

## Предисловие к русскому изданию

Многостадийные синтезы сложных органических соединений различных классов, обладающих, как правило, важными свойствами (речь идет прежде всего о биологически активных соединениях природного происхождения), невозможны без тщательной и талантливой разработки синтетической стратегии, которая включает выбор не только исходных соединений и основных стадий процесса, но и принципов комбинации отдельных реакций для достижения наибольшей эффективности [1]. В связи с этим особое место занимают работы, посвященные созданию новых подходов (методологий) к синтезу целевых структур или так называемых «строительных блоков». Именно рассмотрению такого типа методологий посвящена и монография, перевод которой предлагается русскоязычному читателю. Она написана совместно с двумя молодыми соавторами профессором Л.Ф.Титце, имя которого хорошо известно по ранее изданной новаторской книге [2].

В монографии Л.Ф. Титце, Г. Браше и К.М. Герике сформулированы основные принципы методологии домино-реакций (такие реакции в литературе известны также как каскадные или тандемные) – многостадийных синтезов исходя из простых и доступных субстратов и реагентов в одну технологическую операцию («однореакторно», «one-pot») без добавления в ходе процесса каких-либо дополнительных реагентов или катализаторов и без изменения условий его проведения (температуры, растворителя и т.п.). Эта методология предусматривает образование на первой стадии синтеза функционального производного, подвергающегося на последующих стадиях различным трансформациям. В конечном итоге такой многостадийный процесс приводит к желаемым продуктам. При этом не только значительно сокращаются расходы на осуществление реакций по сравнению с постадийными процессами, но и значительно уменьшаются экологические последствия синтеза, так как не требуется выделения промежуточно образующихся продуктов и их очистки.

В монографии детально рассмотрено значение домино-реакций в современном органическом синтезе. Следует иметь в виду, что из-за несогласованности терминологии большинство зарубежных и особенно отечественных авторов называет их каскадными или тандемными реакциями. Реакции классифицированы в соответствии с характером начальной стадии домино-процесса (катионные, анионные, радикальные, перициклические, фотохимические, катализируемые

переходными металлами, окислительные или восстановительные, ферментативные реакции). Рассмотрены в основном домино-реакции, использующие одно или два исходных соединения. В случае трех и более исходных соединений реакции называются многокомпонентными, и им посвящена специальная глава (гл. 9). Цитируемая литература приведена по главам и охватывает публикации вплоть до 2006 г.; всего в монографии цитируется свыше 2200 источников, включая книги, обзоры, оригинальные статьи и патенты.

Этой монографии предшествовали обзоры проф. Титце [3–5]. О большом интересе ученых различных стран к данной методологии свидетельствует тот факт, что вместе с упомянутым выше обзором [5] около трети объема специального выпуска международного журнала *Chemical Reviews*, Vol. **96**, No. 1 (1996), посвященного современным проблемам и возможностям органического синтеза, занимают еще семь обзоров ведущих химиков Европы и Америки, в которых рассмотрены различные аспекты многокомпонентных реакций. Об этом же говорит и факт лавинообразного роста публикаций об использовании данной методологии в органической и биоорганической химии. Приведем здесь лишь ссылки на ряд обзоров [6–47] (большинство этих обзоров появилось уже после публикации книги). О разнообразии направлений применения домино-реакций можно судить по названиям перечисленных обзоров. К сожалению, ссылки на работы российских авторов в монографии Титце и сопр. практически отсутствуют. В этой связи укажем, однако, на обзоры [47–49], по которым можно объективно судить об уровне отечественных исследований. Вместе с тем нельзя не признать, что российские авторы нередко ограничиваются разработкой методов создания так называемых комбинаторных библиотек, тогда как едва ли не в большинстве работ, рассматриваемых в книге Титце, описано использование домино-реакций в синтезах сложных соединений, причем это позволяет существенно облегчить получение многих важных природных веществ.

Можно не сомневаться, что перевод на русский язык монографии Л.Ф. Титце, Г. Браше и К.М. Герике, в которой дан анализ современного состояния и перспектив развития этой методологии тонкого органического синтеза, будет востребован широким кругом химиков-органиков и -биооргаников, а также студентами и аспирантами, специализирующимися в области органической химии.

Перевод выполнен Л.И. Беленьким (Введение, гл. 1, разд. 6.2–6.4 гл. 6, гл. 10), В.Н. Граменицкой (гл. 4, разд. 6.1 гл. 6, гл. 9), С.И. Луйксааром (гл. 3, 5, 7) и К.К. Пивницким (гл. 2 и 8).

## Литература

1. В.А. Смит, А.Д. Дильман. *Основы современного органического синтеза*. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009, 750 с.
2. Л. Титце, Т. Айхер. *Препаративная органическая химия*. – М.: Мир, 1999, 704 с.
3. L.F. Tietze, “Domino Reactions: The tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its application in natural product synthesis”, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 47 (1990).
4. L.F. Tietze, U. Beifuss, “Sequential transformations in organic chemistry: A synthetic strategy with a future”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **32**, 131 (1993).
5. L.F. Tietze, “Domino reactions in organic synthesis”, *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996).
6. A. de Meijere, P. von Zezschwitz, S. Bräse, “The virtue of palladium-catalyzed domino reactions –

