

УДК 547

Методология «сборки» полифункциональных соединений из простых предшественников на основе контролируемой последовательности трех Ad_E реакций. Общность, механизм, стереохимия

В. А. Смит, М. И. Лазарева, Р. Кэйпл

ВИЛЬЯМ АРТУРОВИЧ СМИТ — доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН). Область научных интересов: органический синтез (стратегия и методология), электрофильное присоединение, тандемные превращения.

МАРГАРИТА ИВАНОВНА ЛАЗАРЕВА — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИОХ РАН. Область научных интересов: серосодержащие соединения в органическом синтезе, гомолитические реакции.

РОНАЛЬД КЕЙПЛ — кандидат химических наук, профессор Университета штата Миннесота, Дулут (США). Область научных интересов: методы органического синтеза, стабилизированные катионоидные интермедиаты, каркасные соединения.

119991 Москва, Ленинский просп., 47, ИОХ РАН, тел. (095) 938-35-29, E-mail smt@ioc.ac.ru

Постановка проблемы

В последнее десятилетие особое внимание в стратегии органического синтеза уделяется разработке методологии подходов, основанных на принципе проведения последовательности реакций в одном реакционном сосуде (*one-pot reactions*). Такие согласованные превращения позволяют создавать сразу несколько новых углерод-углеродных связей, что обеспечивает возможность быстрой сборки сложных структур и, естественно, резко сокращает число стадий полного синтеза. Подробное изложение общих принципов этой методологии, а также примеры ее использования в синтезе можно найти в серии недавних обзоров и монографических публикаций [1—8].

Можно выделить два крайних случая последовательности таких молекулярных превращений: тип 1, в котором все стадии проходят как внутримолекулярные реакции, и тип 2, в котором реализуется последовательность межмолекулярных реакций.

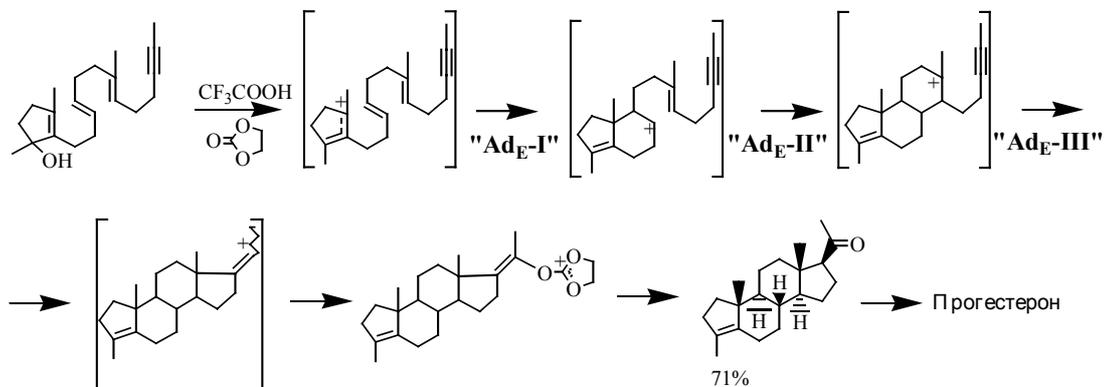
Для реализации последовательности типа 1 («*domino reactions*») применим весь или почти весь арсенал методов создания углерод-углеродных связей, включая карбанионные, карбокатионные и радикальные реакции присоединения,

перициклические реакции, а также превращения, катализируемые комплексами переходных металлов. Для синтеза по этому пути характерны высокая регио- и стереоселективность суммарного превращения. Эффективность этого подхода продемонстрируем на примере синтеза прогестерона по схеме внутримолекулярной катионной циклизации полиенов (первый пример на схеме 1) [9]. Существенным ограничением синтетической полезности подобного рода синтезов является сложность и многостадийность получения требуемого полифункционального субстрата. Например, показанная в синтезе прогестерона последовательность трех согласованных внутримолекулярных реакций электрофильного присоединения Ad_E проходит как одностадийное превращение, но само получение полиенового субстрата для этой циклизации требует более десятка синтетических операций. Последовательности типа 2 (иногда их называют «тандемными превращениями») представляют собой сборку в полном смысле слова сложной структуры из простых предшественников (см. второй пример на схеме 1 [10]).

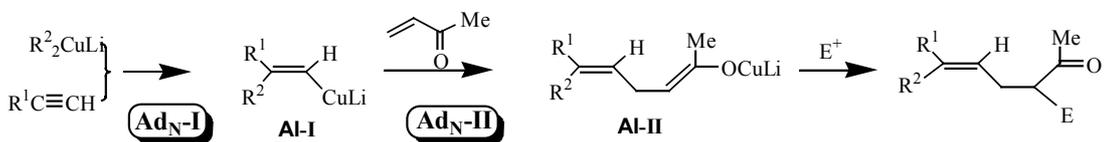
Естественно, что в общем случае последовательности типа 2 реализуемы лишь при том

Схема 1

Тип 1. Последовательность внутримолекулярных Ad_E реакций



Тип 2. Последовательность межмолекулярных Ad_N реакций



(AI — карбанионный интермедиат)

условии, что в результате каждого реакционного акта образуется стабильный интермедиат, служащий субстратом для реагента, добавляемого извне на следующей стадии. Именно стабильность карбанионных интермедиатов разной природы (например, AI-I, II на схеме 1) и обуславливает возможность широкого применения реакции Михаэля как ключевой стадии в последовательностях этого типа [1—4, 8, 10, 11]. Действительно, известно несколько десятков типов соединений, которые могут играть роль непредельного субстрата (акцептора в реакции Михаэля) в этой последовательности и очень широки границы вариаций стартового нуклеофила и завершающего электрофила, которые могут использоваться как независимо варьируемые партнеры в многокомпонентном сочетании в *последовательностях межмолекулярных реакций нуклеофильного присоединения Ad_N* , аналогичных показанной на схеме 1 [8, 11].

Как ни удивительно, но в обширной литературе [1—8, 11], посвященной обсуждению различных аспектов реализации тандемных превращений, трудно найти даже намек на возможность осуществления последовательности на основе альтернативной по полярности реакции, т.е. на использовании Ad_E как элементарных стадий в тандемном многокомпонентном сочетании, несмотря на казальность бы беспорядную синтетическую перспективность такого подхода. Напротив, *последовательность внутримолекулярных Ad_E стадий*, приводящая к образованию нескольких C—C связей,

широко применяется как эффективный путь в синтезе полициклических соединений [9, 12, 13].

Очевидно, что при разработке путей использования Ad_E реакции как базовой стадии в контролируемой последовательности межмолекулярных превращений типа 2 необходимо в первую очередь выявить возможность стабилизации промежуточно образующихся катионоидных интермедиатов. В серии предыдущих работ нашей исследовательской группы были изучены различные подходы к решению этой проблемы и впервые показано, что для ряда Ad_E реакций возможно проведение их как *последовательности кинетически независимых стадий присоединения электрофила и нуклеофила* с промежуточным образованием стабилизированных катионоидных интермедиатов (КИ) [14]. При этом стабилизация катионоидного интермедиата может обеспечиваться либо за счет участия реагента (образование мостикового интермедиата, эписульфоний-иона — ЭСИ), либо за счет участия фрагмента типа комплекса переходного металла, входящего в состав субстрата (варианты А и В, схема 2). Общность и ограничения обоих вариантов и синтетически интересные возможности их использования как нового подхода реализации трехкомпонентного сочетания с независимой вариацией компонент изложены в [14].

