, G.G.Aleksandrov, A.A.Safronova, R.S.Borisov, A.V.Varlamov. *J. Org. Chem.*, **69**, 432 (2004)
106. A.Padwa, T.S.Reger. *Can. J. Chem.*, **78**, 749 (2000)
107. R.A.Tromp, J.Brussee, A.van der Gen. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3592 (2003)
108. R.A.Tromp, M.van der Hoeven, A.Amore, J.Brussee, M.Overhand, G.A.van der Marel, A.van der Gen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1645 (2003)
109. E.Bovenshulte, P.Metz, G.Henkel. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 202 (1989)
110. F.Pontén, G.Magnusson. *J. Org. Chem.*, **62**, 7978 (1997)
111. O.Tsuge, K.Ueno, S.Kanemasa. *Heterocycles*, **24**, 629 (1986)
112. J.Anczewicz, P.Vogel. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1393 (1996)
113. K.Fischer, S.Hünig. *Chem. Ber.*, **120**, 325 (1987)
114. K.Fischer, S.Hünig. *J. Org. Chem.*, **52**, 564 (1987)
115. L.Sader-Bakaoui, O.Charton, N.Kunesch, F.Tillequin. *Tetrahedron*, **54**, 1773 (1998)
116. P.J.De Clercq, L.A.Van Royen. *Synth. Commun.*, **9**, 771 (1979)
117. L.M.Harwood, G.Jones, J.Pickard, R.M.Thomas, D.Watkin. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5825 (1988)
118. B.A.Keay, P.W.Dibble. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1045 (1989)
119. B.A.Keay. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 419 (1987)
120. C.Rogers, B.A.Keay. *Synlett*, 353 (1991)
121. C.Rogers, B.A.Keay. *Can. J. Chem.*, **70**, 2929 (1992)
122. C.Rogers, B.A.Keay. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6477 (1991)
123. C.Rogers, B.A.Keay. *Can. J. Chem.*, **71**, 611 (1993)
124. C.Rogers, B.A.Keay. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1349 (1989)
125. B.L.Feringa, O.J.Gelling, L.Melters. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7201 (1990)
126. S.Woo, B.A.Keay. *Synlett*, 135 (1996)
127. I.R.Hunt, C.Rogers, S.Woo, A.Rauk, B.A.Keay. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1049 (1995)
128. I.R.Hunt, A.Rauk, B.A.Keay. *J. Org. Chem.*, **61**, 751 (1996)
129. S.Woo, M.Parvez, B.A.Keay. *Can. J. Chem.*, **75**, 665 (1997)
130. B.A.Keay, C.Rogers, J.-L.J.Bontront. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1782 (1989)
131. S.Yu, G.Beese, B.A.Keay. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2729 (1992)
132. S.Woo, B.A.Keay. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1411 (1994)
133. A.Schöning, W.Friedrichsen. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1137 (1988)
134. L.A.Van Royen, R.Mijngheer, P.J.De Clercq. *Tetrahedron*, **41**, 4667 (1985)
135. P.Missiaen, P.J.De Clercq. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 105 (1987)
136. G.Appendino, J.Hoflack, P.J.De Clercq, G.Chiari, M.Calleri. *Tetrahedron*, **44**, 4605 (1988)
137. F.Nuytens, G.Appendino, P.J.De Clercq. *Synlett*, 526 (1991)
138. F.Nuytens, J.Hoflack, G.Appendino, P.J.De Clercq. *Synlett*, 105 (1995)
139. S.Claeys, D.Van Haver, P.J.De Clercq, M.Milanesio, D.Viterbo. *Eur. J. Org. Chem.*, 1051 (2002)
140. K.A.Parker, M.R.Adamchuk. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1689 (1978)
