

*Посвящается Афанасию Андреевичу Ахрему
в связи с 95-летием со дня рождения*

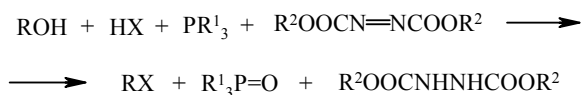
Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, М. А. Юровская

**РЕАКЦИЯ МИЦУНОБУ
В ХИМИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ.
ОБРАЗОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
(ОБЗОР)**

Рассмотрены методы создания азотсодержащих гетероциклических систем, предполагающие образование связи C–N в условиях реакции Мицунобу.

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклические соединения, алкалоиды, защитные группы, реакция Мицунобу.

Реакция Мицунобу [1–4] представляет собой взаимодействие соединений, содержащих подвижный атом водорода НХ, со спиртами в присутствии системы реагентов – эфир азодикарбоновой кислоты и фосфин PR^1_3 . Результат этого взаимодействия – образование продукта алкилирования RX , сопровождающееся окислением фосфина PR^1_3 до фосфинооксида $R^1_3P=O$ и восстановлением эфира азодикарбоновой кислоты до соответствующего гидразина.

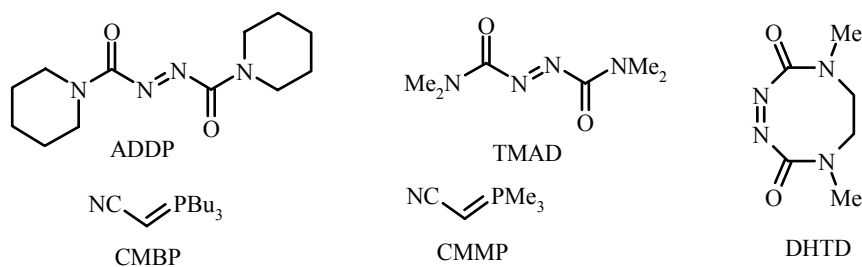


Реакция осуществляется в очень мягких условиях, обычно при комнатной температуре. При использовании хирального вторичного спирта ROH реакция, как правило, стереоспецифична и сопровождается обращением конфигурации асимметрического атома углерода спирта [1–3].

С момента первого сообщения [5] реакция Мицунобу стала мощным инструментом синтетической органической химии, нашла широкое применение в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, оптически активных веществ, стероидов, алкалоидов, углеводов, нуклеозидов [1–4, 6]. Именно использование реакции Мицунобу позволило в ряде случаев синтезировать новые физиологически активные соединения или предложить новые высокоэффективные синтетические подходы. Реакции Мицунобу посвящено несколько обзоров [1–4, 6, 7]. В работе [6] суммированы данные по использованию реакции Мицунобу в синтезе алкалоидов. Различные экспериментальные приемы, позволяющие упростить выделение продуктов реакции Мицунобу RX из реакционной смеси, включая применение реагентов, привитых на полимерный носитель, рассмотрены в обзоре [7].

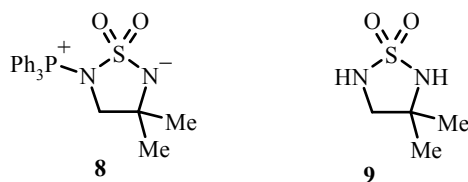
асимметрического атома углерода молекулы спирта, хотя известны и исключения [9–11]. Обращение конфигурации не наблюдается при анхимерном содействии соседних групп [11] и при реализации мономолекулярного механизма нуклеофильного замещения, например при гликозирвании [2]. В отсутствие других нуклеофильных реагентов происходит алкилирование аниона диэтилового эфира гидразиндикарбоновой кислоты (**5**), что приводит к образованию гидразина **7**.

В качестве субстратов для алкилирования в условиях реакции Мицунобу применяются различные OH-, NH-, SH-, S-кислотные соединения, такие как, карбоновые кислоты, фенолы, имиды, гидроксаматы, NH-кислотные гетероциклы, сульфонамиды, β-кетоефиры, тиамины [3]. Высокие выходы продукта алкилирования при использовании классической окислительно-восстановительной системы отмечены для соединений с $pK_a < 15$ [3]. Для распространения реакции Мицунобу на субстраты с большими значениями pK_a были предложены другие окислительно-восстановительные системы – комбинации трибутилфосфина и амидов азодикарбоновой кислоты, таких как азодикарбонилдиперидин (ADDP) [12], тетраметилазодикарбоксамид (TMAD) [13, 14], диметилгексагидротетразоциндон (DHTD) [13, 14], а также фосфораны (цианометилтрибутилфосфоран (CMBP) [13, 14] и цианометилтриметилфосфоран (CMMP) [13, 14].



Вместо DEAD в комбинации с PPh_3 часто используют диизопропиловый (DIAD) и ди-*трет*-бутиловый (DBAD) эфиры азодикарбоновой кислоты (см. примеры в основной части). В некоторых случаях вместо PPh_3 можно использовать триизопропилфосфит [15].

Сообщалось об использовании в качестве альтернативы классической окислительно-восстановительной системе бетаина **8** [16], который легко получается при реакции циклического сульфида **9** с PPh_3 и DEAD. Бетаин **8** оказался особенно эффективен для субстратов, чувствительных к фосфинам [17, 18].



Также предложено большое число окислительно-восстановительных систем, применение которых облегчает выделение целевого продукта из реакционной смеси [7, 19].

В качестве алкилирующих агентов в реакции Мицунобу используются,

главным образом, первичные и вторичные спирты, хотя известны примеры использования и третичных спиртов [20]. Реакция Мицунобу широко применяется для построения циклических структур [3, 6].

2. Образование гетероциклических систем в условиях реакции Мицунобу

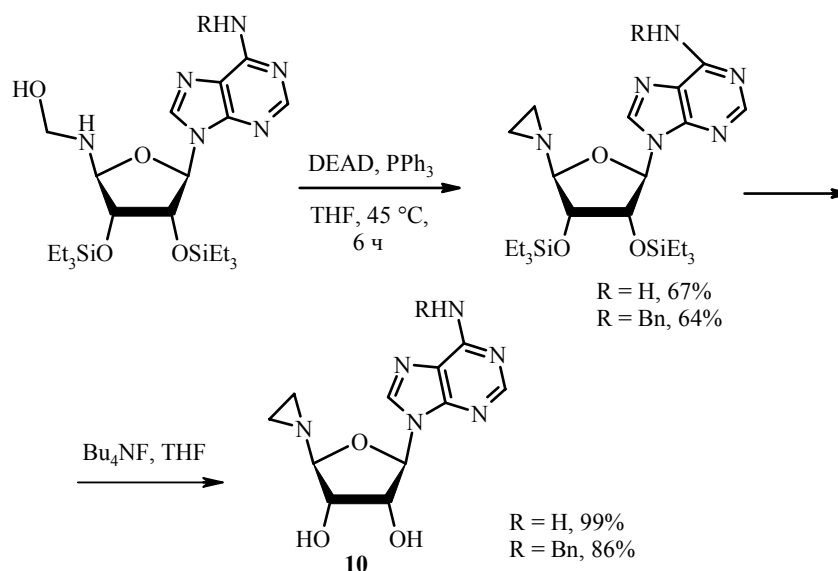
Использование реакции Мицунобу для создания эндоциклической связи C–N позволяет получить широкий спектр насыщенных и частично насыщенных гетероциклических систем. Размер цикла варьируется от малых (трех- и четырехчленных) до макроциклов. Для реализации гетероциклизации в условиях реакции Мицунобу обычно используют субстраты, содержащие при атоме азота электроноакцепторные (например ацильные, сульфонильные) группы, увеличивающие NH-кислотность, хотя известен ряд примеров циклизации неактивированных аминоспиртов [6, 21, 22].

2.1. Получение трехчленных циклов

Азиридины – широко используемые реагенты в органическом синтезе [22, 23]. Они могут быть получены циклизацией соответствующих вицинальных аминоспиртов в условиях реакции Мицунобу (табл. 1). Выходы обычно умеренные, что связано с невысокой кислотностью аминогруппы. Циклизацию проводят при продолжительном нагревании в толуоле или ТГФ [22, 24].

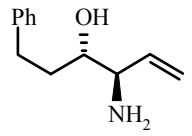
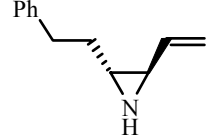
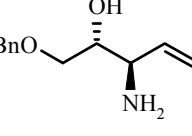
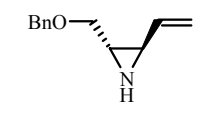
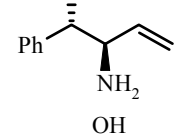
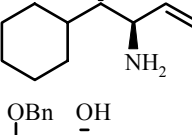
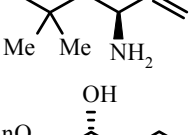
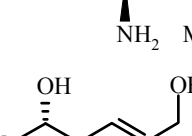
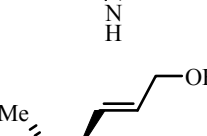
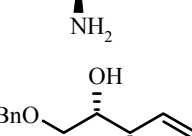
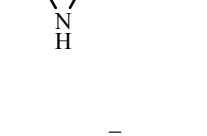
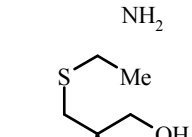
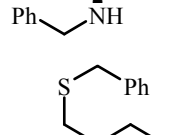
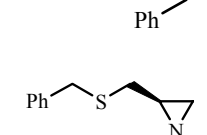
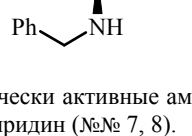
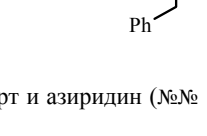
Следует отметить, что пространственно затрудненные аминоспирты (табл. 1, № 3–5), а также *син*-аминоспирт (табл. 1, № 8) не образуют азиридинов при использовании системы DEAD и PPh₃.

Циклизация вицинальных аминоспиртов в условиях реакции Мицунобу была также успешно использована для синтеза производных аденозина **10**, содержащих азиридиновый фрагмент [25].



Т а б л и ц а 1

Циклизация вицинальных аминспиртов в присутствии PPh_3 и DEAD

№*	Аминспирт	Азиридин	Растворитель	Выход, %	Лит.
1			ТГФ PhMe	44 52	[22]
2			PhMe	50	[22]
3		—	PhMe	0	[22]
4		—	PhMe	0	[22]
5		—	PhMe	0	[22]
6			PhMe	54	[22]
7			PhMe	53	[22]
8		—	PhMe	0	[22]
9			ТГФ	69	[24]
10			ТГФ	61	[24]

* Оптически активные аминспирт и азиридин (№№ 1–6 и 9, 10), рацемические аминспирт и азиридин (№№ 7, 8).

Для получения оптически активных 2-этилазиридинов [23] проводи-

ли циклизацию вицинальных аминокспиртов, содержащих электроноакцепторные активирующие группы при атоме азота, с окислительно-восстановительной системой DEAD–PPh₃ при 0–25 °С в течение 0.5–2.5 ч, выходы продуктов циклизации варьировались от высоких до близких к количественному (табл. 2).

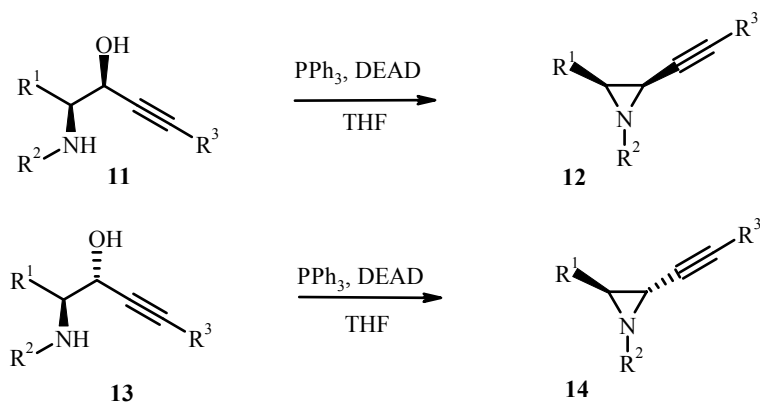


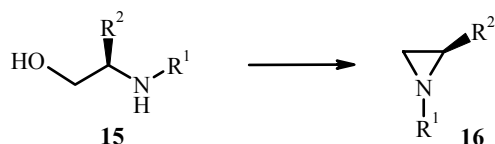
Таблица 2

Синтез 2-этинилазиридинов в условиях реакции Мицунобу*

№	R ¹	R ²	R ³	Амино-спирт	Азири-дин	T, °С	Время, ч	Выход, %
1	<i>i</i> -Pr	Boc	TMS	11a	12a	25	0.5	96
2	<i>i</i> -Pr	Boc	TMS	13a	14a	25	2	73
3	<i>i</i> -Pr	Mts	H	11b	12b	0	0.5	97
4	<i>i</i> -Pr	Mts	H	13b	14b	0	0.5	98
5	<i>i</i> -Pr	Boc	H	11c	12c	25	0.5	87
6	<i>i</i> -Pr	Boc	H	13c	14c	25	2	64
7	TBSOCH ₂	Mts	TMS	11d	12d	0	0.5	94
8	TBSOCH ₂	Mts	H	11e	12e	0	0.5	96
9	TBSOCH ₂	Mts	TMS	13d	14d	0	0.5	99
10	TBSOCH ₂	Mts	H	13e	14e	0	0.5	95

* TMS – триметилсилл; Mts – 2,4,6-триметилбензолсульфонил; TBS – *трет*-бутилдиметилсилл.

Циклизацией производных серина **15**, содержащих активирующую группу при атоме азота, с высокими выходами были получены азиридины **16** [19, 26, 27] (табл. 3).