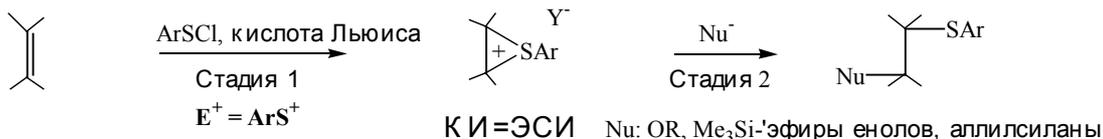
Полученные ранее данные позволили нам предположить, что можно осуществить и более длинные последовательности стадий контролируемых Ad_E реакций при условии, что удастся

Схема 2

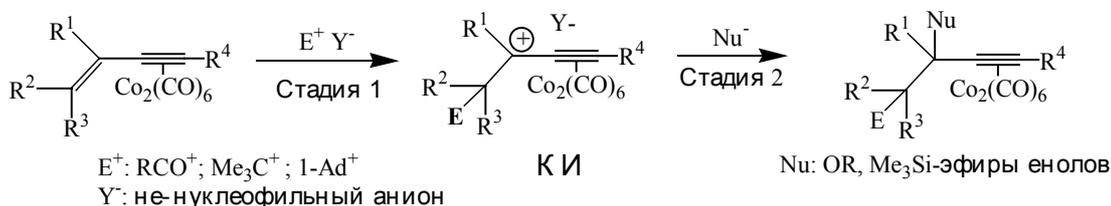
Ad_E реакция как последовательность двух кинетически отдельных стадий



Вариант А: КИ = эписульфоний-ион (ЭСИ)



Вариант В: КИ = катион, содержащий μ -алкиндикобальтгексакарбонильный фрагмент



обеспечить стабилизацию катионоидных интермедиатов и на этих стадиях.

В предлагаемой статье изложены результаты исследований, подтвердившие правомерность этого предположения и обнаружившие совершенно новые возможности осуществления многокомпонентного сочетания.

Разработка общего метода четырехкомпонентного сочетания

Общий принцип подхода к осуществлению многокомпонентного сочетания с помощью последовательности кинетически независимых межмолекулярных Ad_E реакций показан на схеме 3. Там же приведен и первый реализованный нами пример, убедивший нас в возможности практической осуществимости показанного принципа для случая Ad_E реакций, инициируемых присоединением серосодержащего электрофила и протекающих с промежуточным образованием стабилизированных катионоидных интермедиатов типа циклических солей сульфония [15].

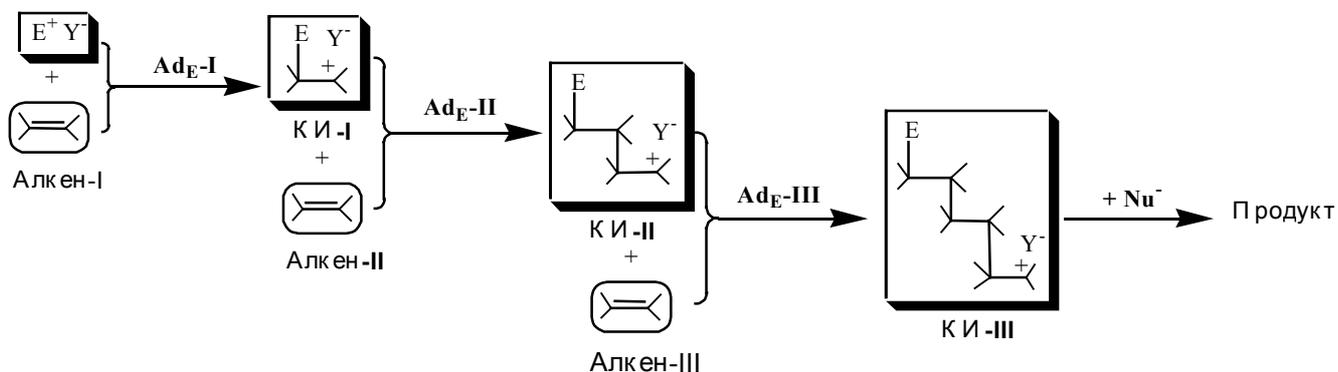
Действительно, было найдено, что стабилизированный катионоидный интермедиат КИ-I — эписульфоний-ион (ЭСИ), образующийся либо непосредственно в результате взаимодействия арилсульфениевого электрофила с молекулой первой алкеновой компоненты, либо (что технически удобнее) через стадию получения ковалентного аддукта — алкен-ArSCl при обработке его кислотой Льюиса, способен реагировать далее как электро-

фил с молекулой следующей алкеновой компоненты (алкен-II), давая при этом следующий катионоидный интермедиат КИ-II. Последний в свою очередь оказался достаточно активным электрофилом, что позволяет вводить его в Ad_E реакцию с третьей алкеновой компонентой (алкен-III), содержащей легко уходящую в виде катиона группу (в данном случае Me₃Si⁺), с получением конечных аддуктов 1—4 [15—17]. Методически описываемое сочетание проводится очень просто — путем последовательного прибавления требуемых реагентов к раствору исходного субстрата, метилвинилового эфира в метиленхлориде при пониженных температурах (-70 ÷ -20 °C) и тщательном контроле полноты протекания каждой из стадий.

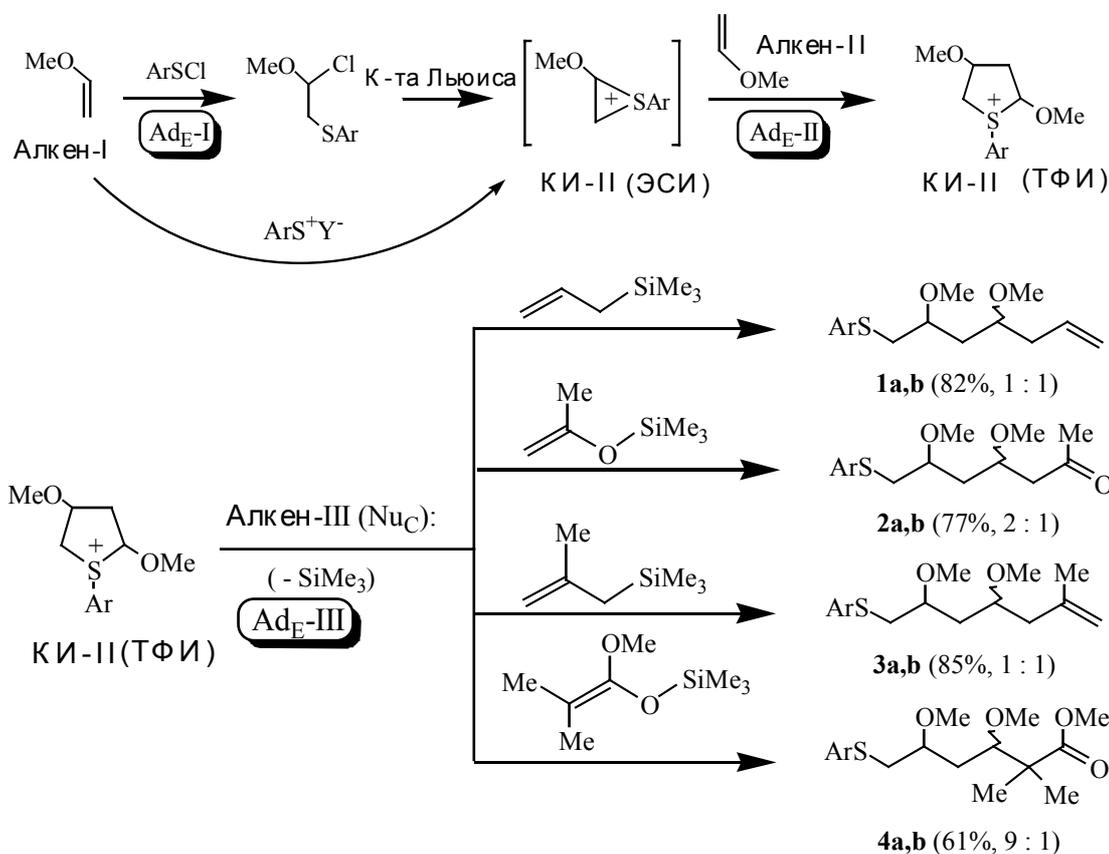
Отметим еще некоторые принципиально важные особенности превращений, представленных на схеме 3. Прежде всего, неожиданным оказалось то, что при введении второго эквивалента винилового эфира (алкен-II) в среду, содержащую катионоидный реагент (эписульфоний-ион), не наблюдалась олигомеризация, что, как хорошо известно из многочисленных литературных данных (см., например, [18]), является обычным результатом при взаимодействии различного рода катионоидов с виниловыми эфирами. Именно это обстоятельство заставило нас предположить, что на этой стадии в качестве катионоидного интермедиата (КИ-II) образуется тиофанний-ион (ТФИ). Но этому предположению противоречил тот удивительный факт, что этот интермедиат проявляет явно выраженные свойства C-электрофила в реакциях с рядом алкеновых