- Diverse oligocyclizations of acyclic 2-bromoenynes and 2-bromoenediynes”, *Acc. Chem. Res.*, **38**, 413 (2005).
7. C. Bruneau, “Electrophilic activation and cycloisomerization of enynes: A new route to functional cyclopropanes”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 2328 (2005).
  8. A.F. Pozharskii, A.V. Gulevskaia, “Pyrimido[4,5-*c*]pyridazine-5,7(6*H*,8*H*)-diones: Marvelous substrates for study of nucleophilic substitution of hydrogen”, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 375 (2005).
  9. K. Harano, “Cascade reactions of unsaturated xanthates and related reactions: Computer-assisted molecular design and analysis of reaction mechanisms”, *J. Pharm. Soc. Jpn. (Yakugaku Zasshi)*, **125**, 469 (2005).
  10. G.S.C. Srikanth, S.L. Castle, “Advances in radical conjugate additions”, *Tetrahedron*, **61**, 10377 (2005).
  11. K.C. Majumdar, P.K. Basu, P.P. Mukhopadhyay, “Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions”, *Tetrahedron*, **61**, 10603 (2005).
  12. K.C. Nicolaou, D.J. Edmonds, P.G. Bulger, “Cascade reactions in total synthesis”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7134 (2006).
  13. M. Garcia-Valverde, T. Torroba, “Heterocyclic chemistry of sulfur chlorides – Fast ways to complex heterocycles”, *Eur. J. Org. Chem.*, **849** (2006).
  14. J.C. Valentine, F.E. McDonald, “Biomimetic synthesis of *trans,syn,trans*-fused polycyclic ethers”, *Synlett*, 1816 (2006).
  15. M. Shipman, *Synlett*, “Methyleneaziridines: Unusual vehicles for organic synthesis”, 3205 (2006).
  16. K. S. Feldman, “Modern Pummerer-type reactions”, *Tetrahedron*, **62**, 5003 (2006).
  17. B. Schmidt, J. Hermanns, “Ring closing metathesis of substrates containing more than two C–C double bonds: Rapid access to functionalized heterocycles”, *Curr. Org. Chem.*, **10**, 1363 (2006).
  18. G. Lelais, D.W.C. MacMillan, “Modern strategies in organic catalysis: The advent and development of iminium activation”, *Aldrichimica Acta*, **39**, 79 (2006).
  19. C. Palomo, A. Mielgo, “Amide-based ligands for anion coordination”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7882 (2006).
  20. K. Burger, L. Hennig, J. Spengler, F. Albericio, “Synthesis of partially fluorinated heterocycles from 4,4-bis(trifluoromethyl) substituted hetero-1,3-dienes via C–F bond activation and their application as trifluoromethyl substituted building blocks”, *Heterocycles*, **69**, 569 (2006).
  21. H. Pellissier, “Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries”, *Tetrahedron*, **62**, 1619-1665 (2006).
  22. H. Pellissier, “Asymmetric domino reactions. Part B: Reactions based on the use of chiral catalysts and biocatalysts”, *Tetrahedron*, **62**, 2143 (2006).
  23. D. Enders, C. Grondal, M.R.M. Hüttl, “Asymmetric organocatalytic domino reactions”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1570 (2007).
  24. F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J.M. de los Santos, “The aza-Wittig reaction: an efficient tool for the construction of carbon–nitrogen double bonds”, *Tetrahedron*, **63**, 523 (2007).
  25. A. Padwa, S.K. Bur, *Tetrahedron*, “The domino way to heterocycles”, **63**, 5341 (2007).
  26. E.J. Lenardao, G.V. Botteselle, F. de Azambuja, G. Perin, R.G. Jacob, “Citronellal as key compound in organic synthesis”, *Tetrahedron*, **63**, 6671 (2007).
  27. H. Pellissier, “Asymmetric organocatalysis”, *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007).
  28. R. Ballini, A. Palmieri, P. Righi, “Highly efficient one- or two-step sequences for the synthesis of fine chemicals from versatile nitroalkanes”, *Tetrahedron*, **63**, 12099 (2007).
  29. E. Schaumann, A. Kirschning, “Domino synthesis of carbo- and heterocycles involving a 1,3 or 1,4 C→O silyl migration”, *Synlett*, 177 (2007).

30. P. Langer, "Domino reactions of 1,3-bis(silyl enol ethers) with 4-(trialkylsilyloxy)benzopyrylium triflates", *Synlett*, 1016 (2007).
31. M. Shindo, "Synthetic uses of ynoates", *Tetrahedron*, **63**, 10 (2007).
32. Y.-L. Shi, M. Shi, "The synthesis of chromenes, chromanes, coumarins and related heterocycles via tandem reactions of salicylic aldehydes or salicylic imines with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated compounds", *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1499 (2007).
33. M.C. Bagley, C. Glover, E.A. Merritt, "The Bohlmann–Rahtz pyridine synthesis: From discovery to applications", *Synlett*, 2459 (2007).
34. L. Yin, J. Liebscher, "Carbon–carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts", *Chem. Rev.*, **107**, 133 (2007).
35. K.C. Majumdar, P.K. Basuy, S.K. Chattopadhyay, "Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions", *Tetrahedron*, **63**, 793 (2007).
36. K. Takeda, "Development of new synthetic reactions featuring tandem carbon–carbon bond formation", *J. Pharm. Soc. Jpn. (Yakugaku Zasshi)*, **127**, 1399 (2007).
37. T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, "Using singlet oxygen to synthesize polyoxygenated natural products from furans", *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1001 (2008).
38. N. Isambert, R. Lavilla, "Heterocycles as key substrates in multicomponent reactions: The fast lane towards molecular complexity", *Chem. Eur. J.*, **14**, 8444 (2008).
39. X. Yu, W. Wang, "Hydrogen-bond-mediated asymmetric catalysis", *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2037 (2008).
40. V.E. Campbell, J.R. Nitschke, "Complex systems from simple building blocks via subcomponent self-assembly", *Synlett*, 3077 (2008).
41. A. K. Lawrence, K. Gademann, "Aza-annulation strategies in alkaloid total synthesis", *Synthesis*, 331 (2008).
42. S.F. Kirsch, "Construction of heterocycles by the strategic use of alkyne  $\pi$ -activation in catalyzed cascade reactions", *Synthesis*, 3183 (2008).
43. J.K. Lee, D.J. Tantillo, "Reaction mechanisms. Part (II). Pericyclic reactions", *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, **104**, 260 (2008).
44. K. Bur, A. Padwa, "The synthesis of heterocycles using cascade chemistry", *Adv. Heterocycl. Chem.*, **94**, 1 (2007).
45. M. Ihara, "Cascade reactions for syntheses of heterocycles", *ARKIVOC*, No. 7, 416 (2006).
46. A. Padwa, "Cascade reactions of carbonyl ylides for heterocyclic synthesis", *Progr. Heterocycl. Chem.*, **20**, 20 (2009).
47. В.П. Литвинов, «Каскадная гетероциклизация в синтезе производных тиофена и их конденсированных аналогов», *Росс. хим. журн.*, **49** (6), 11 (2005).
48. В.А. Смит, М.И. Лазарева, И.П. Смолякова, Р. Кэйпл, «Новые возможности использования реакций электрофильного присоединения как метода "сборки" полифункциональных соединений из простых предшественников», *Изв. АН. Сер. хим.*, 1862 (2001).
49. В.П. Литвинов, «Многокомпонентная каскадная гетероциклизация – перспективный путь направленного синтеза полифункциональных пиридинов», *Успехи химии*, **72**, 75 (2003).

Л.И. Беленький

# Предисловие

Возможность построения сложных молекул при небольшом числе стадий – давняя мечта химиков. На реальность подобных замыслов указывает природа, синтезирующая такие сложные молекулы, как палитоксин, майтотоксин и другие, достаточно легко и с высокой эффективностью. Ныне, с развитием домино-реакций, эта мечта становится для химиков-экспериментаторов едва ли не достигнутой, по крайней мере, частично. Сегодня эти новые представления вызывают очевидное изменение парадигмы органического синтеза, причем домино-реакции часто используются не только в фундаментальных исследованиях, но и в прикладной химии.

Применение домино-реакций имеет два основных преимущества. Первое из них существенно для химической промышленности, поскольку уменьшается не только стоимость переработки отходов, но также затраты сырья и материалов. Второе преимущество – благоприятное влияние на окружающую среду, поскольку домино-реакции способствуют сбережению природных ресурсов. Не приходится поэтому удивляться, что эта новая концепция очень быстро была воспринята научным сообществом.