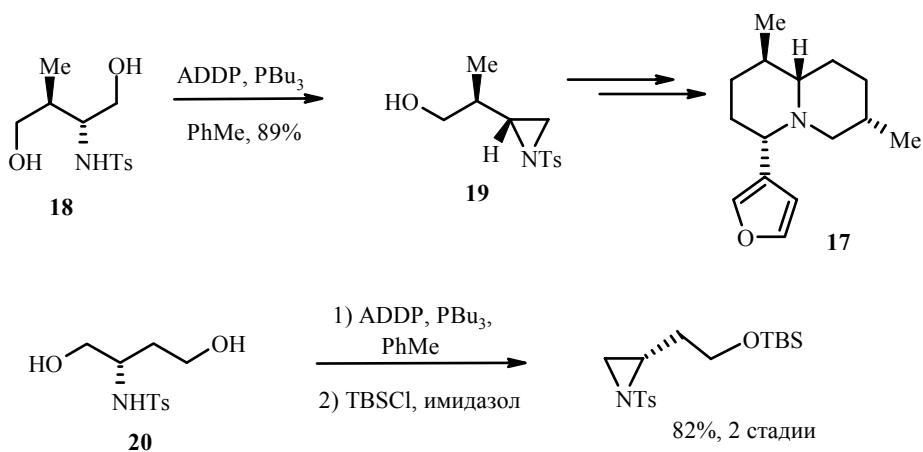
Циклизация производных серина*

№	R ¹	R ²	Условия	Выход, %	Лит.
1	Ns	CO ₂ <i>t</i> -Bu	DEAD, PPh ₃ , THF	92	[27]
2	Ns	4-Метил-2,6,7-триокса- бицикло[2.2.2]октил	DEAD, PPh ₃ , THF	98	[26]
3	Boc	CO ₂ Bn	DEAD, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂	92	[19]
4	Boc	CO ₂ Bn	Ди- <i>n</i> -хлорбензилазо- дикарбоксилат, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂	88	[19]

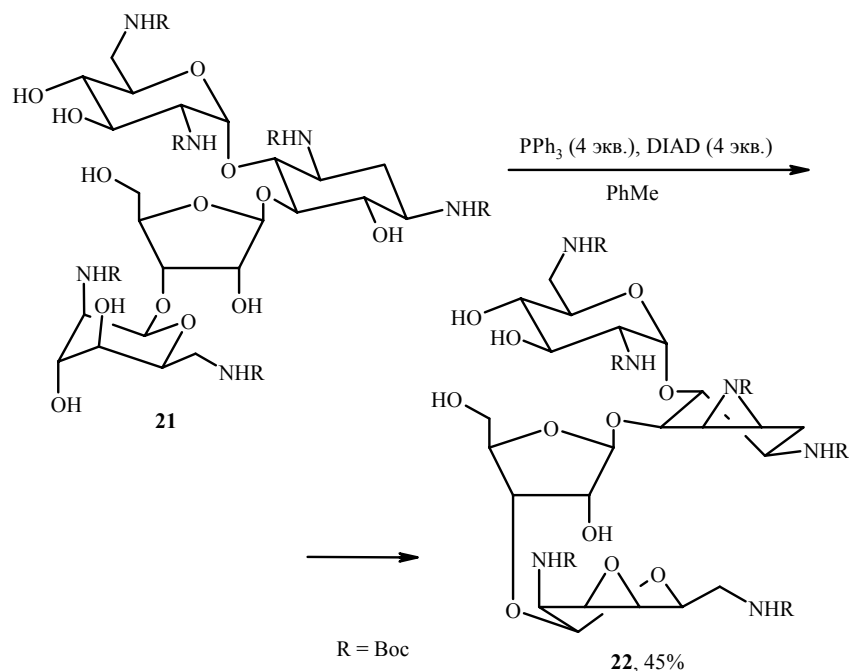
* Ns = *o*-нитрофенилсульфонил.

Таким образом, образование трехчленного азиридинового цикла легко осуществимо для субстратов, содержащих как *tert*-бутоксикарбонильную, так и сульфонильные активирующие группы.

В синтезе алкалоида (-)-дезоксинуфаридина (**17**) была проведена селективная циклизация аминодиола **18** с образованием азиридина **19** [28]. Это отражает известную более высокую скорость образования трехчленных циклов по сравнению с четырехчленными [29]. Вместе с тем, циклизация аминодиола **20** также приводит к соответствующему азиридину, а не пиперидину [30], хотя известно, что образование шестичленных циклов в результате внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения происходит более легко [29].



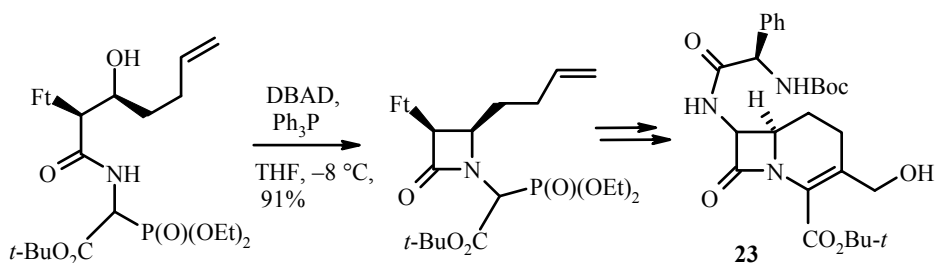
Замыкание трехчленных циклов – азиридинового и оксиранового – наблюдалось при взаимодействии N-*Boc* неомицина В (**21**) с избытком PPh₃ и DIAD в толуоле [31]. Кроме бисангидропроизводного **22** было выделено моноангидропроизводное, содержащее оксирановый и не содержащее азиридиновый цикл с выходом 33% (на схеме не показано).



Ранее соединению **22**, полученному в аналогичных условиях, ошибочно была приписана структура, содержащая азиридиновый и азетидиновый циклы [32].

2.2. Получение четырехчленных циклов

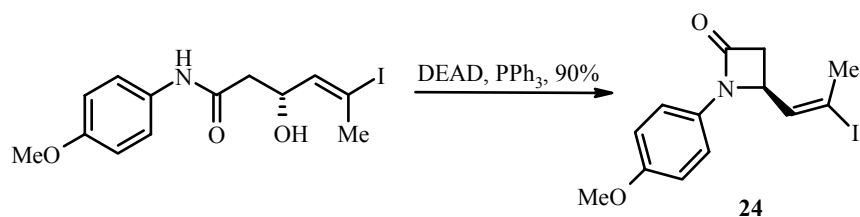
Среди четырехчленных азотсодержащих гетероциклов особое место занимают β -лактамы. Этот гетероциклический фрагмент входит в структуру широкого круга антибиотиков, таких как пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы [33–35]. Удобным методом синтеза β -лактамов может служить реакция Мицунобу [33–37]. Существенным преимуществом амидных субстратов служит их повышенная NH-кислотность, для успешного осуществления циклизации в условиях реакции Мицунобу не требуется введения дополнительных активирующих групп. Замыкание β -лактамного цикла в условиях реакции Мицунобу было использовано в синтезе карбацефалоспорина **23** [33].



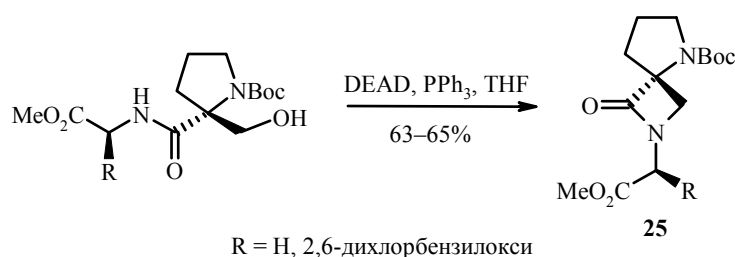
Ft = 1,3-диокса-1,3-дигидроизоиндол-2-ил

Аналогично был получен азетидинон **24**, промежуточное соединение

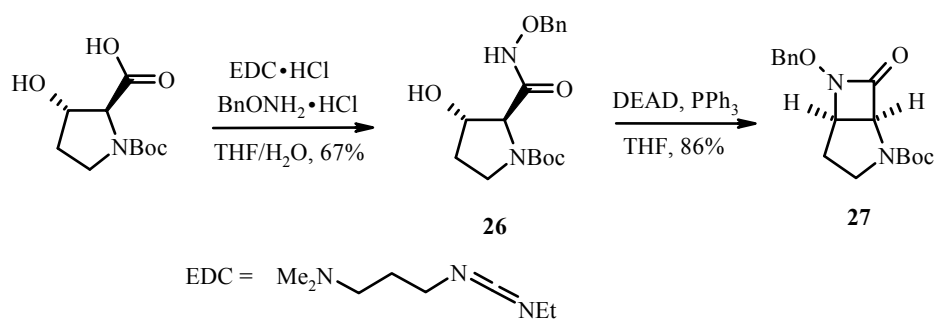
в синтезе противоопухолевого препарата ланкасидина С, выделенного из *Streptomyces* [36].



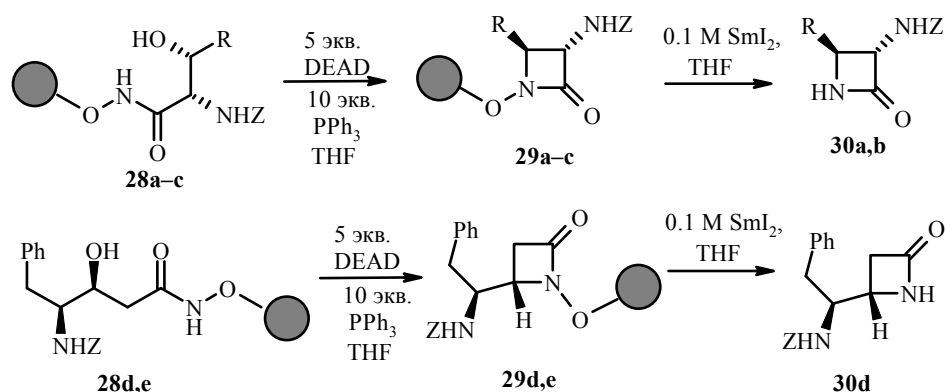
Реакция Мицунобу была использована также для получения спироциклических β-лактамов **25** [37].



Гидроксаматы представляют собой удобные субстраты для алкилирования в условиях реакции Мицунобу [4]. Так, при циклизации гидроксамата **26**, полученного из *транс*-3-гидрокси-L-пролина, образуется бициклическое соединение **27** – предшественник ряда известных ингибиторов β-лактамазы [34].

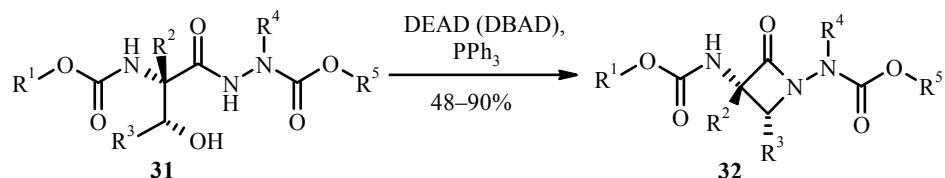


Разработан твердофазный способ получения β-лактамов, основанный на реакции Мицунобу с использованием производных гидроксиамино-кислот **28**, привитых на полимер [35]. В этом случае для более полной конверсии требуется значительный избыток PPh₃ и DEAD.



a R = H, Z = Cbz; **b** R = Me, Z = Boc; **c** R = H, Z = Fmoc; **d** Z = Boc; **e** Z = Fmoc
Cbz – бензилоксикарбонил; Fmoc – 9-флуоренилметоксикарбонил

Серия пептидомиметиков, содержащих β -лактамный фрагмент, потенциально новых ингибиторов протеаз, была получена циклизацией гидразидов **31** – производных серина и треонина (табл. 4) [38, 39].



Т а б л и ц а 4

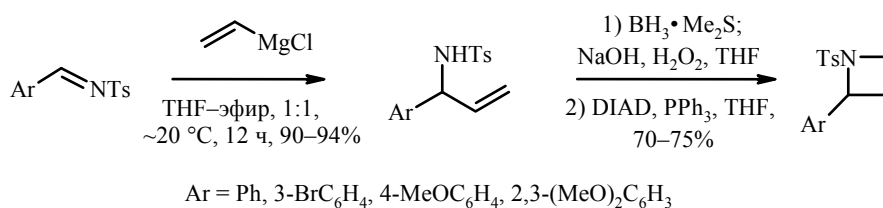
Циклизация производных серина и треонина

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход 32 , %	Лит.
1	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	Bn	88	[38]
2	Bn	H	H	Me	<i>t</i> -Bu	89	[38]
3	<i>t</i> -Bu	H	H	<i>i</i> -Pr	Bn	71	[38]
4	<i>t</i> -Bu	H	H	<i>i</i> -Bu	Bn	79	[38]
5	<i>t</i> -Bu	H	H	Bn	Bn	48	[38]
6	<i>t</i> -Bu	H	Me	Me	Bn	90	[38]
7*	<i>t</i> -Bu	Bn	H	Me	Bn	85	[39]

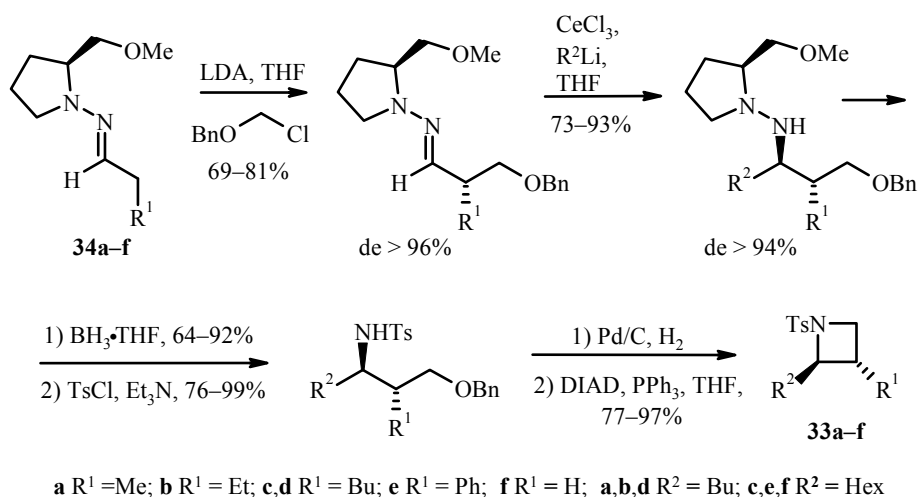
* Рацемические соединения.

На стадии замыкания цикла в условиях реакции Мицунобу в качестве азокomпонента помимо диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты был использован также и ди-*трет*-бутиловый эфир (табл. 4, № 1, 2, 5, 6). Это связано с тем, что ряд β -лактамов **32** и побочно образующийся диэтиловый эфир гидразинодикарбоновой кислоты оказалось сложно разделить хроматографически. Использование ди-*трет*-бутилового эфира азодикарбоновой кислоты облегчило выделение целевых продуктов реакции.

Серия N-тозил-2-арилазетидинов была получена из тозилминов ароматических альдегидов [40], на заключительной стадии синтеза происходит циклизация в условиях реакции Мицунобу аминспирта, содержащего тозилную активирующую группу при атоме азота.