Схема 3

Последовательность трех кинетически независимых *one-pot* Ad_E реакций



Пример



субстратов (алкен-III) на завершающей стадии последовательности. Удивительный потому, что, хотя описано множество стабильных солей тиофан-ий-иона самого различного строения, для всех из них отмечалась крайне низкая реакционная способность даже по отношению к таким активным гетероатомным нуклеофилам как OH^- или OR^- [19, 20] и не приводилось ни одного примера, указывающего на возможность их использования в качестве электрофилов в реакциях образования С—С

связи при взаимодействии с какими-либо С-нуклеофилами (Nu_C).

Прежде, чем перейти к принципиально важной проблеме выяснения строения интермедиата (обозначенного на схеме пока условно как ТФИ), нашей первоочередной задачей было решение вопроса о том, возможна ли вообще реализация последова-

* Например, известно, что 1-арил-2,4-диарилтиофаниевые соли не реагируют при комнатной температуре с такими нуклеофилами, как вода, и подвергаются ацетолу с раскрытием цикла только при длительном нагревании с $\text{AcOH}-\text{AcONa}$ [19].

тельности, представленной на схеме 3, при использовании каких-либо иных, помимо метилвинилового эфира, субстратов в качестве алкен-I и алкен-II компонент.

Чтобы ответить на вопрос об общности обнаруженного превращения, нами была изучена возможность его проведения для самых различных вариаций всех компонентов сочетания. Представительная выборка, приведенная на схемах 4 и 5 [15—17, 21, 22], показывает, что в качестве первых двух алкеновых компонент можно использовать разнообразные ациклические и циклические виниловые эфиры, практически в произвольных комбинациях (алкен-I или алкен-II). Еще более разнообразен набор завершающих C-нуклеофилов (алкен-III компонента), в роли которых могут выступать силиловые эфиры енолов, производные альдегидов и кетонов, содержащих ациклические и циклические, ароматические или алкеновые фрагменты, а также некоторые ациклические и циклические силлкетенацетали, типичные аллилсиланы и станнаны. К этому следует добавить, что на ряде примеров было также показано, что, помимо показанного на схемах 4 и 5 *p*-толилсульфенилхлорида, в роли стартового электрофила могут также использоваться другие производные арилсульфенилхлорида, такие как *p*-хлорфенил- или

разен набор завершающих C-нуклеофилов (алкен-III компонента), в роли которых могут выступать силиловые эфиры енолов, производные альдегидов и кетонов, содержащих ациклические и циклические, ароматические или алкеновые фрагменты, а также некоторые ациклические и циклические силлкетенацетали, типичные аллилсиланы и станнаны. К этому следует добавить, что на ряде примеров было также показано, что, помимо показанного на схемах 4 и 5 *p*-толилсульфенилхлорида, в роли стартового электрофила могут также использоваться другие производные арилсульфенилхлорида, такие как *p*-хлорфенил- или

Схема 4

Четырехкомпонентное сочетание. Общность реакции.
Алкен-I и II = ациклические виниловые эфиры (VE)