Вслед за нашим первым общим обзором домино-реакций в 1993 г., который был опубликован в *Angewandte Chemie*, и вторым обзором 1996 г. в *Chemical Reviews* произошел «взрыв» публикаций в этой области. В настоящую книгу мы включили тщательно установленные последовательности реакций, опубликованные вплоть до лета 2005 г., а также отдельные данные некоторых важных более старых и новейших исследований, выполненных в 2006 г. Книга в целом содержит более 1000 ссылок.

К сожалению, из-за недостатка места мы не смогли включить *все* исследования домино-реакций. Повсюду в этой книге термин «домино» используется для описания последовательностей реакций, и мы надеемся на понимание со стороны авторов включенных публикаций, если оригинальная терминология не применялась. Конечно, мы полагаем, что для лучшего понимания наиболее подходящей является единая концепция, основанная на нашем определении и классификации домино-реакций. Поэтому мы были бы весьма признательны всем работающим в этой области, если в будущем они станут использовать термин «домино» в случаях, когда в их реакциях выполняются условия такого рода превращений.

Мы хотели бы выразить благодарность Джессике Фрёммель, Мартине Претор, Сабине Шахт и особенно Кате Шефер за постоянную помощь при написании рукописи и подготовке схем. Мы благодарим также д-ра Хубертуса П. Белла за разнообразные идеи и отбор статей, д-ра Сашу Хеллкамп за тщательный просмотр рукописи и полезные советы, а Сюн Чена – за проверку литературы. Мы хотели бы также поблагодарить издательство Wiley-VCH, особенно, Уильяма Х. Дауна, д-ра Роми Кирстен и д-ра Гудрун Вальтер за их понимание и помощь при подготовке книги.

Гёттинген, лето 2006 г.

*Лутц Ф. Титце  
Гордон Браше  
Керстен М. Герике*

# Принятые сокращения

))	действие ультразвука (ультразвуковое облучение)
18-C-6	18-краун-6-эфир
A-3CR (A-4CR)	трех(четырёх)компонентная реакция Азингера
Ac	ацетил
асас	ацетилацетонато
ACCN	1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил)
AcOH	уксусная кислота
Ac <sub>2</sub> O	уксусный ангидрид
AIBN	2,2'-азобисизобутиронитрил
ALA	δ-аминолевулиновая кислота
ALB	алюминийлитийбис((S)-бинафтоксидный) комплекс
All	аллил
Ar	арил
BB-4CR	четырёхкомпонентная реакция Бухерера–Бергса
BEH	бактериальная эпоксидгидролаза
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BINOL	2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил
[bmim]BF <sub>4</sub>	1-бутил-3-метилимидазолия тетрафтороборат
[bmim]PF <sub>6</sub>	1-бутил-3-метилимидазолия гексафторофосфат
BMDMS	бромметилдиметилсилил
Bn	бензил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
BOM	бензилоксиметил
BOXAX	2,2'-бис(оксазолин-2-ил)-1,1'-бинафтил
BP	1,1'-бифенил
BS	бромфенилсульфонилокси
BTIB	бис(трифторацетокси)иоданилбензол
Bu	<i>n</i> -бутил
Bz	бензоил
CALB	липаза <i>Candida antarctica</i>
CAN	гексанитратоцерат(IV) аммония
Cbz	бензилоксикарбонил
cHx	циклогексил

---

CM	кросс-метатезис
COD	циклоокта-1,5-диен
COX	циклоксагеназа
CuTC	тиофен-2-карбоксилат меди
Cy	циклогексил
DAIB	(диацетокси)иоданилбензол
dba	добензилиденацетон
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DCTMB	1,4-дицианотетраметилбензол
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
<i>de</i>	диастереомерный избыток
DIBAL	диизобутилалюминийгидрид
diglyme	диметиловый эфир диэтиленгликоля
dimeda	N,N'-диметилэтилендиамин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAD	диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты
DMAP	4-(N,N-диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMP	Десса–Мартина периодинан
DMPU	N,N'-диметилпропиленмочевина
DMSO	диметилсульфоксид
dppb	1,4-бис(дифенилфосфино)бутан
dppe	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
dppf	1,2-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppp	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров
DTBMP	2,6-ди( <i>трет</i> -бутил)-4-метилпиридин
EDDA	этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
Et	этил
FVP	вакуумный флеш-фотолиз
H-4CR	четырёхкомпонентная реакция Ганча
HFIP	гексафторизопропиловый спирт
HIV	вирус иммунодефицита человека
HLE	человеческая лейкоцитэластаза
HMG	гидроксиметилглутамат
HMPA	гексаметиламид фосфорной кислоты
HOMO	высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО)
HTX	гистрионикотоксин
HWE	(реакция) Хорнера–Уодсворта–Эммонса и Хорнера–Виттига–Эммонса
IBX	2-иодоксисбензойная кислота
IMCR	многокомпонентная реакция с участием изоцианида
LDA	диизопропиламид лития



---

LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiTMP	2,2',6,6'-тетраметилпиперидид лития
LUMO	низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО)
M-3CR	трехкомпонентная реакция Манниха
MCR	многокомпонентная реакция
Me	метил
MEM	(2-метоксиэтокси)метил
MeOH	метанол (метиловый спирт)
min	минута(ы)
MOB	замаскированные (защищенные) <i>o</i> -бензохиноновые и <i>o</i> -бензохиноноидные структуры
MOM	метоксиметил
MPEG	монометиловый эфир полиэтиленгликоля
MPV	(реакция) Меервейна–Понндорфа–Верлея
Ms	мезил (метансульфонил)
MS	молекулярные сита
Mts	2,4,6-триметилфенилсульфонил
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMO	N-метил-морфолин-N-оксид
NMP	N-метил-2-пирролидинон
N,N-DEA	N,N-диэтиламин
P-3CR	трехкомпонентная реакция Пассерини
PBG	порфобилиноген
PEG	поли(этиленгликоль)
PET	фотоиндуцированный электронный перенос
PGE	простагландин E <sub>1</sub>
PIDA	фенилиод(III)диацетат
PLE	эстераза свиной печени
PMB	<i>n</i> -метоксибензил
PMP	<i>n</i> -метоксифенил
PNA	петиднонуклеиновая кислота
Pr	пропил
PrLB	(Pr = празеодим; L = литий; B = BINOL)
PTSA	<i>n</i> -толуолсульфокислота
Pу	пиридин
RAMP	( <i>R</i> )-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидин
RCM	метатезис с образованием кольца
RDL	липаза <i>Rhizopus delemar</i>
RNR	рибонуклеотидредуктаза
ROM	метатезис с раскрытием кольца
S-3CR	трехкомпонентная реакция Штрекера
SAMP	( <i>S</i> )-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидин
SAWU-3CR	трехкомпонентная реакция, включающая восстановление по Штаудингеру, аза-реакцию Виттига и реакцию Уги
SEM	2-триметилсилилэтоксиметокси
SET	одноэлектронный перенос