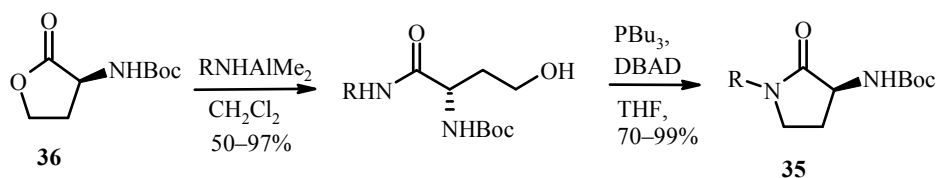


Предложен также асимметрический вариант синтеза оптически чистых азетидинов **33** [41] из хирального гидразона **34**, включающий циклизацию N-тозиламиноспиртов.



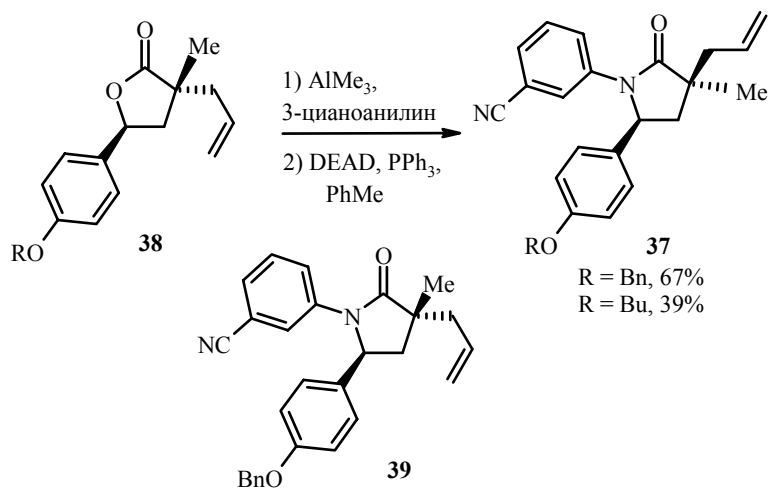
2.3. Получение пятичленных циклов

Как и в случае β-лактамов, образование γ-лактамного цикла легко осуществимо в условиях реакции Мицунобу [42–44]. Так, серия энантиомерно чистых 3-аминопирролидонов **35** была получена исходя из (S)-гомосеринолактона **36** [42]. Реакцию Мицунобу проводили в присутствии системы DBAD–PBU₃ при комнатной температуре. Высокие выходы продуктов циклизации наблюдались как для ароматических, так и для алифатических амидов.

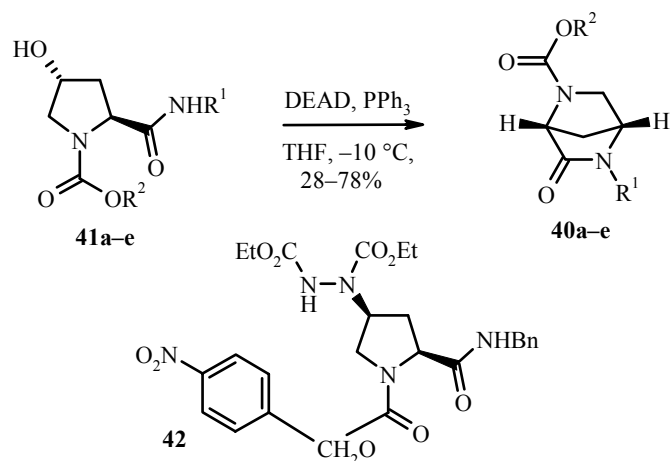


R = 2-Пу, 3-Пу, 4-Пу, пиразин-2-ил, пиримидин-4-ил, 4-(морфолин-4-ил)фенил, изохинолин-5-ил, хинолин-5-ил, тиазол-2-ил, изоксазол-3-ил, 3-тетрагидрофурил, 1-бензилпирролидин-3-ил, 1-бензилпиперидин-4-ил

Аналогично были получены γ -лактамы **37** исходя из γ -лактонов **38** [43]. Ациклические амиды, образующиеся на первой стадии, не выделяли. В случае R = Bn из реакционной смеси был выделен также диастереомер **39** с выходом 10%.

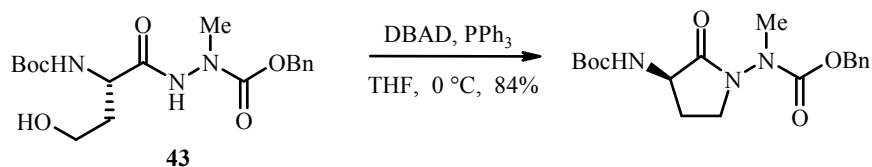


Бициклические соединения **40**, содержащие γ -лактамный фрагмент, были получены из анилидов N-защищенного (2*S*,4*R*)-3-гидроксипролина **41** [44]. При использовании вместо анилидов бензиламида (**41**, R¹ = Bn, R² = 4-O₂NC₆H₄CH₂) циклизация не происходит, и было выделено моноциклическое производное **42**, образовавшееся вследствие S_N2-замещения с участием аниона диэтилового эфира гидразиндикарбоновой кислоты.



a R¹ = 4-O₂NC₆H₄; **b** R¹ = 2-O₂NC₆H₄; **c** R¹ = 2-(CH₂=CHCH₂OOC)C₆H₄;
d R¹ = 3-(CH₂=CHCH₂OOC)C₆H₄; **e** R¹ = Ph; **a-d** R² = CH₂CH=CH₂; **e** R² = 4-O₂NC₆H₄CH₂

Легко с образованием пятичленного цикла протекает циклизация гидразида **43** [39].



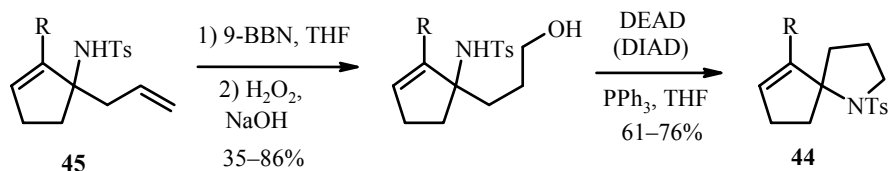
Описан ряд методов получения пирролидинов, заключающихся в циклизации спиртов, содержащих сульфонамидную или карбаматную группы, при использовании классической окислительно-восстановительной системы DEAD–PPh₃ [45–47]. Результаты этих исследований суммированы в табл. 5. Если для циклизации спиртов, содержащих карбаматную группу требуется нагревание до 60 °С (табл. 5, № 1, 2), то сульфонамиды превращаются в продукты циклизации с высоким выходом уже при 0 °С (табл. 5, № 3–5).

Т а б л и ц а 5

**Получение пирролидинов циклизацией аминоспиртов,
содержащих активирующую группу при атоме азота**

№	Спирт	Пирролидин	Выход, %	Лит.
1			55	[45]
2			63	[45]
3			91	[46]
4			88	[47]
5			70	[47]

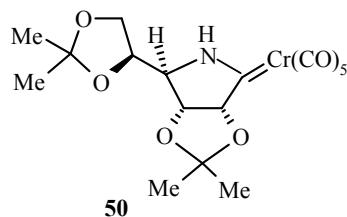
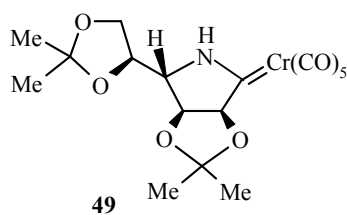
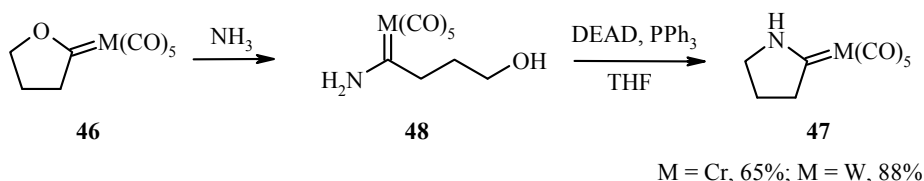
Серия спироциклических соединений **44** была получена из аллилсульфонамидов **45** в результате гидроборирования и последующей циклизации в условиях реакции Мицунобу [48].



R = *n*-Bu, Me₃SiCH₂, Ph, *s*-Bu

9-BBN = 9-борабицикло[3.3.1]нонан

Сообщалось о возможности превращения оксациклопентилиденовых комплексов хрома и вольфрама **46** в соответствующие азациклопентилиденовые аналоги **47** с предварительным аминлизом, сопровождающимся раскрытием цикла, и последующим замыканием нового пирролидинового цикла [49]. Циклизацию аминокарбеновых комплексов **48** проводили в присутствии PPh₃ и DEAD, и азациклопентилиденовые комплексы были выделены с хорошими выходами. Данный подход был использован в синтезе иминофуранозилиденовых комплексов **49** и **50** [50].



Предложен твердофазный метод синтеза 2-имидазолидинтионов **51**, включающий циклизацию в условиях реакции Мицунобу закрепленных на полимерном носителе N-(2-гидроксиэтил)тиомочевин **52** (табл. 6) [51].

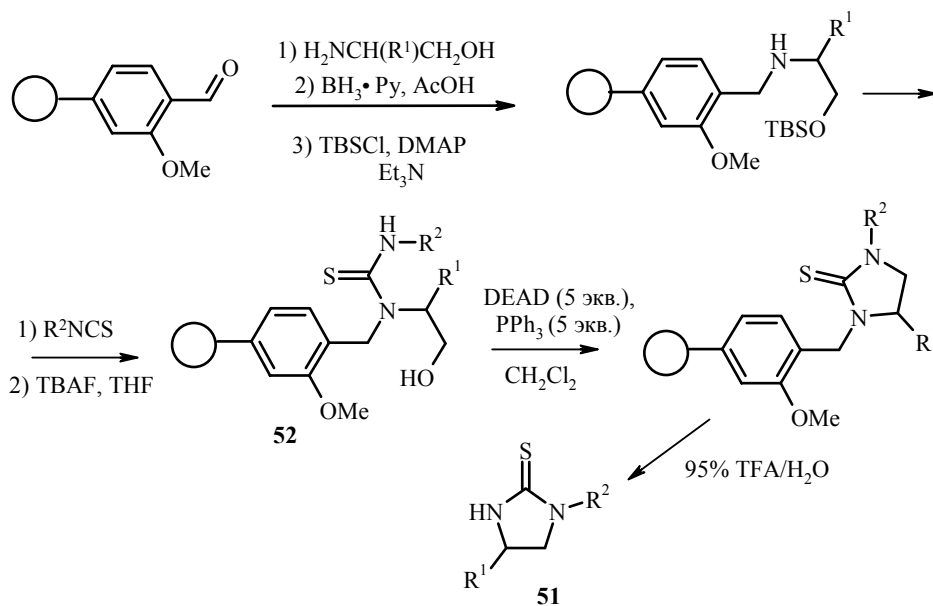
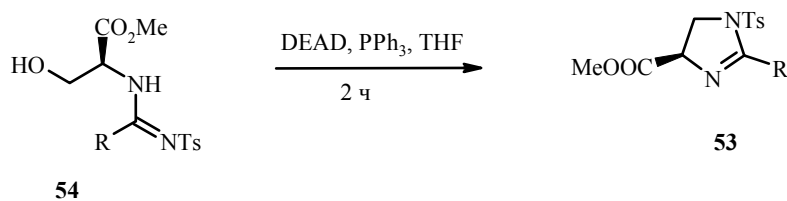


Таблица 6

Твердофазный синтез 2-имидазолидинтионов

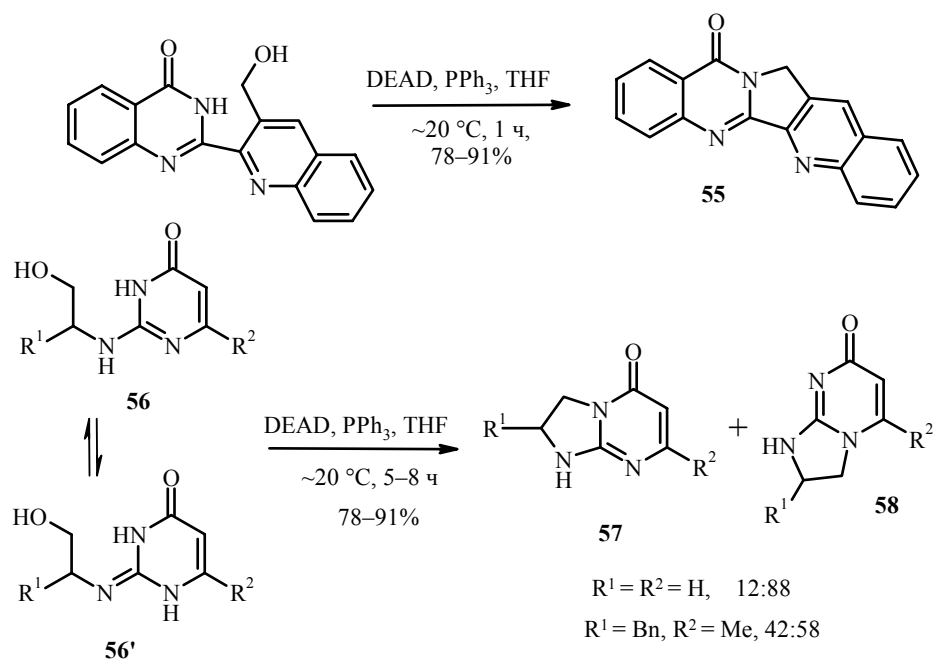
№	R^1	R^2	Суммарный выход 51 , %	Чистота, %
1	H	<i>i</i> -Pr	45	72
2	H	Ph	52	74
3	H	4-MeC ₆ H ₄	61	81
4	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	50	99
5	H	4-ClC ₆ H ₄	66	82
6	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	40	90
7	H	4-NCC ₆ H ₄	59	94
8	H	2-Cl-4-O ₂ NC ₆ H ₃	71	93
9	H	2-MeO-4-O ₂ NC ₆ H ₃	75	95
10	Me	4-O ₂ NC ₆ H ₄	54	96
11	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	4-O ₂ NC ₆ H ₄	63	92

Ряд производных 4,5-дигидроимидазол-4-карбоновой кислоты **53** был получен в результате внутримолекулярной циклизации амидинов **54** [52]. Интересно отметить, что при использовании формамидина (**54**, R = H) выделить продукт циклизации не удалось.