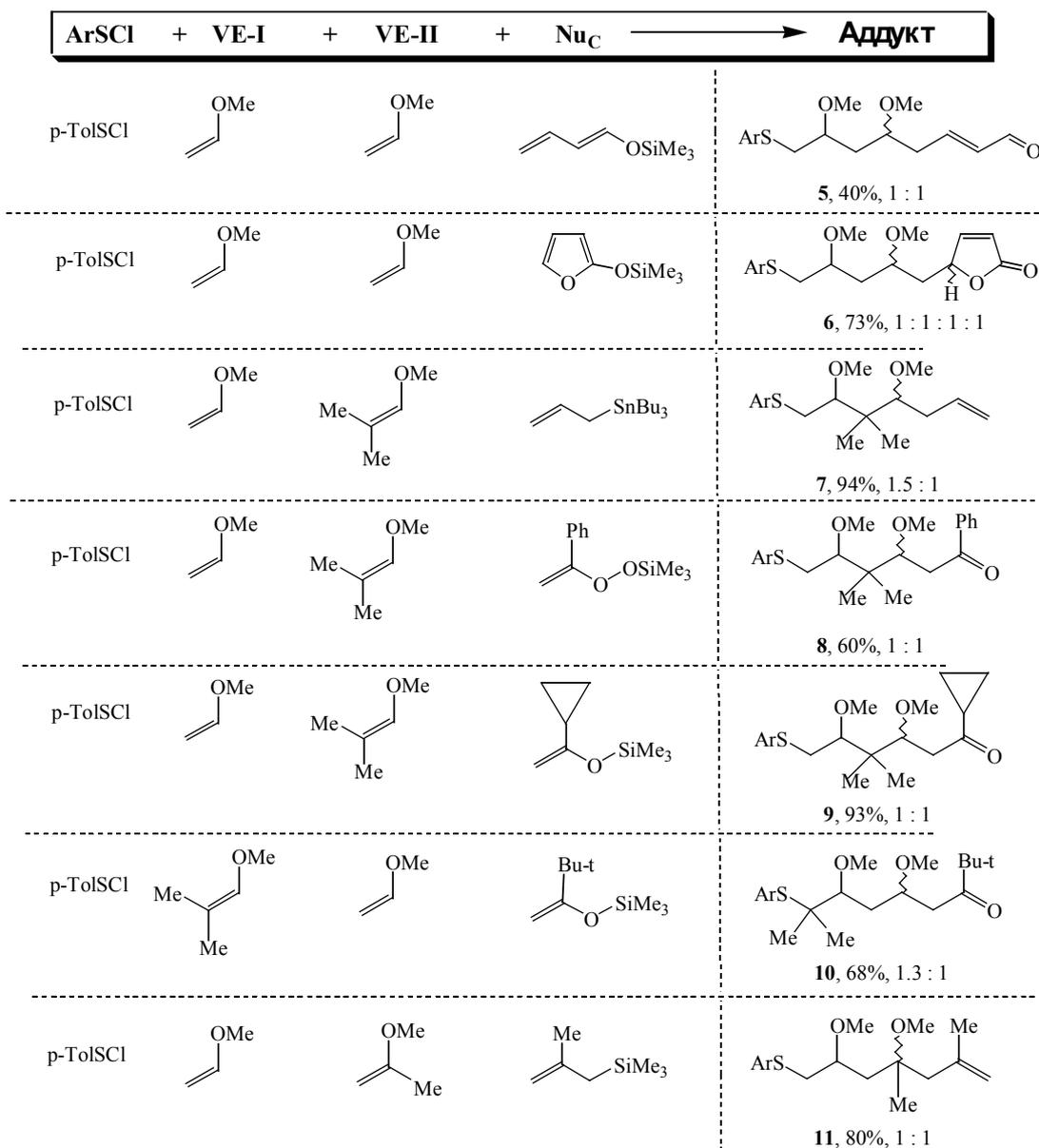
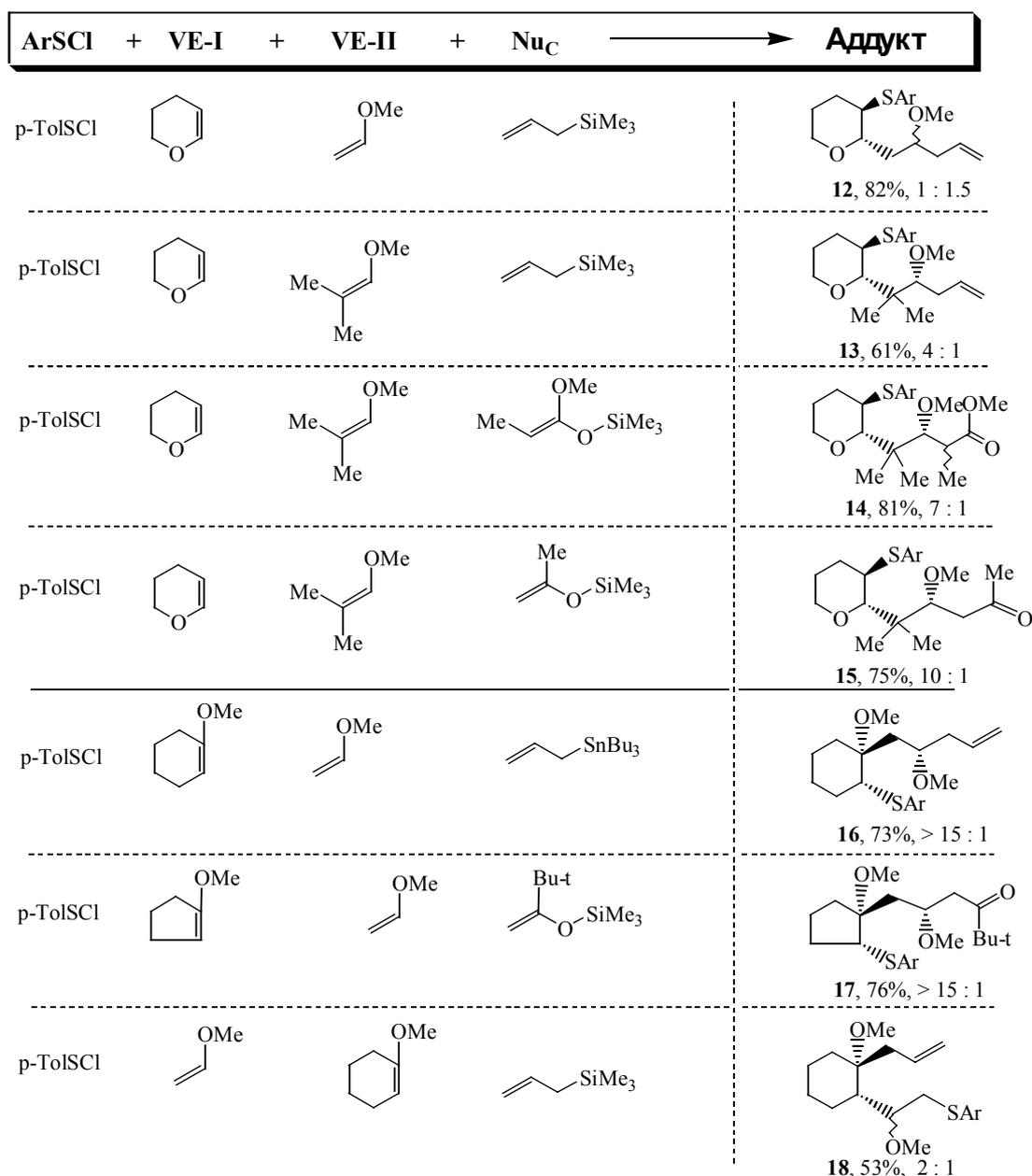


Схема 5

Четырехкомпонентное сочетание. Общность реакции.
Алкен-I или алкен-II = циклический виниловый эфир (VE)



метилсульфенхлорид, а вместо метилвинилового эфира — *tert*-бутилвиниловый эфир. В качестве кислоты Льюиса могут служить такие реагенты как TiCl₄, SnCl₄, Me₃SiOTf, Et₂AlCl, LiClO₄, AgSbF₆ и т.д. Выходы, показанные на схемах, относятся к выделенным аддуктам **5—18**, здесь также приведено соотношение образующихся диастереомеров. Оптимизация условий проведения сочетания на данном этапе исследования не проводилась.

Представленные выше результаты позволяют сделать вывод о том, что разработанная нами *olepot* последовательность трех межмолекулярных Ad_E реакций может действительно служить общим

методом «сборки» полифункциональных соединений из четырех простых предшественников с образованием трех новых связей (одной C—S и двух C—C). При этом природа всех партнеров, участвующих в этом сочетании, может меняться совершенно независимо и в достаточно широких пределах*.

* Недавно в исследованиях нашей группы была также показана возможность использования арилалкенов как алкен-I компоненты, а также μ-дикоальттексакарбонильных комплексов сопряженных енинов как алкен-I или алкен-II компонент (неопубликованные данные).

Уместно еще раз подчеркнуть, что до наших исследований лишь последовательность внутримолекулярных Ad_E стадий, могла служить надежным инструментом в синтезе, и не существовало общих методов контролируемого проведения последовательности более чем двух межмолекулярных Ad_E реакций [14].

Строение интермедиатов, механизм и стереохимия

Одним из результатов описываемого многокомпонентного сочетания является создание двух или более новых хиральных центров в образующихся полифункциональных соединениях. Данные о диастереомерном составе аддуктов, приведенные на схемах 4 и 5, свидетельствуют о том, что стереохимический ход реакции может варьироваться в широких пределах — от почти полной неселективности (см. схему 4) до заметной или даже очень высокой диастереоселективности (см. схему 5). Для того, чтобы попытаться как-то объяснить причину подобной неоднозначности, требовалось прежде всего установить строение ключевых интермедиатов сочетания.