---

TADDOL	(-)-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2-диметил- $\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетрафенил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол
TBABr	бромид тетрабутиламмония
TBACl	хлорид тетрабутиламмония
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBSOTf	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат
TDMPP	три(2,6-диметоксифенил)фосфин
TEMPO	тетраметилпиперидинил-1-окси
TES	триэтилсилил
tetraglyme	диметиловый эфир тетраэтиленгликоля
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TfOH	трифторметансульфоуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран-2-ил
TIPS	триизопропилсилил
TMANO	триметиламин-N-оксид
tmeda	N,N,N'-тетраметилэтилендиамин
TMOF	триметилортоформиат
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилилхлорид
TMSI	триметилсилилиодид
TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат
TPAP	перхлорат тетрапропиламмония
TPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсульфид
triglyme	диметиловый эфир триэтиленгликоля
Ts	тозил/ <i>n</i> -толуолсульфонил
TTMSS	трис(триметилсилил)силан
U-4CR	четырёхкомпонентная реакция Уги
UDC	стратегия, использующая последовательность реакций Уги, Де-Бока и циклизации
$\mu$ SYNTAS	миниатюризованная система синтеза и полного анализа (minituarized SYNthesis and Total Analysis System)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
кат.	катализатор
к.т.	комнатная температура
МКТ	многокомпонентная реакция
TMC	триметилсилан(ил)
ТФУ	трифторуксусная кислота

# Введение

Последние пятьдесят лет отмечены поразительным развитием синтетической органической химии. Если ранее можно было получать лишь простые молекулы, то ныне химики синтезируют очень сложные молекулы, такие как палитоксин [1], бреветоксин А [2] или гамбиерол [3]. Палитоксин содержит 64 стереогенных центра, что означает принципиальную возможность существования для молекулы с данной структурой более  $10^{19}$  стереоизомеров. Поэтому необходимым предварительным условием для получения столь сложного вещества было развитие стереоселективных синтетических методов. Важность такого рода превращений подчеркивает факт присуждения Нобелевской премии в 2003 г. Шарплессу, Нойори и Ноулесу за их исследования методов каталитического энантиоселективного окисления и восстановления [4]. Ныне доступно множество хемо-, регио- диастерео- и энантиоселективных методов, которые приближаются по селективности к ферментативным и удобнее последних благодаря меньшей субстратной специфичности.

В последнее десятилетие мы являемся свидетелями изменения самой парадигмы химического синтеза. Действительно, сегодня вопрос не только в том, *что* мы можем получить (здесь практически нет предела), но *как* мы это сделаем?

Основным критерием ныне является эффективность синтеза, которую можно определить как увеличение сложности молекулы на каждом конкретном превращении. Важно отметить, что современные синтезы должны отвечать экологическим требованиям, которые включают необходимость сохранять ресурсы и избегать использования токсических реагентов и растворителей [5]. Такой подход имеет преимущества не только для природы, но и с экономической точки зрения, поскольку он позволяет уменьшить длительность производственного процесса, а также количество отходов.

До настоящего времени «нормальной» процедурой органического синтеза было поэтапное образование отдельных связей целевой молекулы с обработкой реакционной смеси после каждого такого превращения. Напротив, современное искусство синтеза требует поиска процедур, приводящих к образованию нескольких связей, например C–C, C–O или C–N,

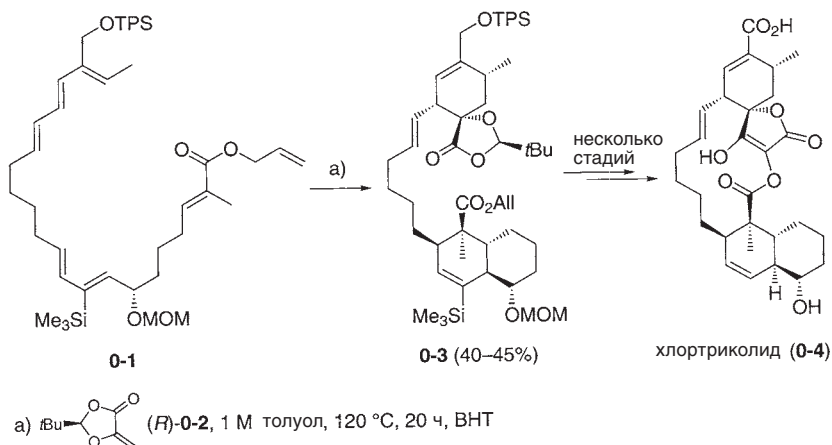
в одном процессе. В идеальной методике полное превращение должно протекать без добавления каких-либо других реагентов или катализаторов и без изменения условий реакции. Мы определили такого типа превращения как «домино-реакция» или «домино-процесс» [6]. Таким процессом будет превращение, которое включает две или более реакции с образованием новой связи, протекающие при идентичных условиях, причем каждое последующее превращение осуществляется по функциональным группам, возникшим в результате предшествующих реакций.

Таким образом, домино-процессы представляют собой разделенные во времени превращения, напоминающие поведение костяшек домино, когда одна из них опрокидывает следующую, которая, в свою очередь, опрокидывает следующую и так далее, так что в результате все костяшки падают. Хотя в литературе для описания процессов такого типа часто используют слово «тандемный», последнее подходит меньше, поскольку энциклопедия определяет тандем как «два, один за другим» (как в тандемном велосипеде или в тандемном масс-спектрометре). Таким образом, термин «тандемный» не отражает того, что в домино-реакциях отдельные стадии разделены во времени. Более того, термин «тандемный» вообще нельзя использовать, если в одной последовательности реакций образуются три или более связей.

Разделение во времени отдельных стадий домино-реакций находится в согласии с третьим названием обсуждаемых превращений – «каскадные реакции». К сожалению, термин «каскадный» употребляется во многих столь различных случаях (например, фотохимические каскады, биохимические каскады или электронные каскады), что представляется неподходящим, к тому же его поиск в базах данных существенно более сложен. Более того, молекулы воды в водном каскаде просто двигаются, но не изменяются. Опубликовано несколько прекрасных обзоров по домино-реакциям и родственным темам [7], к которым мы отсылаем читателя.

Уточним, что отдельные превращения независимых функций в одной молекуле, также включающие образование нескольких связей в тех же условиях реакции, не классифицируются как домино-реакции. Хорошим примером, демонстрирующим различие между тандемными и домино-процессами, является энантиоселективный полный синтез (–)-хлортриколида **0-4**, осуществленный Рушем и сотр. [8] (схема 0.1). Ациклический субстрат **0-1** претерпевает в присутствии хирального диенофила **0-2** внутри- и межмолекулярную реакции Дильса–Альдера с образованием соединения **0-3** как основного продукта. К сожалению, два реакционных центра независимы друг от друга, так что рассматриваемое превращение не может быть классифицировано как домино-процесс. Тем не менее это прекрасная «тандемная реакция», которая позволяет создать семь асимметрических центров за одну операцию.