141. S.J.Burrell, A.E.Derome, M.S.Edenborough, L.M.Harwood, S.A.Leeming. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2229 (1985)
142. L.M.Harwood, G.Jones, J.Pickard, R.M.Thomas, D.Watkin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 605 (1990)
143. L.M.Harwood, B.Jackson, G.Jones, K.Prout, R.M.Thomas, F.J.Witt. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 608 (1990)
144. L.M.Harwood, T.Ishikawa, H.Phillips, D.Watkin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 527 (1991)
145. A.Padwa, M.A.Brodney, S.M.Lynch. *Org. Synth.*, **78**, 202 (2000)
146. A.Padwa, M.Dimitroff, A.G.Watson, T.Wu. *J. Org. Chem.*, **62**, 4088 (1997)
147. A.Padwa, M.Dimitroff, A.G.Watson, T.Wu. *J. Org. Chem.*, **63**, 3986 (1998)
148. S.Sankararaman, J.E.Nesakumar. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003 (2000)
149. A.Padwa, M.A.Brodney, M.Dimitroff. *J. Org. Chem.*, **63**, 5304 (1998)
150. A.Padwa, M.A.Brodney, K.Satake, C.S.Straub. *J. Org. Chem.*, **64**, 4617 (1999)
151. P.Rashatasakhon, A.Padwa. *Org. Lett.*, **5**, 189 (2003)
152. A.Padwa, M.A.Brodney, B.Liu, K.Satake, T.Wu. *J. Org. Chem.*, **64**, 3595 (1999)
153. A.Padwa, M.A.Brodney, M.Dimitroff, B.Liu, T.Wu. *J. Org. Chem.*, **66**, 3119 (2001)
154. A.Padwa, M.A.Brodney, S.M.Lynch. *J. Org. Chem.*, **66**, 1716 (2001)
155. S.K.Bur, A.Padwa. *Org. Lett.*, **4**, 4135 (2002)
156. A.Padwa, W.S.Kissell, C.K.Eidell. *Can. J. Chem.*, **79**, 1681 (2001)
157. A.Padwa, C.K.Eidell, S.M.Lynch. *Heterocycles*, **58**, 227 (2002)
158. A.Padwa, J.D.Ginn, S.K.Bur, C.K.Eidell, S.M.Lynch. *J. Org. Chem.*, **67**, 3412 (2002)
159. J.D.Ginn, A.Padwa. *Org. Lett.*, **4**, 1515 (2002)
160. S.K.Bur, S.M.Lynch, A.Padwa. *Org. Lett.*, **4**, 473 (2002)
161. W.M.Best, D.Wege. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4877 (1981)
162. H.Pellissier, M.Santelli. *Tetrahedron*, **59**, 701 (2003)
163. W.M.Best, D.Wege. *Aust. J. Chem.*, **39**, 635 (1986)
164. W.M.Best, D.Wege. *Aust. J. Chem.*, **39**, 647 (1986)
165. H.Kotsuki, T.Nobori, T.Asada, M.Ochi. *Heterocycles*, **38**, 31 (1994)
166. W.H.Darlington, J.Szmuszkowicz. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1883 (1988)
167. I.R.Hardcastle, R.F.Hunter, P.Quayle, P.N.Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3805 (1994)
168. D.E.Kaelin Jr., S.M.Sparks, H.R.Plake, S.F.Martin. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12994 (2003)

INTRAMOLECULAR THERMAL AND CATALYTIC [4+2]-CYCLOADDITION IN 2-ALKENYLFURANS

F.I.Zubkov, E.V.Nikitina, A.V.Varlamov

Department of Physical, Mathematical and Natural Sciences

Peoples' Friendship University of Russia

6, Ul. Miklukho-Maklaya, 117198 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)955-0779

Data on the intramolecular Diels–Alder reaction in the 2-alkenylfuran series are generalised. The methods and conditions for the formation of tricyclic systems are considered. The effect of substituents in the furan and unsaturated fragments on the cycloaddition are discussed. The results of using this reaction for the synthesis of alkaloids and terpenoids are presented.

Bibliography — 168 references.

Received 22nd November 2004