Что касается первого катионоидного интермедиата (КИ-I) — эписульфоний-иона (см. схему 3), то результаты наших предшествующих исследований, а также ряда других групп (см. ссылки, цитированные в обзоре [14]) однозначно свидетельствуют о том, что раскрытие этого циклического интермедиата происходит практически во всех случаях как стереоспецифичный процесс. Отсюда очевидно, что стадией, определяющей конечный

стереохимический результат последовательности реакций, является образование и/или раскрытие второго интермедиата (КИ-II), для которого была предложена структура тиофаниевого иона.

В первую очередь мы обратились к сочетанию, осуществляемому с участием ациклических субстратов в качестве обеих алкеновых компонент. Для этого случая многокомпонентного сочетания, как правило, характерно отсутствие заметной диастереоселективности (см. схемы 3 и 4) [15–17]. Для модельной реакции (схема 6) удалось разработать условия проведения сочетания, позволившие впервые выделить интермедиат, образующийся в результате первых двух Ad_E стадий, — моноциклическую тиофаниевую соль **19** в свободном состоянии в виде гексафторантимоната (т.пл. 88–90 °C с разл.) [21].

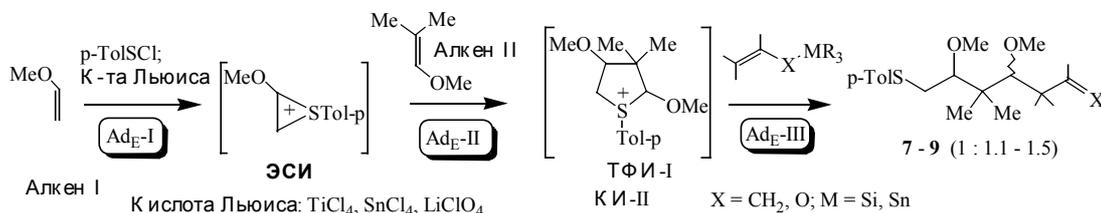
Установлено строение этой соли по данным РСА (для кристаллов) и ЯМР спектроскопии (для раствора). Детальный анализ параметров 1H и ^{13}C спектров четко показал, что соль **19** имеет в растворе ту же стереохимию, что и в кристалле. Мы также установили, что реакция выделенной соли с аллилсиланом (алкен-III, Ad_E -III стадия) дает тот же результат, как и в случае проведения *non-stop* последовательности всех трех Ad_E стадий и, значит, доказанная для соли **19** тиофаниевая структура может с достоверностью рассматриваться как истинная структура интермедиата КИ-II, образующегося *in situ* на Ad_E -II стадии всей последовательности реакций.

Установленный факт образования диастереомерно чистого интермедиата КИ-II (ТФИ-I, **19**) однозначно

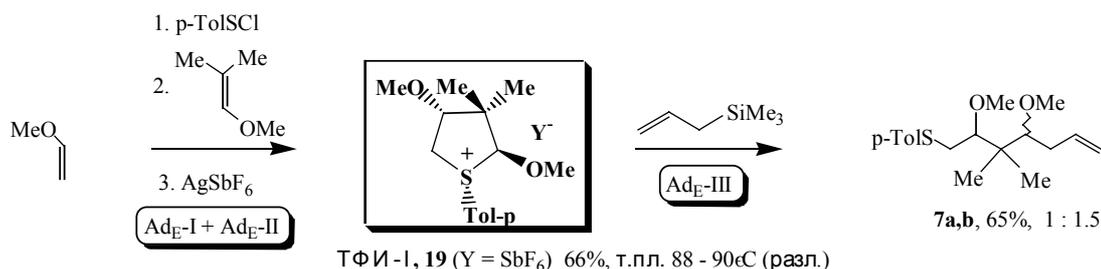
Схема 6

Сtereохимия и механизм. Неселективность сочетания при использовании двух ациклических алкеновых компонент

One-pot реакция (генерация ТФИ-I *in situ*):



Выделение соли ТФИ-I в свободном состоянии:



свидетельствует о том, что нестереоселективность образования конечных аддуктов **1—3**, **5—11** для реакций сочетания с участием ациклических виниловых эфиров в качестве обеих алкеновых компонент (см. схемы 3 и 4) обусловлена неселективностью раскрытия этого мостикового интермедиата на Ad_E -III стадии. Следовательно, эта стадия не может протекать по типу S_N2 процесса, и для нее наиболее вероятным является механизм типа S_N1 , который предполагает раскрытие мостика с образованием ациклического оксокарбениевого катиона **20** (см. схему 7) [21].* Взаимодействие по-

* Отметим, что ранее для процессов сходного типа, а именно для реакций ацеталей с аллилсиланами, катализируемых кислотами Льюиса, было показано, что наиболее вероятным механизмом является механизм S_N1 типа, предполагающий промежуточное образование оксокарбениевого интермедиата [22, 23].

следнего с нуклеофилом должно протекать неселективно в отсутствие каких-либо дополнительных факторов, способных экранировать подход реагента с какого-либо из альтернативных направлений.

Отметим, что обнаруженная в наших работах беспрецедентная способность тиофаниевых солей, например **19**, выступать как электрофилы в реакциях с алкеновыми субстратами, очевидно, обусловлена наличием метоксигруппы у α -углеродного атома сульфониевого центра, что и обеспечивает возможность легкого раскрытия цикла и образования активного электрофила — оксокарбениевого интермедиата **20**.

Тот же подход был использован при изучении механизма группы реакций, которые протекали с явно выраженной диастереоселективностью. На схеме 8 представлена модельная реакция, ре-

Схема 7

Механизм Ad_E -III стадии для реакций ТФИ-I (19**) (реакция S_N1 -типа)**

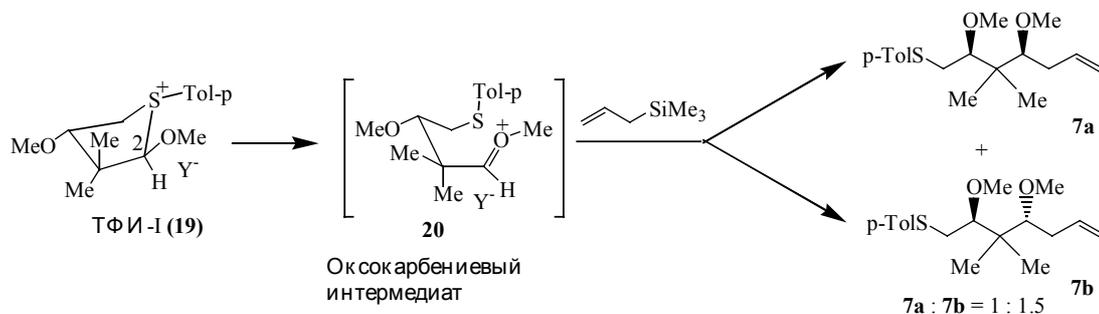
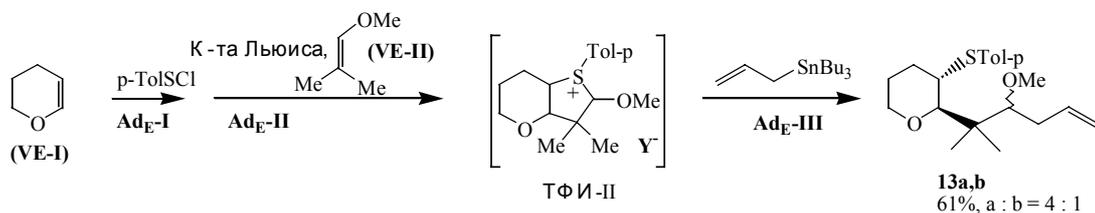