Домино-реакции отнюдь не являются новым изобретением. Природа использует этот подход миллиарды лет! Однако почти во всех природных процессах для катализа разных стадий используются различные ферменты, одним из наиболее ярких примеров чего может служить синтез жирных



**Схема 0.1.** Синтез хлортриколида (**0-4**) с использованием тандемного процесса

кислот из производных уксусной кислоты, использующий мультиферментный комплекс.

Однако существует много примеров, когда «спусковым крючком» домино-процесса является единственный фермент, а все последующие ступени индуцируются первым актом активации.

Термин «домино-процесс» применим для реакций с участием и образованием различных субстратов и продуктов независимо от того, что на разных стадиях могут участвовать разные катализаторы или ферменты, если только все стадии осуществляются в одних и тех же условиях.

Качество домино-реакции можно оценить по числу стадий с образованием новых связей, а также по увеличению сложности структуры при превращении исходного соединения в продукт и пригодности процесса для широкого использования. Чем больше число ступеней, которое обычно коррелирует с увеличением сложности продукта, тем более полезным может оказаться процесс.

Один из примеров этого типа – высокостереоселективное образование ланостерина (**0-6**) из (*S*)-сквален-2,3-оксида (**0-5**) в природе, которое, по-видимому, протекает не по концертному механизму (схема 0.2) [9].

Знания, касающиеся биосинтеза, послужили толчком для разработки биомиметических подходов к стероидам, первые примеры такого рода были описаны ван Тамеленом [10] и Кори [11]. Более эффективный процесс был разработан Джонсоном [12], использовавшим катализируемую кислотой полициклизацию третичного аллилового спирта **0-7** в присутствии этиленкарбоната, которая через оксониевый интермедиат **0-8** привела к кетону **0-9**, а последний затем в результате перегруппировки циклопентенового фрагмента в циклогексаноновый был превращен в прогестерон (**0-10**) (схема 0.3).

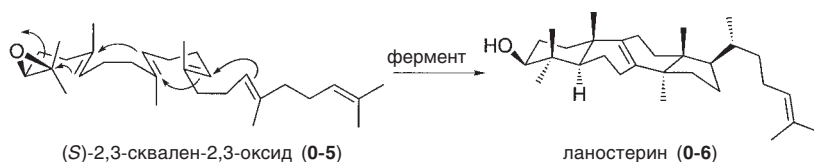


Схема 0.2. Биосинтез ланостерина (0-6)

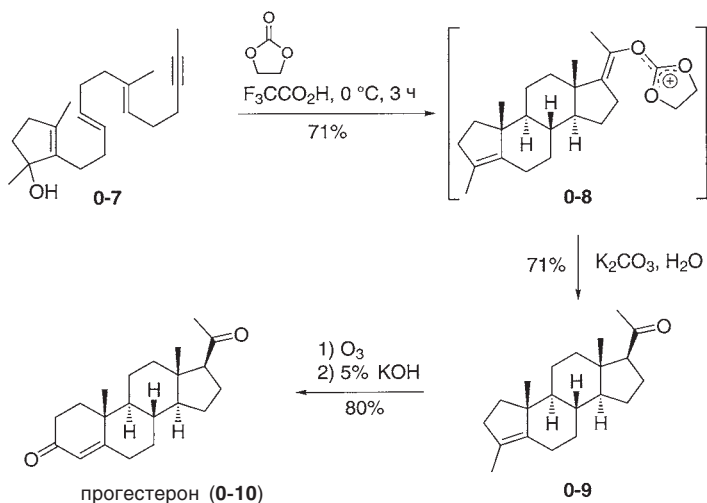


Схема 0.3. Биомиметический синтез прогестерона (0-10)

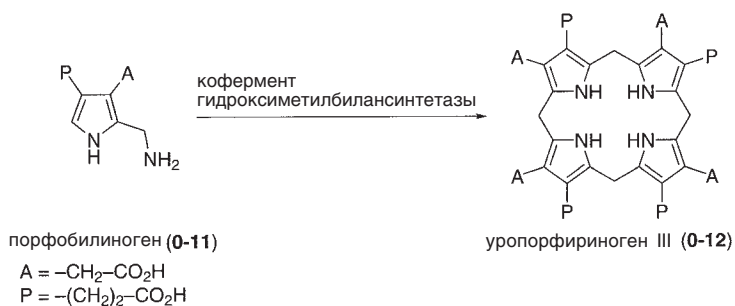
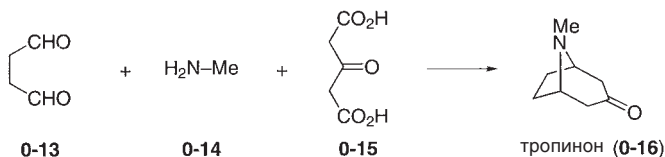


Схема 0.4. Биосинтез уропорфириногена III (0-12)

В процессе биосинтеза жизненно важных пигментов уропорфириноген III (0-12) образуется путем циклотетрамеризации мономерного порфобилиногена (0-11) (схема 0.4). Отметим, что уропорфириноген III (0-12) является предшественником гема, хлорофилла и витамина B<sub>12</sub> [13].



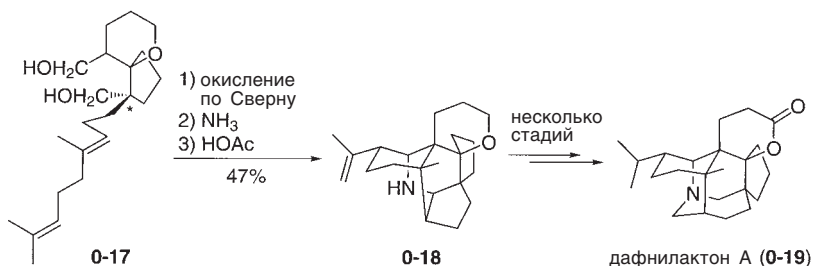
**Схема 0.5.** Домино-процесс для синтеза тропинона (0-16)

Домино-реакции используются в природе также для синтеза некоторых алкалоидов, наиболее известным примером является биосинтез тропинона (0-16). В этом случае биомиметический синтез был разработан до выяснения схемы биосинтеза. Вскоре после опубликования Вильштеттером [14] более чем 20-стадийного синтеза тропинона Робинсон описал [15] домино-процесс (впоследствии усовершенствованный Шопфом [16]), в котором тропинон (0-16) получается из янтарного альдегида (0-13), метиламина (0-14) и ацетондикарбоновой кислоты (0-15) с прекрасным выходом без выделения каких-либо промежуточных соединений (схема 0.5).