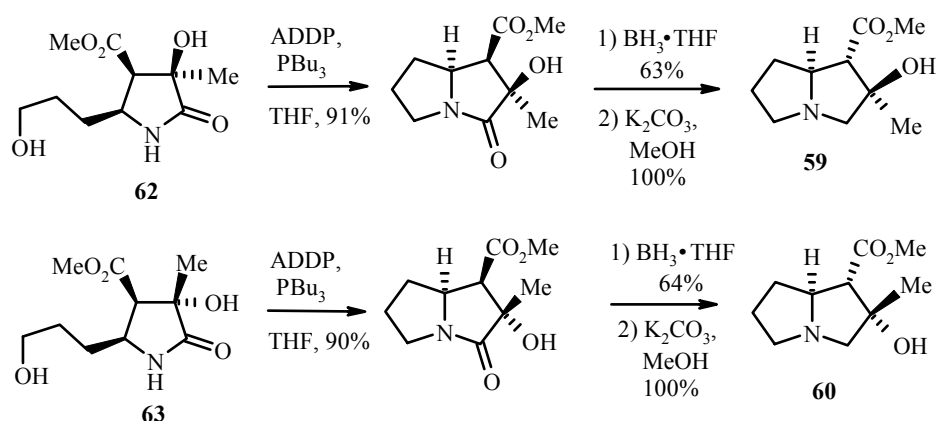


R = циклопентил, 45%; R = Pr, 39%; R = Bn, 32%; R = H, 0%

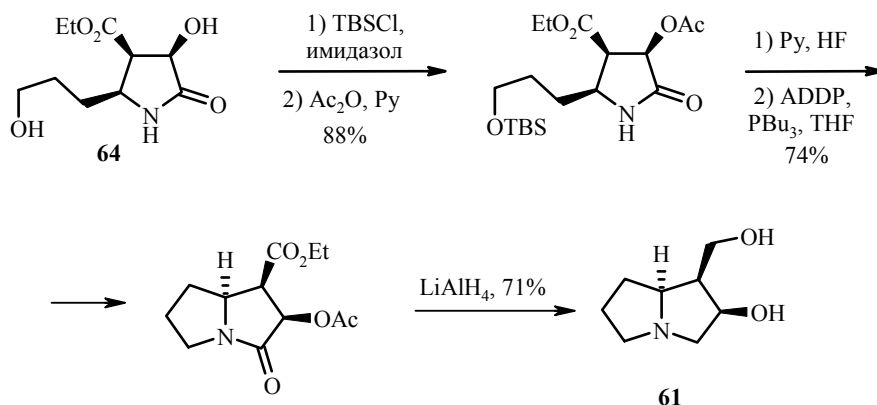
Реакция Мицунобу была использована для построения конденсированных гетероциклических систем, содержащих аннелированный пятичленный фрагмент [53–55]. В синтезе имидазо[1,2-*a*]пиримидинонов [53] и алкалоида люотонина А (**55**) [54], обладающего цитотоксическим действием, было осуществлено внутримолекулярное алкилирование пиримидинонового фрагмента в присутствии DEAD и PPh₃. При циклизации пиримидинонов **56** наблюдается образование двух региоизомеров **57** и **58**, причем продукт алкилирования по атому N-1 преобладает.



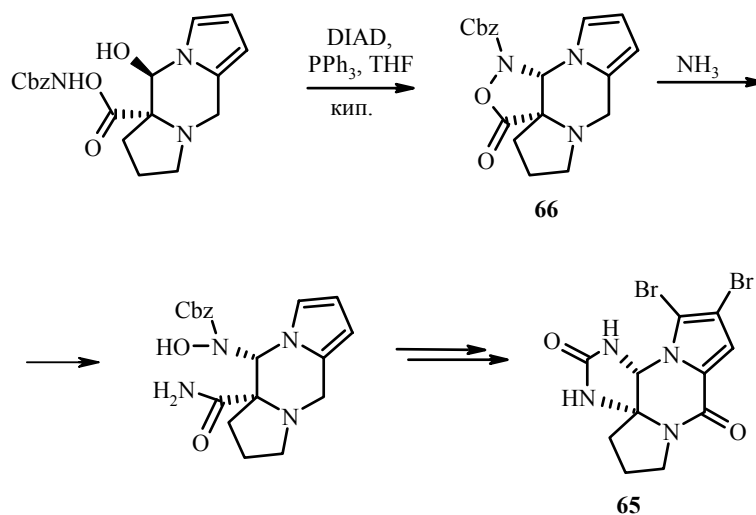
Предложен метод синтеза пирролизидиновых алкалоидов изотуссилагина (**59**), туссилагина (**60**) и (-)-петасинецина (**61**), ключевая стадия которого связана с использованием внутримолекулярной реакции Мицунобу [55].



Циклизация производных пирролидонов **62** и **63** в присутствии ADDP и PBu₃, последующее восстановление амидной группы в аминную и изомеризация хирального центра сложноэфирного фрагмента приводят к образованию целевых туссилагина и изотуссилагина. Получить (-)-петасинецин (**61**) таким же образом из пирролидона **64** не удалось, так как в условиях реакции Мицунобу происходит элиминирование 3-гидрокси-группы. Предварительное введение защитной группы к гидроксилу в положении 3 пирролидона **64** обеспечивает возможность успешного получения соединения **61**.

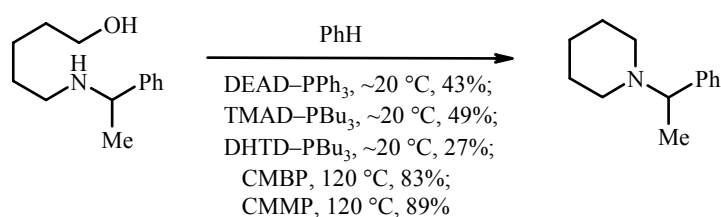


В синтезе (+)-дибромфакеллстатина **65** [56], обладающего противоопухолевой активностью, реакцию Мицунобу использовали для образования изоксазолонового фрагмента тетрациклического соединения **66**, который далее подвергался аминолитизу. Таким образом, использование реакции Мицунобу позволило создать аминальный фрагмент в положении 6 гетероциклической системы факеллстатина **65**.

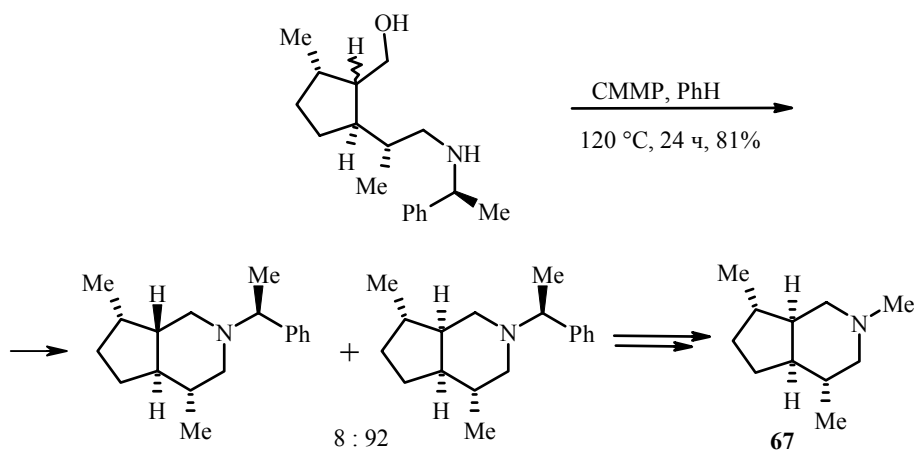


2.4. Получение шестичленных циклов

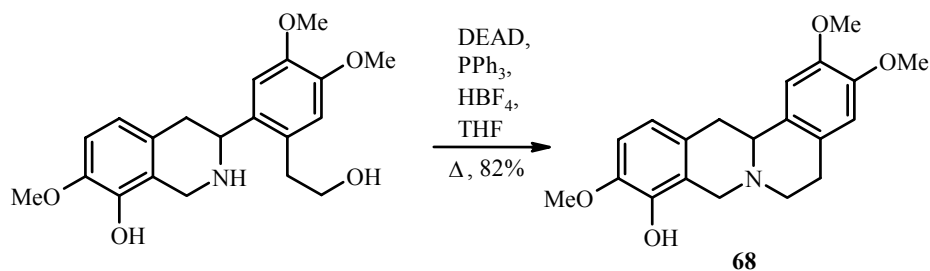
Получению шестичленных азотсодержащих гетероциклов с одним и несколькими гетероатомами в условиях реакции Мицунобу в последние десять лет посвящена серия работ [57–70]. Для построения гетероциклической системы использовались активированные и неактивированные аминспирты, амидоспирты, гидроксаматы и гидразиноспирты. Эффективность различных окислительно-восстановительных систем, применяемых для реакции Мицунобу, была изучена на примере циклизации ряда аминспиртов [21]. Так, замыкание пиперидинового цикла происходило при использовании различных дегидратирующих реагентов, но максимальный выход был достигнут при проведении циклизации с применением СММР.



Таким способом, с использованием СММР, был синтезирован необычный монотерпеновый алкалоид (+)- α -скитантин (**67**) [21]

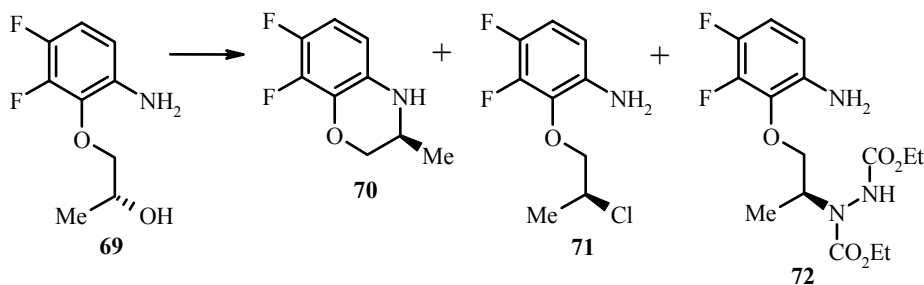


Выход реакции циклизации аминспирта в условиях реакции Мицунобу с участием классической окислительно-восстановительной системы DEAD–PPh₃ можно повысить при добавлении 1 экв. HBF₄ [57]. Такой подход был использован в синтезе тетрагидропротоберберинового алкалоида (\pm)-шефферина (**68**).



Кислота обеспечивает протонирование аниона диэтилового эфира гидразинодикарбоновой кислоты, что позволяет избежать его участия в образовании побочного продукта типа **7**.

Повышения выхода реакции Мицунобу с участием анилина **69** [58] в синтезе предшественника **70** фторхинолонового антибиотика левофлоксацина удалось достичь добавлением в реакционную смесь безводного хлорида цинка.



Т а б л и ц а 7

Циклизация анилина **69** в присутствии PPh₃, DEAD и ZnCl₂

Кол-во экв.			Условия	Соотношение, %		
PPh ₃	DEAD	ZnCl ₂		70	71	72
3	3	0	PhH, кип., 1 ч	–	–	Основной
3	3	0	MeCN, кип., 1 ч	18	–	82
3	3	0.2	MeCN, кип., 1 ч	12	38	50
3	3	1	MeCN, кип., 1 ч	11	89	–
3	3	1.5	MeCN, кип., 1 ч	21	79	–
3	3	3	MeCN, кип., 1 ч	78	22	–
3	3	4	MeCN, кип., 1 ч	94 (76*)	6	–

* Выход выделенного соединения.

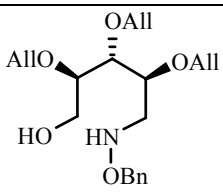
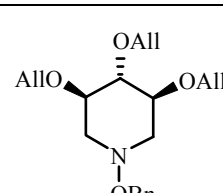
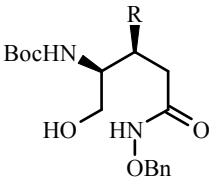
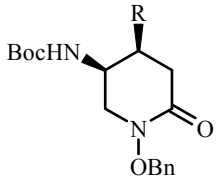
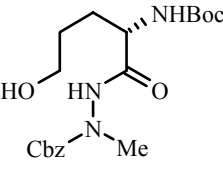
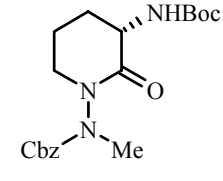
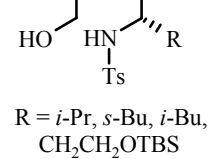
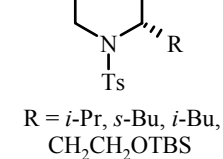
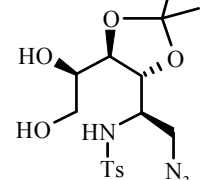
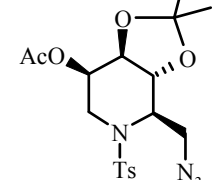
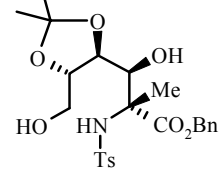
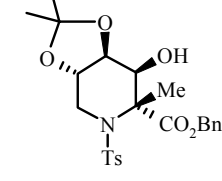
В отсутствие хлорида цинка количество циклического соединения **70** в реакционной смеси не превышало 18%, а основным продуктом реакции являлось производное гидразина **72**. Добавление 4 экв. ZnCl₂ позволило получить оксазин **70** с выходом 76%. При уменьшении количества ZnCl₂ выход соединения **70** снижается и основным продуктом реакции становится хлорпроизводное **71** (табл. 7).

Циклизации в условиях реакции Мицунобу гидроксаматов, гидразидов

и сульфонамидов, содержащих в подходящем положении гидроксигруппу, широко использовались в синтезе пиперидиновых алкалоидов и их аналогов (табл. 8) [30, 39, 48, 59–62]. Известно также о внутримолекулярной реакции Мицунобу, приводящей к образованию пиперидинового цикла, с участием алкоксиаминогруппы (табл. 8, № 1) [63].