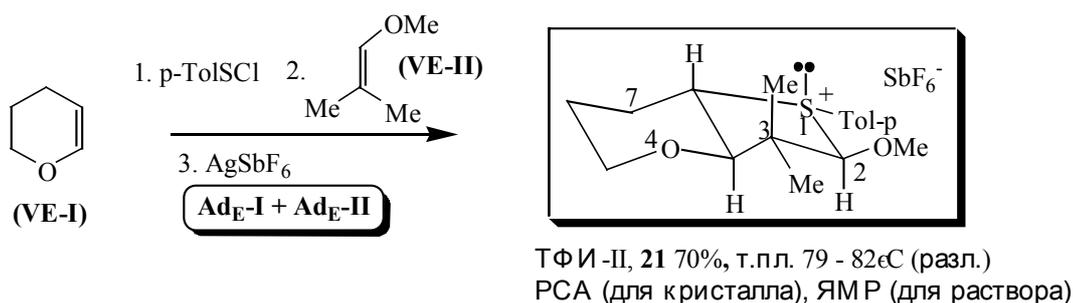
Схема 8

**Сtereoхимия и механизм.
Диастереоселективность сочетания при использовании дигидропирана
в качестве алкеновой компоненты**

One-pot реакция (генерация ТФИ-II *in situ*):



Выделение соли ТФИ-II в свободном состоянии:



зультатом которой является образование аддукта **13a,b** со значительным преобладанием одного из диастереомеров. В этом случае также удалось получить в свободном состоянии интермедиат ТФИ-II — бициклическую соль **21** [24, 25]. Строение этой соли было установлено по данным РСА и подтверждено для раствора данными ЯМР спектроскопии.

На схеме 9 приведены реакции соли **21** с аллилстаннаном или 2-силоксипропенем (Ad_E -III стадия, алкен-III компонента), которые приводят к образованию соответствующих аддуктов **13** и **15** с удовлетворительной (для **13**) или хорошей (для **15**) диастереоселективностью. Казалось бы, полученные результаты дают надежные основания считать, что в обоих случаях раскрытие мостикового иона **21** под действием С-нуклеофила протекает по механизму S_N2 типа. Механизм S_N2 автоматически предполагает, что диастереоселективное раскрытие цикла по схеме прямой атаки нуклеофила по центру С-2 осуществляется с обращением конфигурации. Однако, к нашему удивлению, данные РСА для основного диастереомера **13a** (для сульфона, полученного из **13a**), показали, что в этом продукте конфигурация по центру С-4 иден-

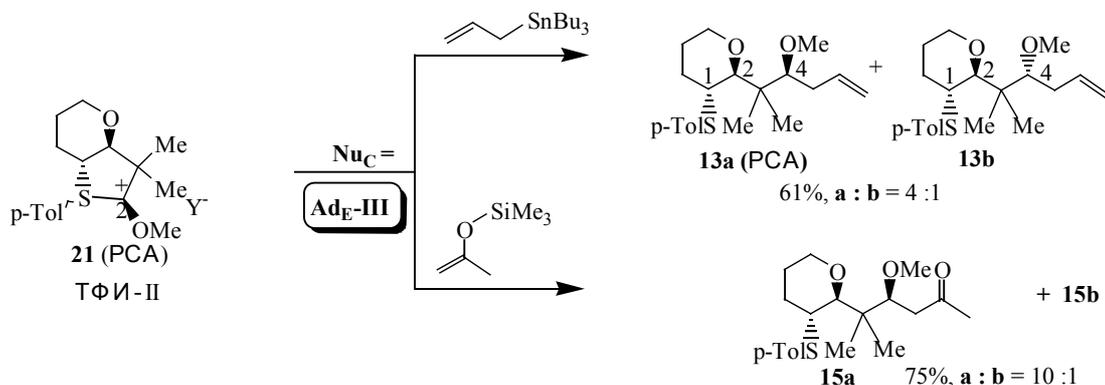
тична конфигурации по С-2 в соли **21**, и, следовательно, образование основного диастереомера **13a** протекает с сохранением конфигурации по реакционному центру катионоидного интермедиата **21**.

Этот факт однозначно свидетельствует о том, что и в рассматриваемом случае не могло иметь место прямое раскрытие сульфониового цикла по схеме механизма S_N2 . Отсюда, в соответствии с общепринятой логикой, следует вывод о том, что для показанной на схеме 9 реакции **21** с С-нуклеофилом (Ad_E -III стадия) также нужно принять S_N1 механизм, предполагающий первоначальное образование оксокарбениевого интермедиата **22**, который, очевидно, и является активным электрофилом в реакциях с алкен-III компонентой [24, 25].

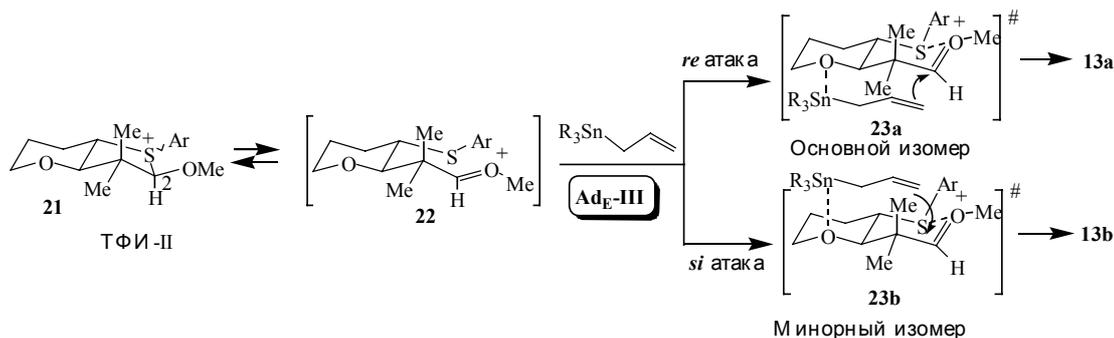
Более сложным оказался вопрос о природе факторов, определяющих стереохимию атаки нуклеофила по оксокарбениевому центру интермедиата **22**. Мы предположили, что наблюдаемую стереоселективность подхода нуклеофила к реакционному центру С-2 можно объяснить, если принять, что возможным альтернативам направления реакции отвечают переходные состояния, имею-

Схема 9

**Механизм Ad_E -III стадии для ТФИ-II.
Диастереоселективное формирование трех хиральных центров (при С-1, С-2 и С-4)
в получаемых аддуктах**



Возможный механизм S_N1 -типа:



щие квазибициклическую структуру типа **23a** и **23b**. Рассмотрение молекулярных моделей показало, что первая из этих структур пространственно менее затруднена, что и может объяснять преимущественность атаки с *re*-стороны, приводящей к основному изомеру **13a**. Конечно, предлагаемая схема механизма может рассматриваться всего лишь как рабочая гипотеза, и для того, чтобы выяснить природу факторов, определяющих стереохимию обсуждаемого превращения, требуется дополнительный экспериментальный материал, прежде всего относящийся к возможной роли природы ArS-группы и Nu_C.