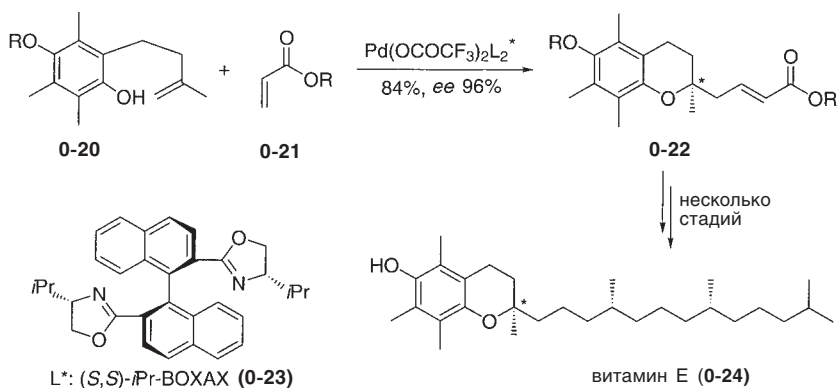
Тропинон является структурным фрагментом нескольких алкалоидов, в том числе атропина. Рассматриваемый синтез основан на двойной реакции Манниха с иминиевыми ионами в качестве интермедиатов. Сама реакция Манниха представляет трехкомпонентный домино-процесс, который является одной из первых домино-реакций, разработанных человеком.

Другой интересный пример раннего домино-процесса – образование дафнилактона А (0-19), описанный Хичкоком и сотр. [17]. В этом процессе предшественник 0-17, содержащий две гидроксиметильные группы, окисляется, давая соответствующий диальдегид, который далее претерпевает конденсацию с метиламином, ведущую к 2-азабутадиену. Затем следуют циклоприсоединение и еновая реакция, дающие гексацикл 0-18, который превращается в дафнилактон А (0-19) (схема 0.6).

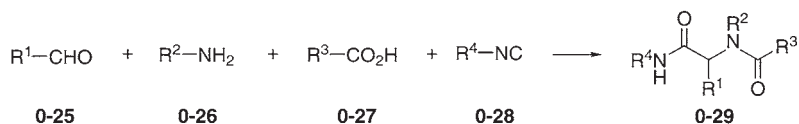
Одна из первых энантиоселективных домино-реакций, катализируемых переходными металлами и используемых для получения природных соединений, – синтез витамина Е (0-24), разработанный Титце и сотр.



**Схема 0.6.** Полный синтез дафнилактона А



**Схема 0.7.** Энантиоселективная катализируемая Pd домино-реакция в синтезе витамина E (0-24)



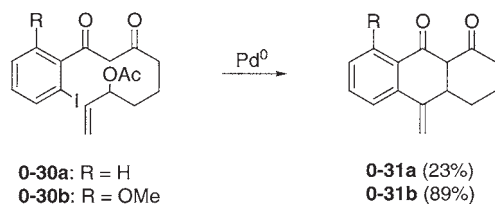
**Схема 0.8.** Четырехкомпонентная реакция Уги (U-4CR)

(схема 0.7) [18]. Это превращение основано на катализируемом Pd<sup>II</sup> присоединении гидроксильной группы по двойной связи C=C в соединении **0-20** в присутствии хирального лиганда **0-23**, сопровождающемся межмолекулярным присоединением образовавшихся Pd-содержащих частиц по другой двойной связи.

Один из очень важных аспектов современной методологии поиска лекарств – получение так называемых «библиотек образцов», из которых могут быть отобраны наиболее перспективные структуры для лечения различных болезней. Эффективным подходом для создания высокодиверсифицированных библиотек является разработка многокомпонентных реакций, которые могут быть определены как подкласс домино-реакций. Одно из наиболее широко используемых превращений этого типа было описано Уги и сотр., которые получили из альдегида **0-25**, амина **0-26**, кислоты **0-27** и изоцианида **0-28** пептидоподобное соединение **0-29** (схема 0.8). Этот процесс может быть также расширен до восьмикомпонентной реакции.

Необходимым условием для всех домино-реакций является наличие в используемых субстратах более чем двух функциональных групп со сравнимой реакционной способностью. Они должны находиться в одной или двух молекулах, а в случае многокомпонентных домино-реакций – по крайней мере в трех разных молекулах. Для дизайнера и протекания





**Схема 0.9.** Катализируемая палладием домино-реакция

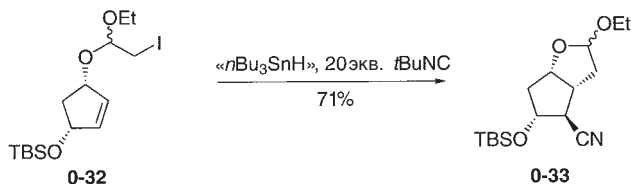
домино-реакций исключительно важно, чтобы эти функциональные группы реагировали в фиксированном хронологическом порядке, что обеспечивает образование определенных молекул.

Имеются различные возможности, чтобы определить направление рассматриваемых реакций. Так, необходимо регулировать реакционную способность имеющихся функций, которые обычно реагируют в сходных условиях. Это можно сделать посредством стерической или электронной дифференциации. Показательным примером последнего подхода служит катализируемая  $Pd^0$  домино-реакция соединений типа **0-30** с образованием трициклических продуктов **0-31**, разработанная группой Титце (схема 0.9) [19]. В этом домино-процессе существует конкуренция между  $Pd$ -катализируемым нуклеофильным аллилированием (реакция Цудзи–Троста) и арилированием алкена (реакция Хека). При замедлении окислительного присоединения как части последней реакции благодаря введению такого электронодонорного заместителя, как метокси-группа, субстрат **0-30b** может быть превращен в **0-31b** с выходом 89%, тогда как соединение **0-30a** дает продукт **0-31a** с выходом лишь 23%.

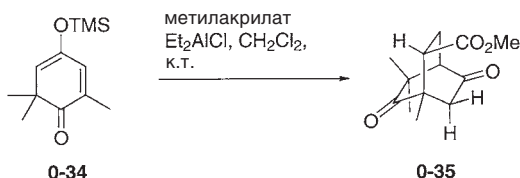
Другая возможность – использование энтропийного ускорения. В таких случаях можно подобрать субстрат, который первым реагирует внутримолекулярно, давая интермедиат, вступающий затем в межмолекулярную реакцию со второй молекулой. Впечатляющим старым примером может служить радикальная циклизация, сопровождающаяся «гашением» радикала, в синтезе простагландина  $F_{2a}$ , описанная группой Сторка [20]. Ключевой стадией здесь является радикальное превращение иодсодержащего соединения **0-32** под действием  $n-Bu_3SnH$ , образующегося *in situ* из  $n-Bu_3SnCl$  и  $NaBH_3CN$  в присутствии  $t-BuNC$  и AIBN. Конечный продукт – аннелированный цианоциклопентан **0-33** (схема 0.10).

Возможно, однако, обойтись без внутримолекулярной реакции как первой стадии, если, например, цикл, который мог возникнуть в ходе этого превращения, несколько напряжен, как при образовании средних циклов. В таком случае первой оказывается межмолекулярная реакция, сопровождающаяся внутримолекулярной.