Т а б л и ц а 8

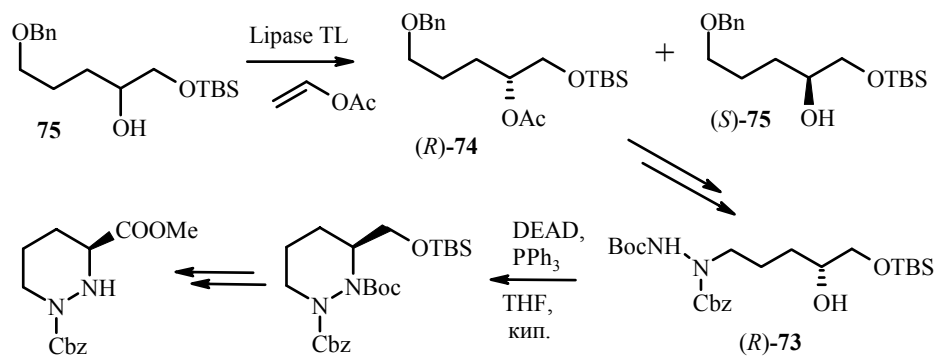
Получение производных пиперидина в условиях реакции Мицунобу

№	Ациклический предшественник	Производное пиперидина	Условия	Выход, %	Лит.
1	2	3	4	5	6
1	 <p>AlLO HO NBn OAlI OAlI</p> <p>All = аллил</p>	 <p>AlLO HO NBn OAlI OAlI</p>	DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	75	[63]
2	 <p>BocHN HO NBn R</p> <p>R = OH, N(Bn)COPh</p>	 <p>BocHN HO NBn R C=O</p> <p>R = OH, N(Bn)COPh</p>	DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	68–82	[59]
3	 <p>NHBoc HO NBn Me Cbz</p>	 <p>NHBoc HO NBn Me Cbz</p>	DBAD, PPh ₃ , THF, 0 °C	82	[39]
4	 <p>HO NTs R</p> <p>R = <i>i</i>-Pr, <i>s</i>-Bu, <i>i</i>-Bu, CH₂CH₂OTBS</p>	 <p>HO NTs R</p> <p>R = <i>i</i>-Pr, <i>s</i>-Bu, <i>i</i>-Bu, CH₂CH₂OTBS</p>	DIAD, PPh ₃ , THF, 0–20 °C	80–96	[30]
5	 <p>HO HO NTs N₃</p>	 <p>AcO HO NTs N₃</p>	DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	45*	[60]
6	 <p>HO HO NTs Me CO₂Bn</p>	 <p>HO HO NTs Me CO₂Bn</p>	DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	92	[61]

1	2	3	4	5	6
7			DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	75	[61]
8			DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	92	[61]
9			ADDP, PBu ₃ , PhH, ~20 °C	87	[28]
10			DEAD, PPh ₃ , THF, ~20 °C	78	[62]
11			DEAD (DIAD), PPh ₃ , THF, ~20 °C	76–87	[48]
	R= Bu, Me ₃ SiCH ₂ , Ph	R= Bu, Me ₃ SiCH ₂ , Ph			

* Указан суммарный выход двух стадий – реакции Мицунобу и последующего ацилирования.

Предложен способ получения обоих энантиомеров Cbz-производного метилового эфира гексагидропиридазин-3-карбоновой кислоты, который предполагает циклизацию производного гидразиноспирта **73** в условиях реакции Мицунобу [64]. Исходным соединением для получения производного гидразиноспирта (*R*)-**73** служил оптически активный ацетат (*R*)-**74**, который был синтезирован кинетическим расщеплением спирта **75** с помощью липазы TL. Синтез (*R*)-изомера гексагидропиридазин-3-карбоновой кислоты проводили аналогично после предварительного ацетилирования спирта (*S*)-**75**.



Эффективный метод, аналогичный используемому для получения β - и γ -лактамов [33, 42], был предложен для синтеза N-арилпиперазинов (табл. 9) [65].

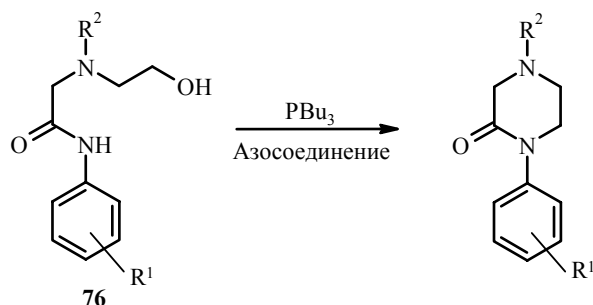


Таблица 9

Синтез N-арилпиперазинов в условиях реакции Мицунобу

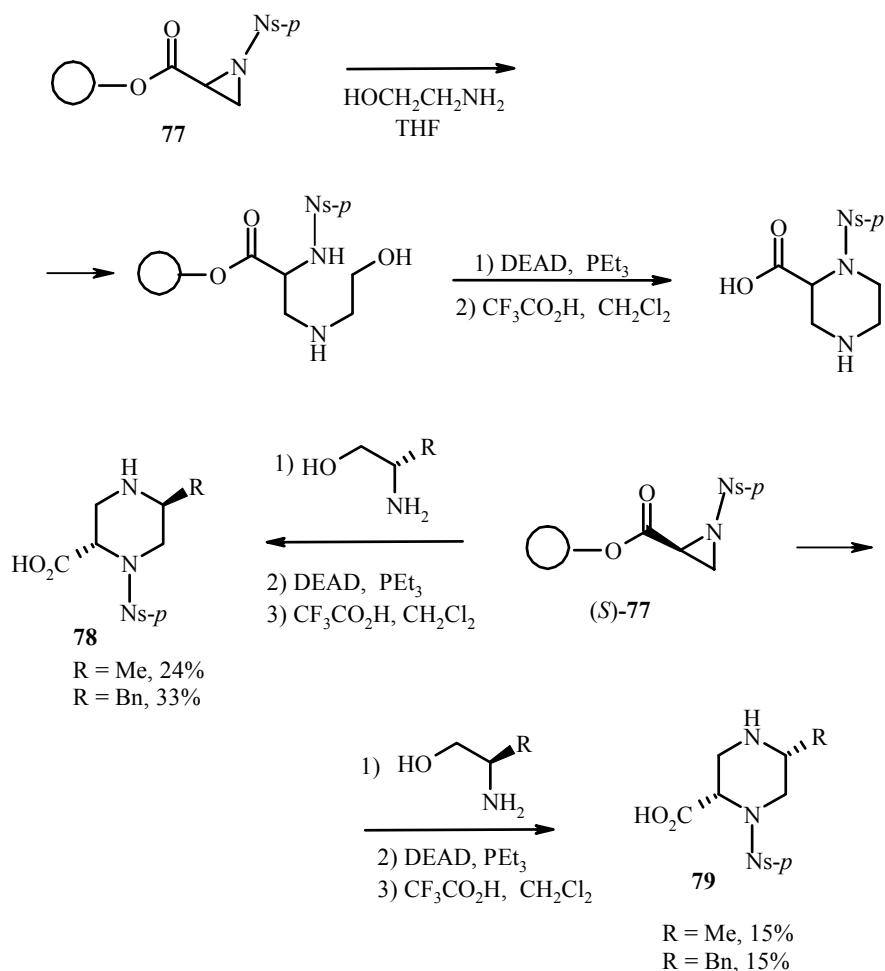
№	R ¹	R ²	Азосоединение	Выход, %
1	4-Cl	H	DBAD	72
2	3-Cl	H	DBAD	87
3	2-Cl	H	DIAD	83
4	3-OCF ₃	H	DBAD	76
5	H	H	ADDP	83
6	H	Me	ADDP	89
7	3-OMe	H	ADDP	84
8	3-Br	H	DBAD	88
9	4-OMe	H	ADDP	82
10	3-Cl, 4-Me	H	DBAD	74
11	3-NO ₂	H	DBAD	81

Несмотря на наличие незащищенной аминогруппы в структуре предшественников N-арилпиперазинов, амидоспиртов **76**, образования соответствующих азиридинов не наблюдалось. Циклизацию проводили в этилацетате, а полученные N-арилпиперазины выделяли в виде гидрохлоридов.

Внутримолекулярная реакция Мицунобу с участием нозиламидных

групп (*o*-Ns, *o*-нитрофенилсульфонильная и *p*-Ns, *p*-нитрофенилсульфонильная) была использована в синтезе пиперазинов, а также для создания пиперазинового фрагмента в полициклических молекулах [66–70]. Стоит отметить, что применение в качестве субстратов в реакции Мицунобу нозиламидов, обладающих высокой NH-кислотностью, особенно эффективно [71], и, кроме того, удаление *o*- и *p*-нитрофенилсульфонильных групп осуществляется существенно легче [71], чем удаление других часто используемых сульфонильных групп.

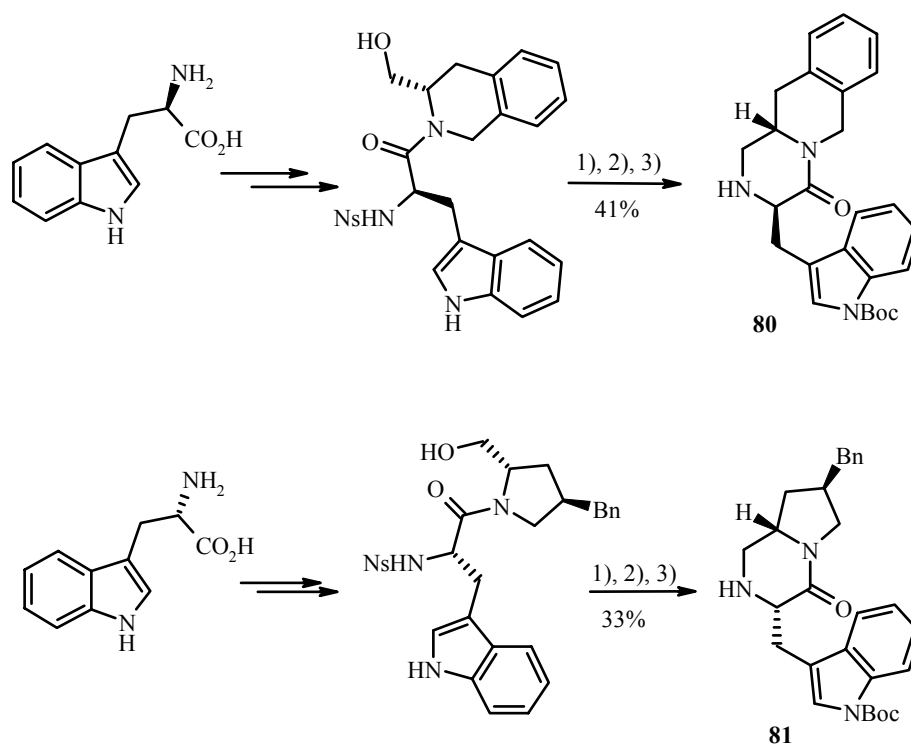
Так, был предложен твердофазный метод получения пиперазинов, включающий взаимодействие закрепленной на носителе N-*n*-нозилазиридин-2-карбоновой кислоты (**77**) с аминспиртами и последующую циклизацию образующихся нозиламидных производных в условиях реакции Мицунобу [66]. Оптимальной комбинацией реагентов для циклизации в данном случае оказалась система DEAD–PEt₃, применение других окислительно-восстановительных систем (ADDP–PMe₃, ADDP–PEt₃, DEAD–PPh₃) приводило к меньшим выходам продуктов циклизации.



С помощью этого метода, исходя из оптически активной N-нозилази-

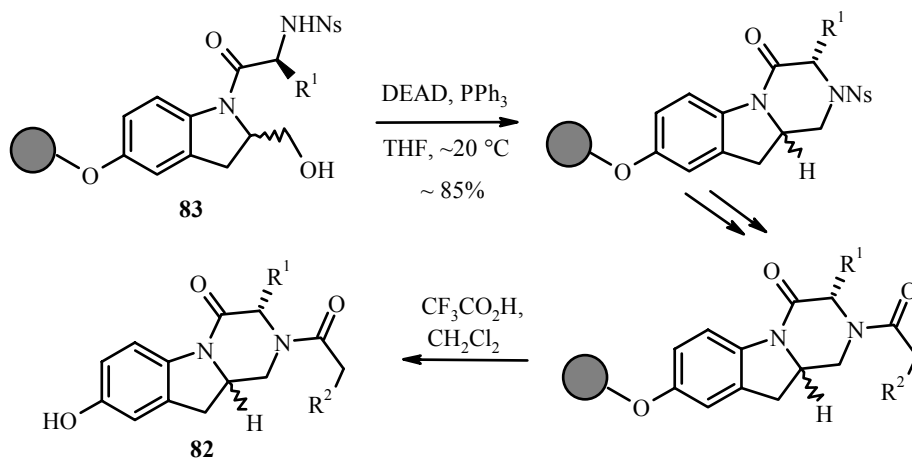
ридин-2-карбоновой кислоты ((*S*)-**77**), был получен ряд энантиомерно чистых производных пиперазин-2-карбоновой кислоты. Интересно отметить, что образование пиперазинов (*S,S*)-конфигурации **78** протекает легче, чем пиперазинов (*S,R*)-конфигурации **79**, что можно объяснить неблагоприятным аксиальным расположением заместителя R в переходном состоянии, приводящем к образованию (*S,R*)-изомеров [66].

Производные пиперазина **80** и **81** были получены из D- и L-триптофана [67]. Образование пиперазинового цикла происходило в результате внутримолекулярной реакции Мицунобу с участием нозиламида.



1) DIAD, PPh₃, THF; 2) Boc₂O, DMAP, MeCN; 3) PhSH, DBU, DMF

Описан твердофазный метод синтеза библиотеки производных гексагидропиперазиноиндола **82**. Ключевая стадия процесса предполагает циклизацию нозиламидов **83**, привитых на смолу Ванга, с использованием системы DEAD–PPh₃ [68]. Для получения нозиламида **83** было использовано рацемическое производное индолина и полученные этим методом гексагидропиперазиноиндолы **82** представляют собой смесь диастереомеров, которые не разделяли.



$R^1 = \text{Me, Bn, } i\text{-Pr, } i\text{-Bu}; R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$

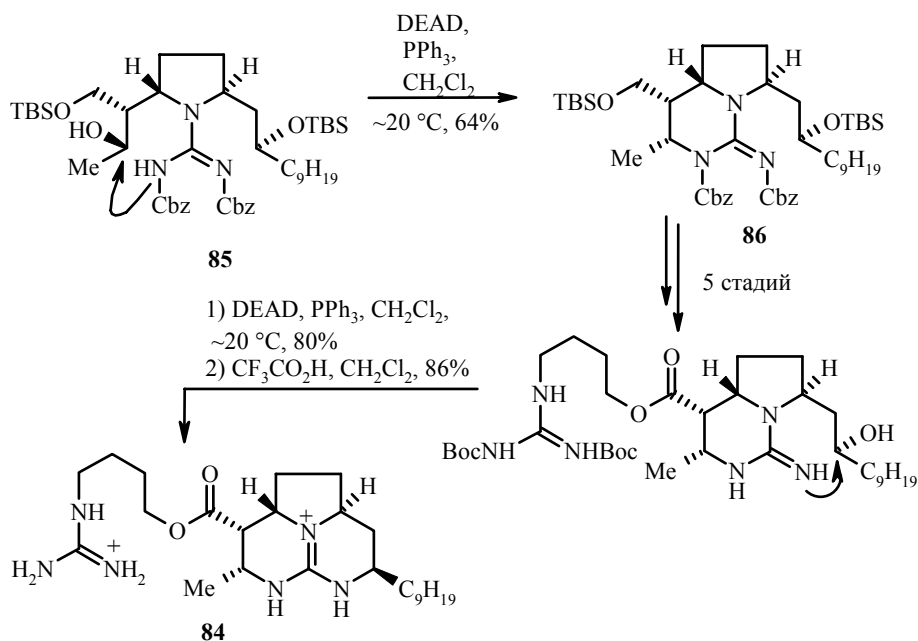
Другие примеры проведения циклизаций нозиламидов, закрепленных на носителе и приводящих к образованию пиперазинового цикла, суммированы в табл. 10.