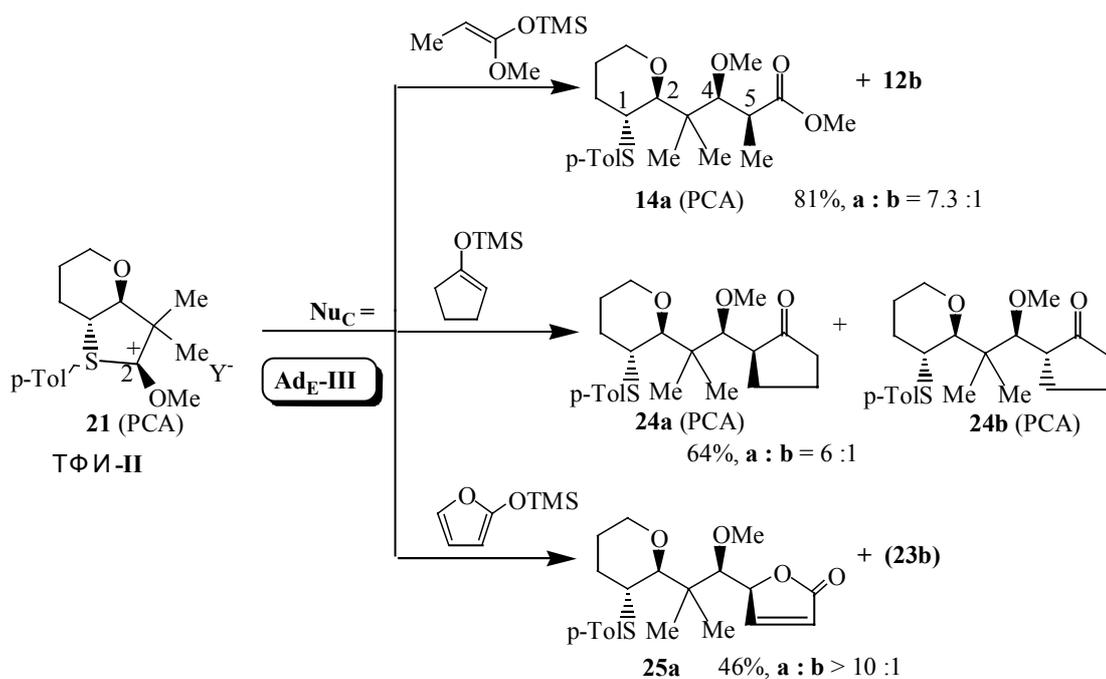
Эти же соображения приложимы к еще более сложному случаю, показанному на схеме 10. Нетрудно видеть, что при сборке аддуктов **14**, **24** и **25**

из исходных ахиральных «строительных блоков» возникают четыре новых хиральных центра и, следовательно, в принципе можно ожидать образования восьми диастереомеров. Но известный факт стереоспецифичного образования ключевого интермедиата этих реакций — соли **21** позволял сократить число возможных продуктов до четырех. В действительности как показал эксперимент, образуются лишь два диастереомера со значительным преобладанием одного из них [24, 25].

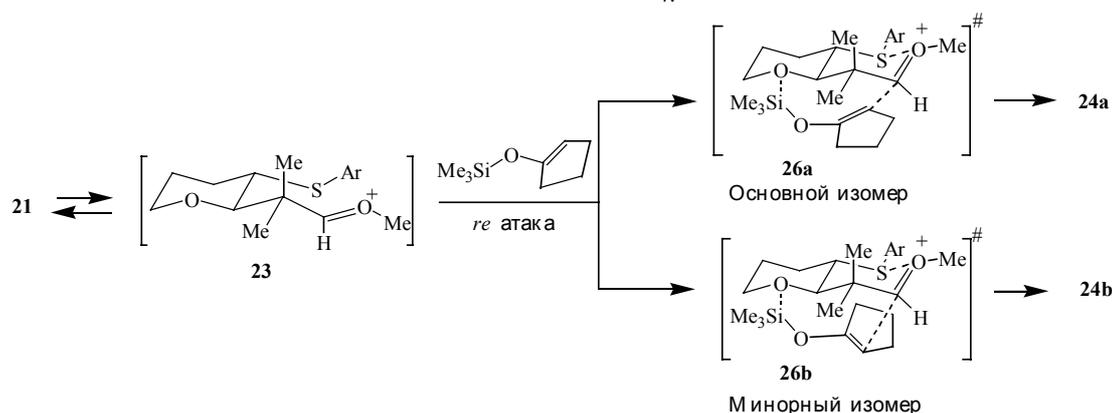
В случае аддукта **24** удалось однозначно установить (по данным PCA) стереохимию обоих диастереомеров **24a** и **24b**. Оказалось, что эти соединения различаются лишь конфигурацией по α-углероду цикlopентанового фрагмента, а их конфигурация по трем остальным центрам иден-

Схема 10

**Сtereохимия реакций соли 21.
Диастереоселективное образование четырех хиральных центров
(при C-1, C-2, C-4 и C-5) в получаемых аддуктах**



Возможный механизм S_N1 типа:



тична установленной ранее для аддукта **13a**. В терминах рассмотренного ранее механизма эти данные означают, что в рассматриваемом случае реализуется исключительно *re*-атака нуклеофила по оксокарбениевому центру интермедиата **23**. При этом, благодаря прохиральности завершающего нуклеофила — силиксициклопентена, возможно образование двух альтернативных переходных состояний, отвечающих двум вариантам ориентации атакующего реагента, показанным в структурах **26a** и **26b**. Как следует из рассмотрения молекулярных моделей, первая из них предпочтительнее по стерическим причинам, что, по-видимому, и объясняет преимущественное образование аддукта **24a**.

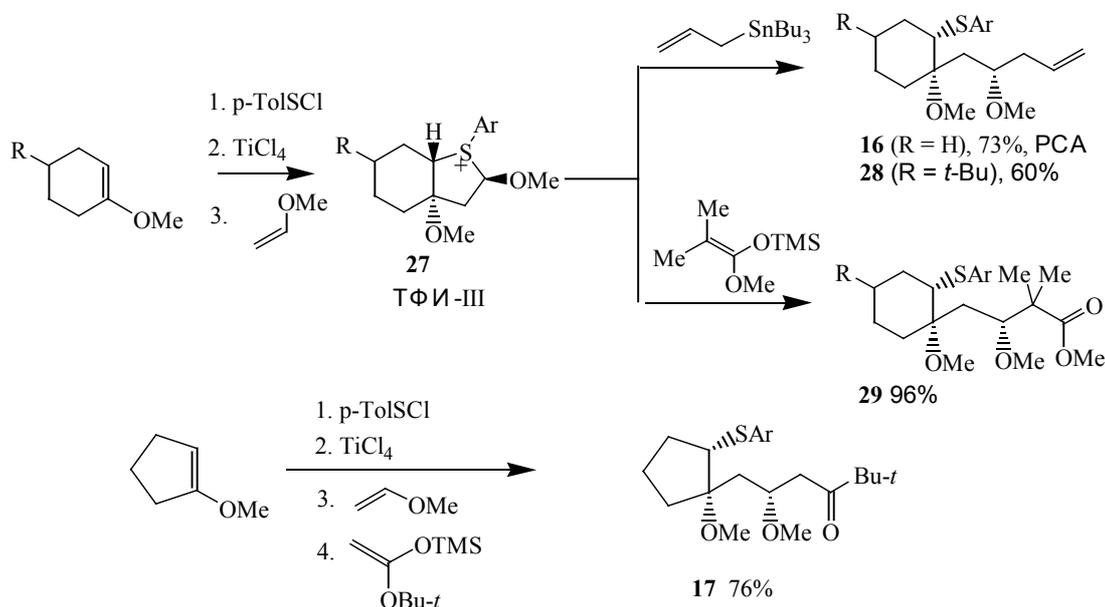
Практически полная диастереоселективность по всем трем образующимся хиральным центрам характеризует последовательности реакций, в которых в качестве первого алкенового компонента используются алкоксициклоалкены (схема 11). Действительно, для аддуктов **16**, **17**, **28**, **29** ¹H ЯМР анализ не обнаружил образования других диастереомеров, кроме показанных на схеме 11 [25]. Для этих реакций не удалось выделить в свободном состоянии соответствующие тиофаниевые интермедиаты. Однако в случае реакции с участием 1-

метоксициклогексена интермедиат этого типа ТФИ-III (R=H) в виде соли с перхлорат-анионом **27a** был полностью охарактеризован по данным ¹H ЯМР спектров. Сравнение стереохимии этого интермедиата и получаемого из него аддукта **16** (данные PCA) показало, что и в этом случае образование аддукта протекает с сохранением конфигурации по реагирующему центру интермедиата **27a**. Следовательно, здесь также приложимы соображения о возможном механизме этой стадии, которые были рассмотрены выше на других примерах.