В то же время известны многие реакции, в которых на первой межмолекулярной стадии вводится функция, способная подвергаться



**Схема 0.10.** Радиальная реакция в синтезе простагландина F<sub>2a</sub>



**Схема 0.11.** Двойная реакция Михаэля в синтезе валерианоида А

внутримолекулярной реакции. Ярким примером может служить реакция диенона **0-34** с метилакрилатом в присутствии диэтилалюминийхлорида, приводящая к мостиковому соединению **0-35** (схема 0.11). Первая стадия – межмолекулярное присоединение по Михаэлю, которое сопровождается внутримолекулярным присоединением по Михаэлю. Этот домино-процесс является ключевой стадией в полном синтезе валерианоида А, как описано Хагиварой и сотр. [21].

Другая ситуация имеет место, когда отдельные стадии домино-процесса протекают по различным механизмам. Здесь трудность не в подборе условий реакции, мало отличающихся для сходных превращений, а в определении таких условий, которые подходят для реализации обоих превращений как разделенных во времени. Таким образом, при планировании новых домино-реакций очень важен тщательный учет всех факторов.

## Классификация

С целью сравнения и развития новых домино-процессов мы создали классификацию этих превращений. В качестве очевидной характеристики был использован механизм каждой стадии, в которой возникают новые связи. В этой классификации мы различаем 8 типов реакций: 1) катионные, 2) анионные, 3) радикальные, 4) перициклические, 5) фотохимические, 6) катализируемые переходными металлами, 7) окислительные или восстановительные и 8) ферментативные реакции. При классификации такого

типа следует соблюдать определенные правила. Реакции нуклеофильного замещения всегда считаются анионными процессами независимо от того, что в качестве интермедиата, в сущности второго субстрата, может выступать карбокатион. Более того, анионными превращениями считаются и реакции нуклеофильного присоединения к карбонильным группам металлорганических соединений, таких как  $\text{MeLi}$ , силиловых эфиров енолов или борных енолятов. При таком подходе альдольные реакции (а также реакция Мукайямы), как и присоединение по Михаэлю, находятся в главе, посвященной анионным домино-процессам. Сходная проблема существует в классификации радикальных и окислительных или восстановительных превращений, если включить одноэлектронный перенос. Здесь дифференциация определяется используемым реагентом. Так, реакции бромидов с  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  подчиняются закономерностям, типичным для радикальных процессов, тогда как реакции карбонильных соединений с  $\text{SmI}_2$ , приводящие к кетильным радикалам, рассматриваются среди окислительных или восстановительных процессов.

Ясно, что список может быть увеличен за счет включения дополнительных стадий, причем не учитываются стадии, ведущие к возникновению активных частиц (такие, как катализируемое кислотой элиминирование воды из спирта с образованием карбокатиона).

В подавляющем большинстве примеров домино-процессов разные стадии относятся к одному и тому же типу, например к катионным или катализируемым переходными металлами. Такие процессы мы называем «гомо-домино-процессами». В качестве примера катионно-катионной реакции можно привести синтез прогестерона (см. схему 0.3), а процесса, включающего две катализируемых переходными металлами реакции, – синтез витамина E (см. схема 0.7).

Имеется, однако, также много примеров «смешанных домино-процессов», таких как синтез дафнилактона (см. схему 0.6), где два анионных процесса сопровождаются двумя перициклическими реакциями. Как легко видеть, при 8 типах реакций только для двустадийных процессов имеется 64 сочетания, а при включении еще одной стадии число вариантов возрастает до 512. Однако для многих из этих категорий нет примеров или известны лишь единичные примеры. Поэтому только первая цифра номера раздела в главах книги коррелирует с нашей классификацией по механизмам. Вторая цифра соответствует лишь последовательной нумерации, чтобы не было пустых разделов. Так, например, в главах 4 и 6, которые описывают перициклические и катализируемые переходными металлами реакции, вторая цифра номера раздела соответствует частоте различных процессов. По нашему мнению, такой подход позволяет не только дать представление об известных домино-реакциях, но также помогает разработке новых домино-реакций и инициирует оригинальные независимые исследовательские проекты в этой важной области синтетической органической химии.

## Литература

- (a) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530; (b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- K. C Nicolaou, Z. Yang, G. Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264–269.
- (a) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46–47; (b) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893–11899.
- (a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032; (b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1999–2007.
- (a) R. A. Sheldon, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim.* **2000**, *3*, 541–551; (b) R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London, U.K.)* **1997**, 12–15; (c) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246; (d) R. A. Sheldon, *Russ. Chem. J.* **2000**, *44*, 9–20; (e) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278.
- (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 137–170; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; (c) L. F. Tietze, F. Haunert, Domino Reactions in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit, Economic Advantage and Preservation of our Resources in Chemical Transformations, in: M. Shibasaki, J. F. Stoddart and F. Vögtle (Eds.), *Stimulating Concepts in Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 39–64; (d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; (e) L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 363–371; (f) L. F. Tietze, *Chem. Ind. (London, U.K.)*, **1995**, 453–457; (g) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967–1983.
- (a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; (b) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; (c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; (d) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley, Weinheim, **2005**; (e) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831–844; (f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**; (g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; (h) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206; (i) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 1133–1140.
- W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
- K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833.
- (a) E. E. van Tamelen, J. D. Willet, R. B. Clayton, K. E. Lord, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752–4754; (b) E. E. van Tamelen, M. A. Schwartz, E. D. Hessler, A. Storni, *Chem. Commun.* **1966**, 409–411; (c) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152–158; (d) E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480–6481.
- (a) E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750; (b) E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025–4026; (c) E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sashar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171–8172; (d) E. J. Corey, S. C. Virgil, D. R. Liu, S. Sashar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1525.
- W. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–17.
- (a) L. F. Tietze, H. Geissler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1038–1040; (b) L. F. Tietze, H. Geissler, G. Schulz, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 10–11.

14. (a) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 129–144; (b) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3163–3165; (c) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 393–403; (d) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 936–947; (e) R. Willstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *317*, 204–265.
15. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762–768; *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876–899.
16. C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779–787.
17. (a) C. H. Heathcock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–681;  
(b) C. H. Heathcock, J. C. Kath, R. B. Ruggeri, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120–1130.
18. L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinggrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
19. L. F. Tietze, G. Nordmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3247–3253.
20. (a) G. Störk, P. M. Sher, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384–6385;  
(b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.
21. H. Hagiwara, A. Morii, Y. Yamada, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1595–1597.