Т а б л и ц а 10

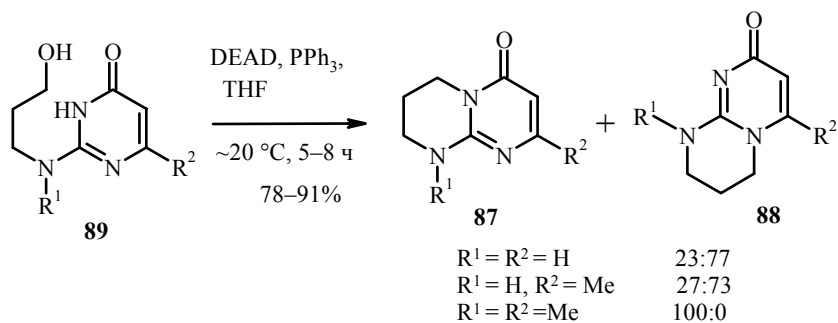
Получение производных пиперазина циклизацией нозиламидов, закрепленных на носителе

№	Ациклический предшественник	Производное пиперазина	Условия	Лит.
1			4 экв. DEAD, 4 экв. PPh ₃ , MeCN/DMF	[69]
2			4 экв. DEAD, 4 экв. PPh ₃ , MeCN/DMF	[69]
3			Бетаин 8 , 5% DMF/CH ₂ Cl ₂	[70]

В полном синтезе нового полициклического гуанидинового алкалоида батзелладина D (**84**) [72] циклизация в условиях реакции Мицунобу была использована на двух ключевых стадиях. Первоначально гуанидин **85** при взаимодействии с системой DEAD–PPh₃ стереоселективно превращается в бициклический гуанидин **86**. На заключительном этапе применение тех же реагентов приводит к стереоконтролируемому образованию трициклического гуанидина и для завершения синтеза батзелладина D оставалось только удалить *tert*-бутоксикарбонильные защитные группы.



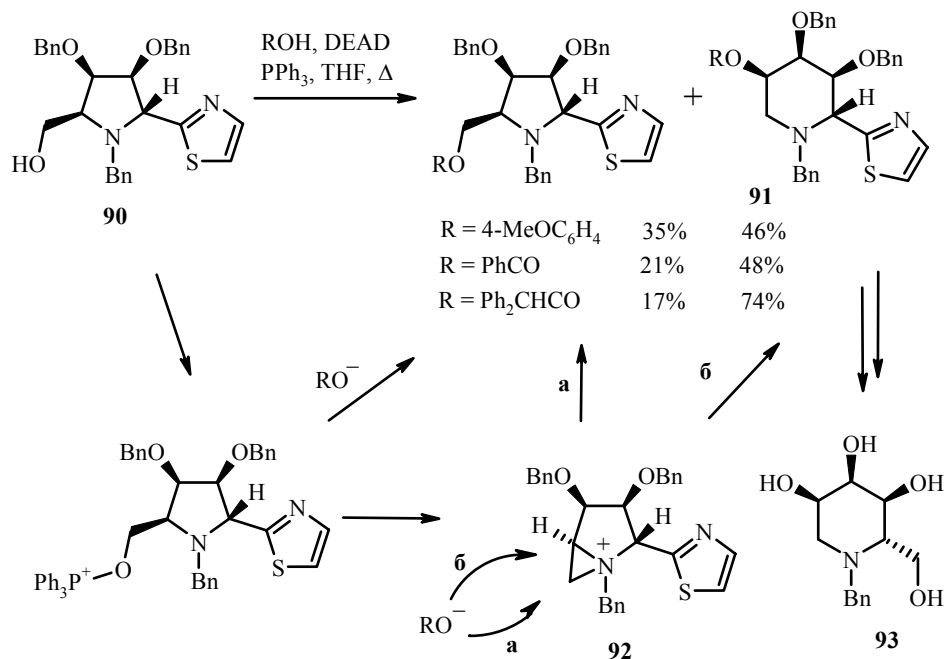
Изомерные пиримидо[1,2-*a*]пиримидиноны **87** и **88** были получены в результате внутримолекулярной циклизации пиримидинонов **89** [53].



Причина образования двух региоизомеров связана с таутомерией гуанидинового фрагмента (аналогичная картина наблюдается при образовании имидазо[1,2-*a*]пиримидинонов **57** и **58**, глава 2.3). При R¹ = Me такая таутомерия невозможна и образуется один региоизомер.

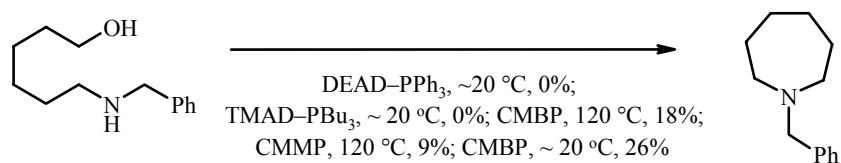
При взаимодействии пирролидина **90** с фенолом или карбоновой кислотой в условиях реакции Мицунобу (DEAD–PPh₃) в качестве основного продукта реакции образуется производное пиперидина **91**

с выходом 46–74% [73]. Расширение цикла, очевидно, связано с анхимерным содействием третичной аминогруппы, т. е. процесс протекает через промежуточное образование азиридинового интермедиата **92**. Наибольший выход соединения **91** был достигнут при использовании дифенилуксусной кислоты, полученное производное пиперидина было использовано в синтезе 1-деокси-L-аллоноджиримицина (**93**).



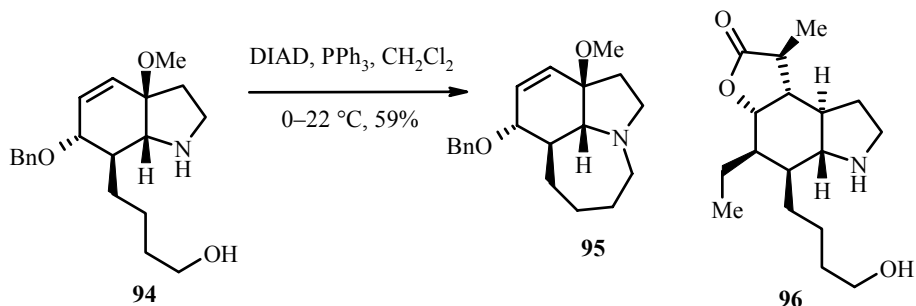
2.5. Образование семичленных циклов

Изучение возможности получения 1-бензилазепана в условиях реакции Мицунобу циклизацией соответствующего аминокспирта показало, что даже при использовании таких эффективных реагентов, как СММР и СМВР не удается добиться высоких выходов [21].



Вместе с тем, при синтезе алкалоидов *Stemona* [74] происходила циклизация аминокспирта **94** с образованием декагидроазепиноиндольной системы **95**. Успех циклизации в данном случае обусловлен, вероятно, благоприятными стереохимическими факторами в субстрате **94**. Получить соответствующий азепиноиндол из аминокспирта **96** с *транс*-сочленением

пяти- и шестичленного циклов не удалось.



Ряд работ посвящен синтезу производных 1,4-дiazепина [75–77] в условиях реакции Мицунобу. Изучена возможность получения 3,6-дизамещенных 1,4-дiazепан-2,5-дионов циклизацией гидроксаматов на примере соединения **97** с использованием различных окислительно-восстановительных систем и в различных условиях (табл. 11) [75].

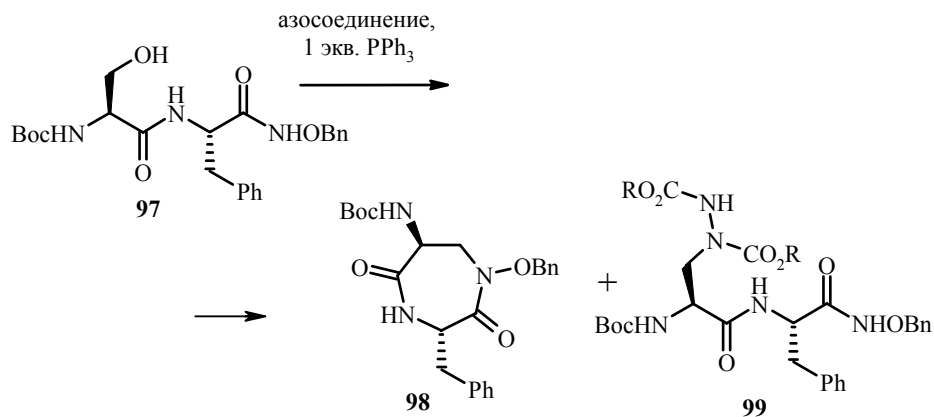
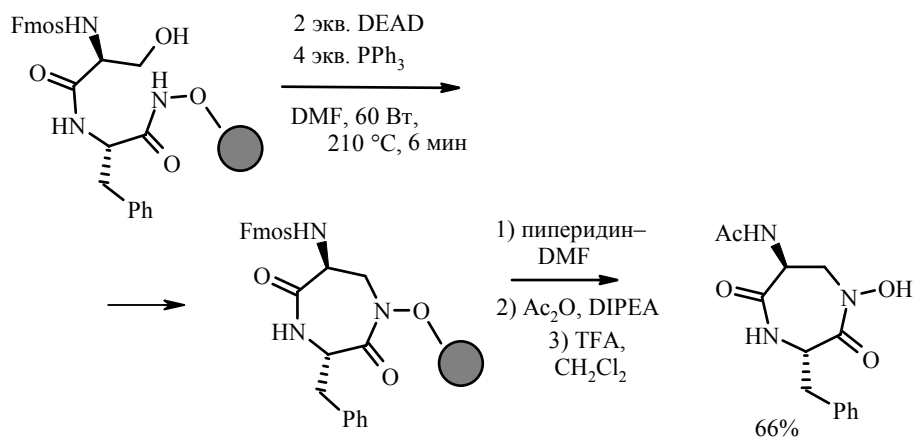


Таблица 11

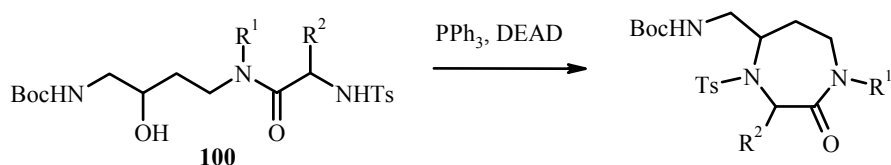
Синтез 1,4-дiazепан-2,5-диона **98** и **99** в условиях реакции Мицунобу

№	Азосоединение (экв.)	Условия	Выход, %	
			98	99
1	DEAD (1)	THF, ~ 20 °C, 12 ч	31	40
2	DIAD (1)	THF, ~ 20 °C, 12 ч	46	36
3	DBAD (1)	THF, ~ 20 °C, 12 ч	42	26
4	DBAD (3)	THF, ~ 20 °C, 12 ч	47	28
5	DIAD (1)	PhMe, кип., 12 ч	63	26
6	DIAD (1)	DMF, ~ 20 °C, 12 ч	46	22
7	DIAD (1)	DMF, МВ 100 Вт, 210 °C, 10 мин	75	4

Наилучшие результаты были получены в условиях микроволнового облучения. Указанная методика циклизации была реализована также в твердофазном варианте синтеза.



С целью изыскания новых пептидомиметиков были получены пергидро-1,4-дiazепин-2-оны [76, 77], схема синтеза предполагает циклизацию тозиламидов **100** в условиях реакции Мицунобу (табл. 12).

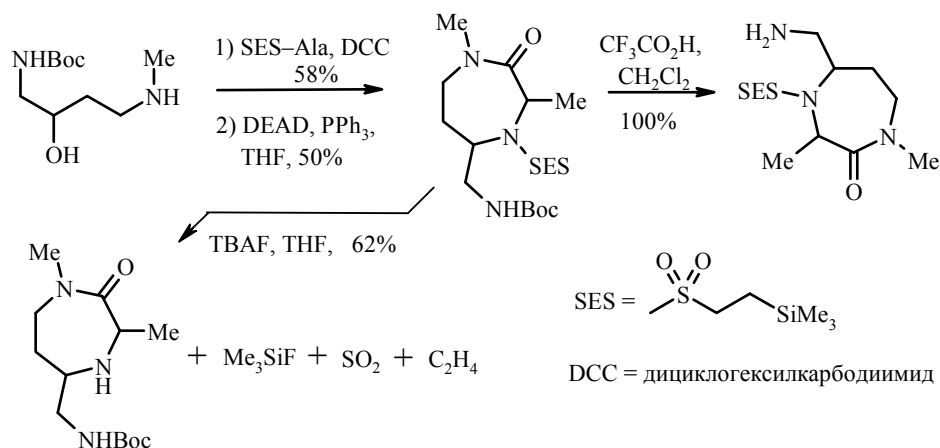


Т а б л и ц а 12

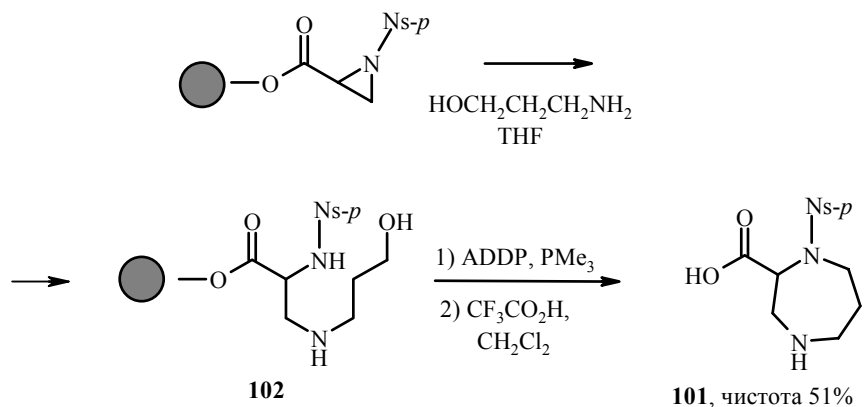
Синтез пергидро-1,4-дiazепин-2-онов по методу Мицунобу

№	R ¹	R ²	Выход, %
1	Bn	Me	88
2	H	Me	0
3	Me	Me	86
4	Me	CH ₂ OBn	72
5	Me	CH ₂ CO ₂ Bn	65
6	Me	CH ₂ CHMe ₂	36
7	Me	H	97
8	Me	Bn	70

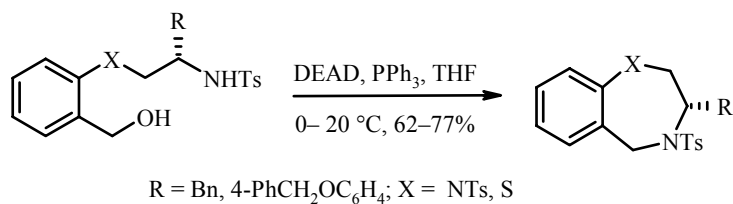
Кроме того, в указанном методе синтеза тозильная активирующая группа может быть с успехом заменена [(триметилсилил)этил]сульфонильной группой (SES) [77]. Преимущество этой группы [78] состоит в том, что она может быть удалена в очень мягких условиях, при обработке фторидом тетрабутиламмония.