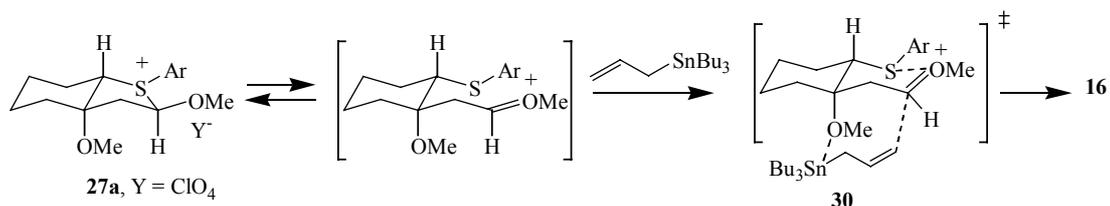
Конечно, оговорки, высказанные ранее по поводу механизма, представленного на схеме 9, в полной мере относятся к схемам 10 и 11. Следует также отметить, что, хотя механизм S_N1 типа универсально используется в многочисленных исследованиях, посвященных разработке методов стереоселективного проведения реакций ацеталей с различными C-нуклеофилами, вопрос о природе факторов, определяющих стереохимический результат превращений этого типа, остается все еще дискуссионным (см., например данные в работах, цитированных в [22, 23]).

Схема 11

1-Метоксициклоалкены в диастереоселективном синтезе



Возможный механизм S_N1-типа для соли ТФИ-III:



Некоторые итоги

Суммируем кратко основные результаты настоящего этапа работы.

1. Предложена новая методология многокомпонентного сочетания, основанная на контролируемой (тандемной) последовательности трех реакций электрофильного присоединения, результатом которой является сборка полифункциональной молекулы из четырех простых предшественников с образованием двух новых углерод-углеродных связей.

2. Показана общность разработанного сочетания для широкого круга алкоксиалкенов, используемых в качестве алкен-I и алкен-II компонент, а также для кремний- или оловосодержащих непредельных производных, завершающих последовательность в роли алкен-III компоненты.

3. Выявлена роль структурных факторов, контролирующих стерический ход сочетания, и на ряде примеров показана возможность использования разработанной последовательности как метода диастереоселективного получения соединений, содержащих до четырех вновь образующихся хиральных центров.

4. Доказана структура катионоидных интермедиатов, образующихся на ключевой стадии последовательности, и получены фактические данные о стерической направленности завершающей стадии, определяющей стереохимию конечного продукта.

5. Предложен и обоснован механизм этой ключевой стадии реакции и выдвинуты предположения о возможной природе факторов, влияющих на ее направленность.

Если обобщить результаты представленной работы, то главным итогом ее можно считать тот факт, что показана возможность и обозначены перспективы использования реакций электрофильного присоединения как базовых стадий в контролируемых последовательностях превращений. Этот новый подход по своей сути комплементарен хорошо известному, обратному по полярности подходу, основанному на реакциях нуклеофильного присоединения и, как и последний, может найти широкое применение в органическом синтезе.

Работа выполнена в рамках проекта, поддержанного Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 98-03-32970а), и российско-американского гранта АФГИР (№ RC-2207).

Выражаем глубокую признательность сотрудикам и студентам нашей группы, от напряженных

усилий которых более всего зависело (и зависит!) успешное развитие работ по данному проекту. Их имена, как соавторов наших публикаций, приведены в списке литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tietze L.F.* Chem. Rev., 1996, v. 96, p. 115.
2. *Tietze L.F., Beifuss U.* Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1993, v. 32, p. 131.
3. *Hudlicky T.* Chem. Rev., 1996, v. 96, p. 3.
4. *Parsons P.I., Penkett C.S., Shell A.J.* Ibid., 1996, v. 96, p. 195.
5. *Posner G.H.* Ibid., 1986, v. 86, p. 831.
6. *Ho T.-L.* Tandem Reactions in Organic Synthesis, N.Y.: Wiley-Interscience, 1992.
7. *Wender P.A., Miller B.P.* Organic Synthesis: Theory and Applications. Ed. T. Hudlicky. Greenwich: JAP Press, CT, 1993, v. 2, p. 27.
8. *Perlmutter P.* Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis, Tetrahedron Organic Series. Oxford: Pergamon, 1992, 373 p.
9. *Johnson W.S.* Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1976, v. 15, p. 9.
10. *Knight D.W., Ojhara B.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1983, p. 955.
11. *Posner G.* An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents. N.Y.: Wiley, 1980, 139 p.
12. *Fish P.V., Johnson W.S.* J Org. Chem. 1994, v. 59, p. 2324.
13. *Heathcock C.H.* Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 665.
14. *Smit W.A., Smolyakova I.P., Cap1e R.* Chem. Rev., 1994, v. 94, p. 2359.
15. *Heyford A., Lovdahl M., Lazareva M.I. e. a.* Mendeleev Commun., 1997, p. 48.
16. *Lasareva M.I., Krischenko Y.K., Heyford A. e.a.* Tetrahedron Lett., 1998, v. 39, p. 1083.
17. *Лазарева М.И., Крыщенко Ю.К., Хейфорд Э., Ловдаль М. и др.* Изв. АН. Сер. хим., 1998, с.924.
18. *Fisher P.* In: The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulfur Analogs. Ed. S. Patai. N.Y.: Wiley, 1980, Supplement E. Ch. 17.
19. *Бодриков И. В., Чумаков Л. В., Прядилова А.Н. и др.* Ж. орг. химии, 1984, т. 20, с. 2257.
20. *Dittmer D., Patwardhan B.H.* In: The Chemistry of Sulfoxonium Group. Eds. C. J. M. Stirling, S. Patai. N.Y.: Wiley, 1981, Ch. 13.
21. *Lasareva M.I., Krischenko Y.K., Cap1e R., Wakefield D., Heyford A., Smit W.A., Shashkov A.S.* Tetrahedron Lett., 1998, v. 39, p. 8789.
22. *Sammakia T., Smith R.S.* J. Am. Chem. Soc., 1992, v. 114, p. 10998.
23. *Denmark S.E., Almstead N.G.* Ibid., 1991, v. 114, p. 10998.
24. *Lasareva M.I., Krischenko Y.K., Cap1e R., Young V.G., Jr., Smit W.A.* Mendeleev Commun., 1999, p. 24.
25. *Лазарева М.И., Крыщенко Ю.К., Кэйпл Р., Смит В.А. и др.* Изв. АН. Сер. хим., 2000, с. 82.