# 1 Катионные домино-реакции

В этой главе, открывающей книгу, будут рассмотрены домино-реакции, в которых на иницирующей стадии генерируются карбокатионы. В связи с этим следует заметить, что не имеет значения, является ли природа такого карбокатиона формальной или реальной. Карбокатион легко образуется при обработке алкена или эпоксида кислотой Брэнстеда или Льюиса, при отщеплении воды от спирта или спирта от ацетала, а также при взаимодействии карбонильных соединений и иминов с кислотой Брэнстеда или Льюиса. Важно подчеркнуть, что реакции карбонильных соединений либо иминов с нуклеофилами или анионный процесс (например, в случае альдольной реакции) иногда могут пониматься двояко. Их можно также классифицировать как анионные домино-реакции. Поэтому решено, что катионные реакции карбонильных соединений в присутствии кислоты Брэнстеда или Льюиса будут рассмотрены в этой главе, а реакции карбонильных соединений в щелочной среде, а также все реакции Михаэля – в главе 2 как анионные домино-процессы. Важно отметить, что все превращения, связанные с катионным иницированием, должны рассматриваться как катионные процессы, а превращения с анионным иницированием – как анионные процессы; альтернатива этим двум типам превращений потребовала бы до сих пор не наблюдавшегося процесса переноса двух электронов. Как и в только что обсуждавшемся катионно-анионном процессе, в катионно-радикальных домино-процессах тоже должен происходить перенос электрона, хотя в последнем случае это перенос одного электрона. Примеры таких реакций описаны, но перенос электрона – синоним восстановления, и мы обсудим эти превращения в разделе 1.3, в котором речь идёт о катионно-восстановительных домино-процессах. К тому же в настоящее время в литературе не описаны примеры комбинации катионных реакций с процессами, индуцированными фотохимически, катализируемыми переходными металлами или ферментами. Тем не менее карбокатионы, вероятно, реагируют в электрофильном процессе с множеством различных нуклеофилов внутри- или межмолекулярно с образованием новой связи и одновременным возникновением новой функции, которая может подвергаться последующему превращению (схема 1.1).

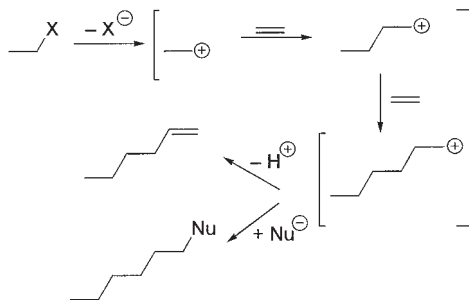
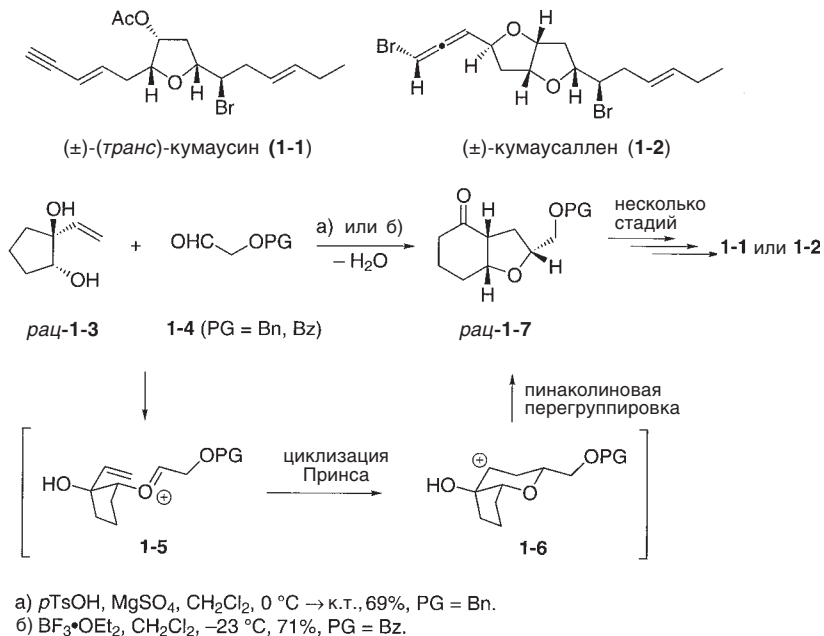


Схема 1.1. Общая схема катионно-катионного домино-процесса

Во многих известных в настоящее время катионных домино-процессах последующая стадия также катионная, поэтому процесс в целом представляет категорию так называемых гомо-домино-реакций. На последней стадии конечный карбокатион стабилизируется, отщепляя протон или присоединяя другой нуклеофил, с образованием целевого продукта. Тем не менее обнаружено несколько интересных примеров, в которых возможна также последующая катионная реакция (при перциклической стадии) или восстановление, отнесенных к категории гетеро-домино-реакций. Более того, перегруппировки, препятствующие образованию некоторых катионных частиц, также вполне обычны и представляют специальный синтетический интерес. Вслед за этим кратким вступлением мы входим непосредственно в область катионных домино-реакций, начиная с представления катионно-катионных процессов.

## 1.1. Катионно-катионные процессы

Окончание катионных циклизаций с помощью пинаколиновых перегруппировок оказалось мощным инструментом для разработки стереоселективных домино-реакций с образованием цикла. В течение последних нескольких лет группа Овермана затратила много усилий на разработку замечательной домино-последовательности циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка для синтеза карбоциклических и гетероциклических соединений, особенно для целенаправленного синтеза природных продуктов [1]. Например, этот процесс создает простой и эффективный подход к O-гетероциклическим системам, часто природного происхождения, таким как сесквитерпены *Laurencia* ( $\pm$ )-*транс*-кумаусин (**1-1**) [2] и ( $\pm$ )-кумаусаллен (**1-2**) [3] (схема 1.2). Для полного синтеза этих соединений проводили реакцию рацемического циклопентандиола *рац*-**1-3** и альдегида **1-4** в кислотных условиях, что привело к иону оксокарбения **1-5**, который тут же циклизовался по Принсу через кресловидное шестичленное промежуточное состояние с образованием карбокатиона **1-6**. Дальнейшее участие интермедиата **1-6** в пинаколиновой



**Схема 1.2.** Синтез аннелированных фуранов для подхода к терпенам кумаусину и кумаусаллену

перегруппировке привело к рацемическому *цис*-гидробензофуранону рац-1-7 – главному строительному блоку в синтезе природных продуктов 1-1 и 1-2 – с выходами 69 и 71% соответственно.

Рассматриваемый подход (циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка) к образованиям цикла не ограничивается сборкой циклических систем с оксациклами; на самом деле так же легко могут быть получены и карбоциклы [4, 5]. Прекрасный вариант этой стратегии представляет индуцированное кислотой Льюиса превращение 1-алкенилциклоалкилсилилового эфира 1-8 с расширением его цикла в аннелированный циклопентан (схема 1.3) [1d]. В условиях реакции образующийся ион оксения 1-9 претерпевает 6-эндо-циклизацию Принса со связанным с ним фрагментом алкена, давая циклический карбокатион 1-10. Последний непосредственно подвергается пинаколиновой перегруппировке с образованием циклоалканона 1-11, соответствующего расширению на один атом углерода субстрата 1-8.

Этот процесс позволяет, например, построить с выходом 64% из предшественника 1-12 ангулярно конденсированный трицикл 1-13, содержащий пяти-, шести- и восьмичленные циклы (схема 1.4) [1d].

Подобным образом терминальные алкины типа 1-14 участвуют в процессе циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка, и при этом происходит аннелирование циклопентана с расширением второго цикла и образование с высокими выходами соединений типа 1-15. (схема 1.5) [5].



[ . . . ]