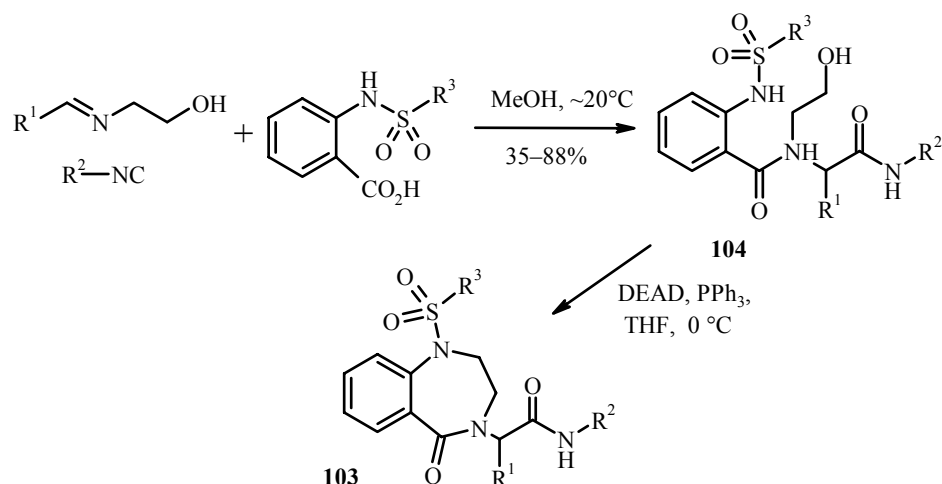
Производное 1,4-дiazепан-2-карбоновой кислоты **101** было получено в твердофазном варианте циклизации *n*-нозиламида **102**, закрепленного на полимерном носителе [66].



Внутримолекулярная реакция Мицунобу с участием тозиламиногруппы была использована в синтезе 2,3,4,5-тетрагидробензо[*e*]-1,4-дiazепинов и 2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*]-1,4-тиазепинов [79].



Для получения серии производных 2,3,4,5-тетрагидробензо[*e*]-1,4-дiazепина **103** была предложена схема синтеза, включающая комбинацию реакции Уги с последующей внутримолекулярной реакцией Мицунобу с участием сульфонамидных групп (табл. 13) [80].



Т а б л и ц а 13

Циклизация продуктов реакции Уги **104** в условиях реакции Мицунобу

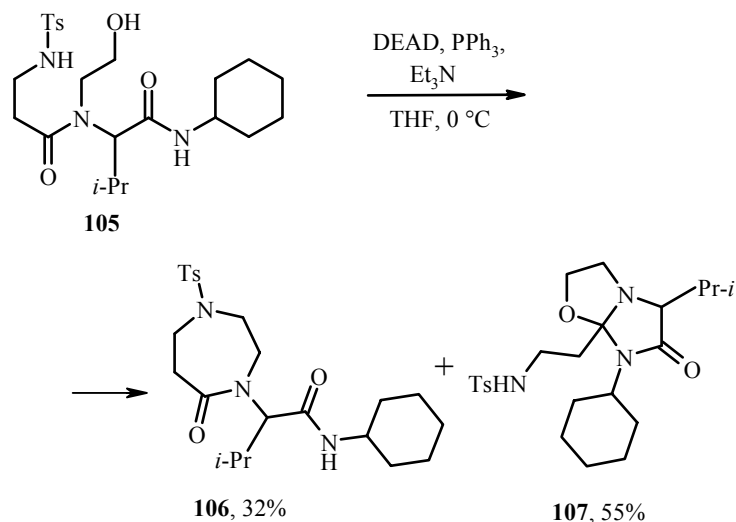
№*	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
1	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	4-MeC ₆ H ₄	51
2**	3-BrC ₆ H ₄	Bu	4-MeC ₆ H ₄	70
3	<i>c</i> -Hex	Bn	4-MeC ₆ H ₄	85
4	<i>c</i> -Hex	1,1,3,3-Тетраметил- бутил	4-MeC ₆ H ₄	82
5	3-BrC ₆ H ₄	Bn	Me	98
6	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	Me	95
7	Ph	Bu	Me	91
8	2-Фурил	<i>c</i> -Hex	Me	92
9	<i>i</i> -Pr	2-(ТБС-Оксиметил)- фенил	4-MeC ₆ H ₄	91
10	<i>c</i> -Hex	CH ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	Me	93

* Реакцию проводили в присутствии Et₃N (№№ 1, 2, 4 и 5).

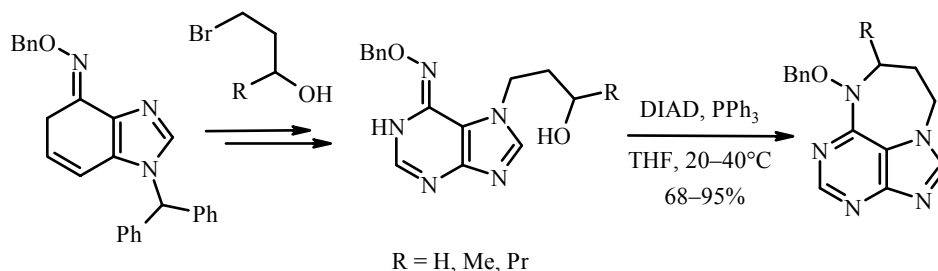
** Вместо DEAD использовали DBAD.

Циклизация сульфонамидов **104** протекает с хорошими и высокими выходами, выбор эфира азодикарбоновой кислоты (DEAD или DBAD) определялся из соображений облегчения хроматографического отделения продукта реакции от соответствующего эфира гидразинодикарбоновой кислоты. Как показали исследования авторов работы, присутствие в реакционной смеси триэтиламина не оказывает существенного влияния на ход реакции, циклизация проходит эффективно и в отсутствие триэтиламина.

Также было показано [80], что циклизация сульфонамида **105** в аналогичных условиях протекает более сложно, диазепанон **106** образуется с выходом только 32%, а основной продукт реакции представляет собой бициклическое соединение **107** в виде смеси диастереомеров в соотношении 15:1.

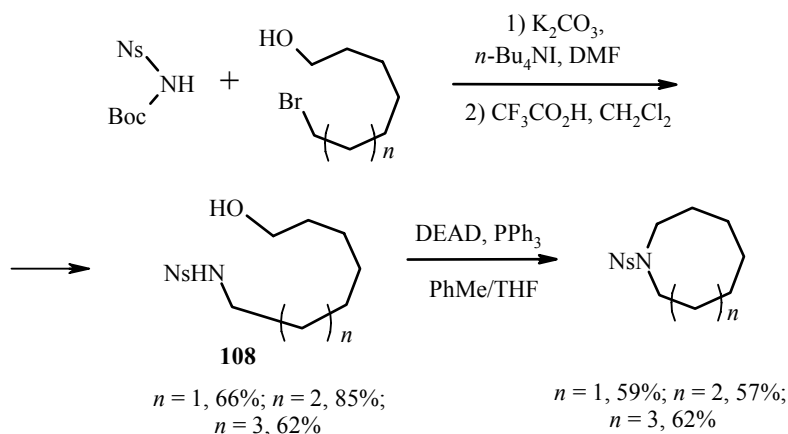


Сообщалось о синтезе тетрагидродиазепинопуринов, аналогов морских алкалоидов асмаринов, обладающих противоопухолевой активностью [81]. Замыкание диазепинового цикла осуществлялось в условиях реакции Мицунобу.

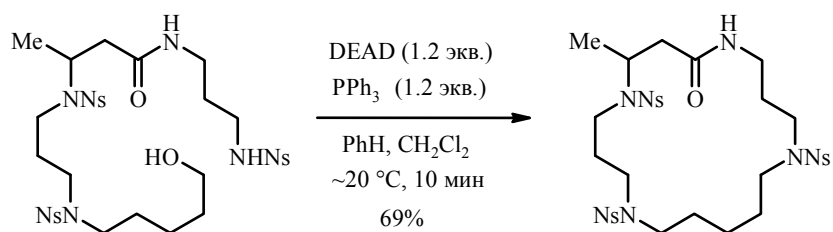


2.6. Получение средних и макроциклов

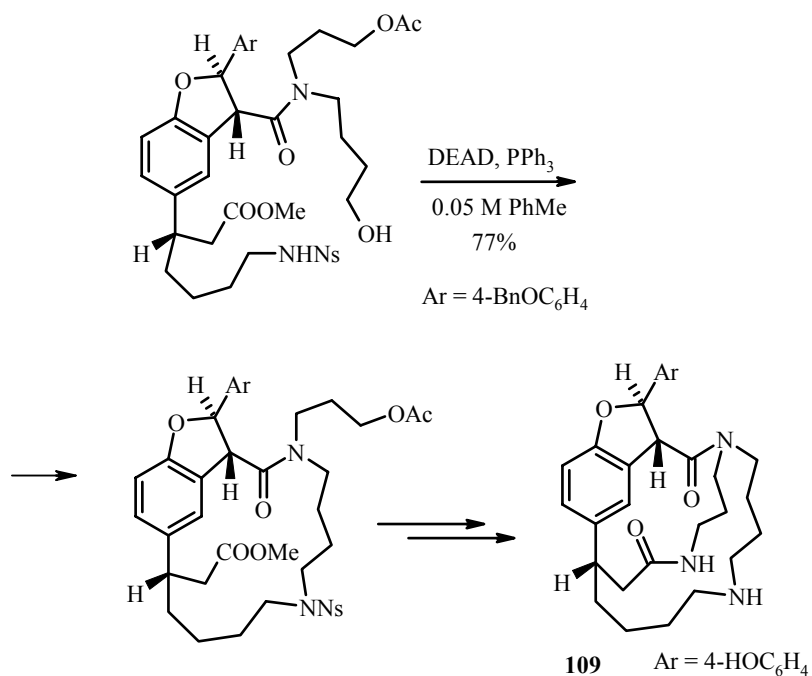
Стратегия, предполагающая циклизацию в условиях реакции Мицунобу аминспиртов, содержащих при атоме азота (*o*-нитрофенил)-сульфонильную (нозильную) группу в качестве защитной и активирующей группы, оказалась чрезвычайно эффективной в синтезе циклов среднего размера и макроциклов [71, 82–87]. Неблагоприятный энтропийный фактор не имеет в данном случае существенного значения. Так, циклизацией спиртов **108** были получены восьми-, девяти- и десятичленные циклы с хорошими выходами [82, 83].



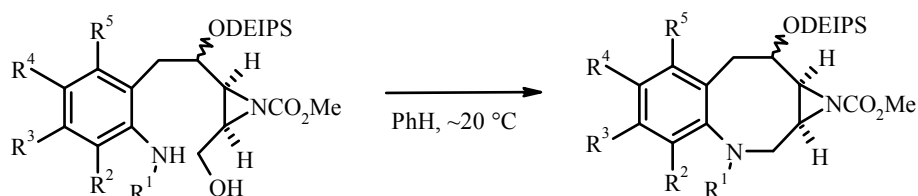
Широкое распространение макроциклических полиаминов в природе стимулировало авторов к распространению разработанной ими стратегии на получение циклов большого размера [82, 84].



Макроциклизация с участием нозиламидной группы была использована в полном синтезе сперминового алкалоида (-)-эфедрадина **109** [85].



Циклизация в условиях реакции Мицунобу с применением как нозильной, так и карбаматных активирующих групп была использована для получения синтетических предшественников противоопухолевого препарата FR900482, содержащих восьмичленный цикл [86, 87] (табл. 14).



DEIPS= диэтилизопропилсиллил

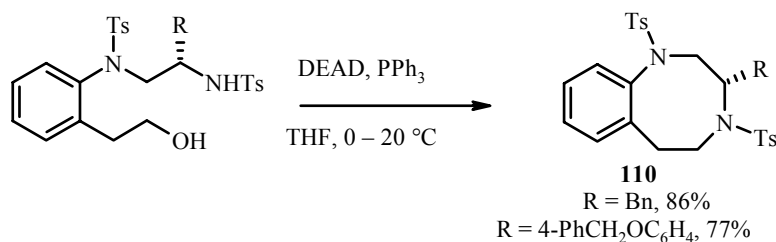
Т а б л и ц а 14

Получение бензационов в условиях реакции Мицунобу

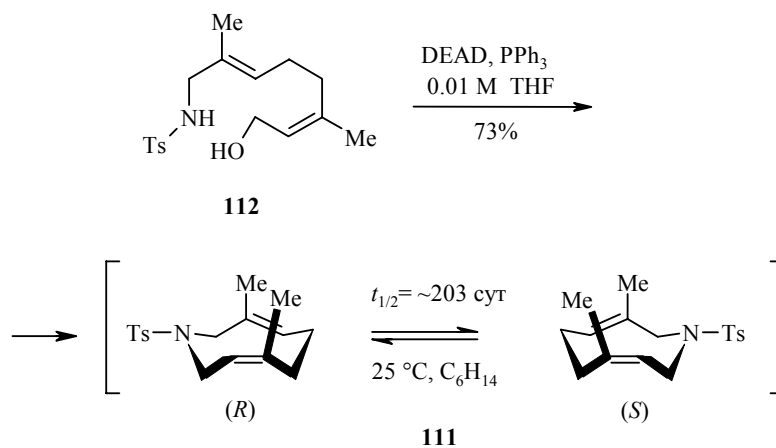
№	R ^{1*}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Реагенты	Выход, %
1	Ns	H	MeO ₂ C	H	MeOCH ₂ O	DEAD, PPh ₃	95
2	Nvoc	H	MeO ₂ C	H	MeOCH ₂ O	DEAD, PPh ₃	83
3	Alloc	H	MeO ₂ C	H	MeOCH ₂ O	TMAD, PBU ₃	82
4	Ns	MeO	Me	MeO	MeO	DEAD, PPh ₃	70
5	Alloc	MeO	Me	MeO	MeO	TMAD, PBU ₃	83

* Nvoc = 4,5-диметокси-2-нитробензилоксикарбонил; Alloc = аллилкарбонил.

Внутримолекулярная реакция Мицунобу с участием тозиламидной группы была использована в синтезе 1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[е]-1,4-диазоцинов **110** [79].

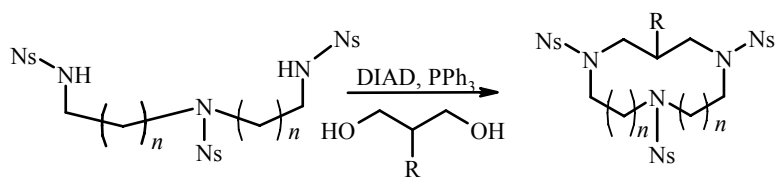


Девятичленный циклический тозиламид **111**, обладающий планарной хиральностью, был получен из соответствующего спирта **112** в условиях высокого разбавления, причем доля димерных продуктов реакции не превышала 1% [88].

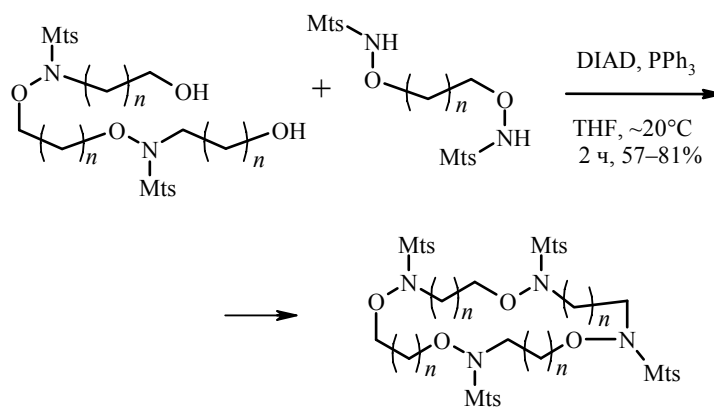


Интересно отметить, что энантиомеры **111**, разделенные хроматографически с использованием хиральной неподвижной фазы, стабильны в твердом состоянии и весьма медленно рацемизируются в растворе: уменьшение оптической активности на 50% происходит в течение ~203 дн.

Взаимодействие диолов и ди(сульфонамидов) в условиях реакции Мицунобу использовано для получения десятичленных циклов и циклов большего размера [89, 90].

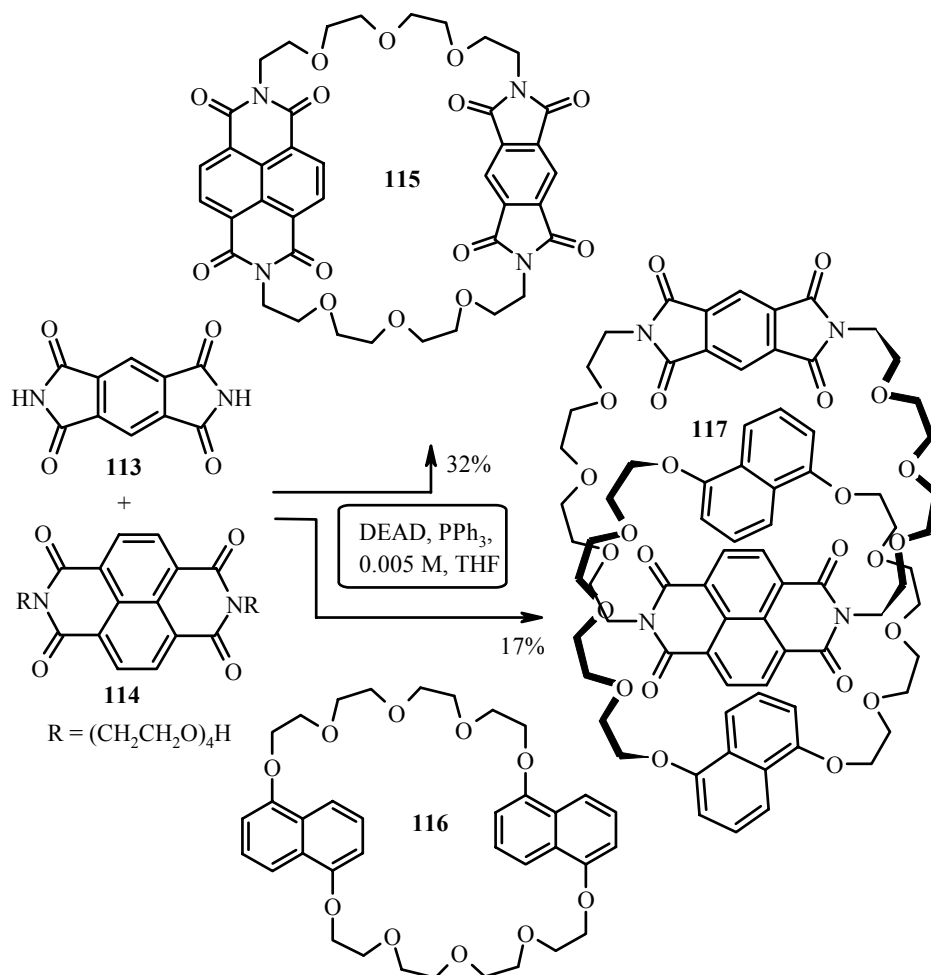


R = H, $n = 1$, 53%; R = CH₂OTr, $n = 1$, 78%; R = CH₂OTr, $n = 2$, 72%



$n = 1, 2$, Mts = 2,4,6-Me₃C₆H₂SO₂

Был предложен метод создания макроциклов и катенанов [91, 92], предполагающий использование на стадии макроциклизации алкилирование диимидов диолами в условиях реакции Мицунобу.



Так, взаимодействие диимида **113** и диола **114** в условиях высокого разбавления приводит к получению макроцикла **115**. При проведении реакции в аналогичных условиях с добавлением краун-эфира **116** с выходом 17% был выделен катенан **117**.

Таким образом, данные, представленные в настоящем обзоре демонстрируют широчайшие синтетические возможности, которые предоставляет реакция Мицунобу для построения азотсодержащих гетероциклических систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
2. B. R. Castro, *Org. React.*, **29**, 1 (1983).
3. D. L. Hughes, *Org. React.*, **42**, 335 (1993).
4. D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 127 (1996).
5. O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 935 (1967).
6. S. Csaba, H. Sandor, M. Sandor, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 349 (1997).
7. S. Dandapani, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.*, **10**, 3130 (2004).
8. M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.*, **52**, 4235 (1987).
9. C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **67**, 1751 (2002).
10. S. Schenk, J. Weston, E. Anders, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12566 (2005).
11. C. Bournaud, M. Bonin, L. Micouin, *Org. Lett.*, **8**, 3041 (2006).
12. T. Tsunoda, T. Yamamia, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1639 (1993).
13. T. Tsunoda, K. Uemoto, T. Ohtani, H. Kaku, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7359 (1999).
14. S. Itô, T. Tsunoda, *Pure Appl. Chem.*, **71**, 1053 (1999).
15. E. A. Véliz, P. A. Beal, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3153 (2006).
16. J. L. Castro, V. G. Matassa, *J. Org. Chem.*, **59**, 2289 (1994).
17. D. J. Cane-Honeysett, M. D. Dowle, M. E. Wood, *Tetrahedron*, **61**, 2141 (2005).
18. M. E. Wood, D. J. Cane-Honeysett, M. D. Dowle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2046 (2002).
19. B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, R. Corral, *Org. Lett.*, **8**, 5069 (2006).
20. A. Bombrun, G. Casí, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2187 (2002).
21. T. Tsunoda, F. Ozaki, N. Shirakata, Y. Tamaoka, H. Yamamoto, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2463 (1996).
22. U. M. Lindström, P. Somfai, *Synthesis*, 109 (1998).
23. H. Ohno, A. Toda, Y. Takemoto, N. Fujii, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2949 (1999).
24. A. L. Braga, P. Milani, M. W. Paixão, G. Zeni, O. E. D. Rodrigues, E. F. Alves, *Chem. Commun.*, 2488 (2004).
25. S. G. Petersen, S. R. Rajsiki, *J. Org. Chem.*, **70**, 5833 (2005).
26. J. J. Turner, M. A. Leeuwenburgh, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8713 (2001).
27. J. J. Turner, F. D. Sikkema, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett*, 1727 (2001).
28. W. J. Moran, K. M. Goodenough, P. Raubo, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.*, **5**, 3427 (2003).
29. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000, p. 536.
30. A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1907 (2007).
31. S. Quader, S. E. Boyd, I. D. Jenkins, T. A. Houston, *J. Org. Chem.*, **72**, 1962 (2007).
32. A. H. Linares, D. Fourmy, J.-L. Fourrey, A. Loukaci, *Synthetic Commun.*, **36**, 487 (2006).
33. M. G. Stocksdales, S. Ramurthy, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **63**, 1221 (1998).
34. J. R. Bellettini, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 167 (1997).
35. M. M. Meloni, M. Taddei, *Org. Lett.*, **3**, 337 (2001).
36. C. T. Brain, A. Chen, A. Nelson, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1247 (2001).
37. H. Bittermann, P. Gmeiner, *J. Org. Chem.*, **71**, 97 (2006).
38. W. P. Malachowski, C. Tie, K. Wang, R. L. Broadrup, *J. Org. Chem.*, **67**, 8962 (2002).
39. R. L. Broadrup, B. Wang, W. P. Malachowski, *Tetrahedron*, **61**, 10277 (2005).

40. B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.*, **6**, 4829 (2004).
41. D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.*, 4471 (2004).
42. I. M. Bell, D. C. Beshore, S. N. Gallicchio, T. M. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1141 (2000).
43. J. C. Pelletier, J. Rogers, J. Wrobel, M. C. Perez, E. S. Shen, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 5986 (2005).
44. P. S. Hadfield, R. H. B. Galt, Y. Sawyer, N. J. Layland, M. I. Page, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 503 (1997).
45. J. Van Betsbrugge, D. Tourwé, B. Kaptein, H. Kierkels, R. Broxterman, *Tetrahedron*, **53**, 9233 (1997).
46. M. K. Pandey, A. Bisai, A. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5039 (2005).
47. V. Kumar, N. G. Ramesh, *Tetrahedron*, **62**, 1877 (2006).
48. S. P. Moore, S. C. Coote, P. O'Brein, J. Gilday, *Org. Lett.*, **8**, 5145 (2006).
49. W.-C. Haase, K. H. Dötz, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2919 (1999).
50. W.-C. Haase, M. Nieger, K. H. Dötz, *Chem. Eur. J.*, **5**, 2014 (1999).
51. H. S. Jeon, J. H. Yoo, J. N. Kim, T. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 439 (2007).
52. E. Erba, D. Pocar, P. Trimarco, *Synthesis*, 2693 (2006).
53. D. Font, A. Linden, M. Heras, J. M. Villalgordo, *Tetrahedron*, **62**, 1433 (2006).
54. S. B. Mhaske, N. P. Argade, *J. Org. Chem.*, **69**, 4563 (2004).
55. D. Ma, J. Zhang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1703 (1999).
56. K. G. Poullennec, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6344 (2003).
57. D. A. Bianchi, T. S. Kaufman, *Can. J. Chem.*, **78**, 1165 (2000).
58. S. B. Kang, E. J. Ahn, Y. Kim, Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9317 (1996).
59. N. Langlois, O. Calvez, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8285 (2000).
60. H. Mao, G. J. Joly, K. Peeters, G. J. Hoornaert, F. Compernelle, *Tetrahedron*, **57**, 6955 (2001).
61. R. Grandel, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8009 (1997).
62. T. J. Greshock, R. L. Funk, *Org. Lett.*, **3**, 3511 (2001).
63. L. Sun, P. Li, N. Amankulor, W. Tang, D. W. Landry, K. Zhao, *J. Org. Chem.*, **63**, 6472 (1998).
64. Y. Aoyagi, Y. Saitoh, T. Ueno, M. Horiguchi, K. Takeya, *J. Org. Chem.*, **68**, 6899 (2003).
65. S. A. Weissman, S. Lewis, D. Askin, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7459 (1998).
66. C. A. Olsen, C. Christensen, B. Nielsen, F. M. Mohamed, M. Witt, R. P. Clausen, J. L. Kristensen, H. Franzyk, J. W. Jaroszewski, *Org. Lett.*, **8**, 3371 (2006).
67. C. W. Zapf, J. R. Del Valle, M. Goodman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4033 (2005).
68. P. Arya, C.-Q. Wei, M. L. Barnes, M. Daroszewska, *J. Comb. Chem.*, **6**, 65 (2004).
69. P.-P. Kung, E. Swayze, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5651 (1999).
70. E. E. Swayze, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8643 (1997).
71. T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 353 (2004).
72. T. Ishiwata, T. Hino, H. Koshino, Y. Hashimoto, T. Nakata, K. Nagasawa, *Org. Lett.*, **4**, 2921 (2002).
73. A. Dondoni, B. Richichi, A. Marra, D. Perrone, *Synlett*, 1711 (2004).
74. D. M. Goldstein, P. Wipf, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 739 (1996).
75. L. R. Lampariello, D. Piras, M. Rodriguez, M. Taddei, *J. Org. Chem.*, **68**, 7893 (2003).
76. A. Nouvet, F. Lamaty, R. Lazaro, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2099 (1998).
77. A. Nouvet, M. Binard, F. Lamaty, J. Martinez, R. Lazaro, *Tetrahedron*, **55**, 4685 (1999).
78. P. Ribière, V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.*, **106**, 2249 (2006).

79. J. K. Mishra, G. Panda, *J. Comb. Chem.*, **9**, 321 (2007).
80. L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, N. Kielland, C. Repetto, R. Riva, *J. Org. Chem.*, **72**, 2151 (2007).
81. D. Pappo, Y. Kashman, *Tetrahedron*, **59**, 6493 (2003).
82. T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **58**, 6267 (2002).
83. T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett*, 697 (2002).
84. A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, 1667 (2000).
85. W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112 (2003).
86. P. Ducept, D. A. Gubler, R. M. Williams, *Heterocycles*, **67**, 597 (2006).
87. M. Suzuki, M. Kambe, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Org. Chem.*, **69**, 2831 (2004).
88. K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, S. Yanagitsuru, K. Uehara, *Org. Lett.*, **8**, 963 (2006).
89. J. Hovinen, R. Sillanpää, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4387 (2005).
90. V. Kuksa, C. Marshall, S. Wardell, P. K. T. Lin, *Synthesis*, 1034 (1999).
91. L. Raehm, D. G. Hamilton, J. K. M. Sanders, *Synlett*, 1743 (2002).
92. J. G. Hansen, N. Feeder, D. G. Hamilton, M. J. Gunter, J. Becher, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.*, **2**, 449 (2000).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 30.11.2007