

УДК 542.91.632.936.2

## СИНТЕЗ МОНО- И СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

*Моисеенков А. М., Лебедева К. В., Ческис Б. А.*

В обзоре критически рассмотрены сведения по синтезам изопреноидных феромонов насекомых. Основное внимание акцентировано на современных методах конструирования молекул с заданным углеродным скелетом. Синтетические схемы сравниваются по эффективности на основании количества стадий и суммарного выхода целевых продуктов. Материал систематизирован по типам феромонов.

Библиография — 179 ссылок.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1709
II. Половые и агрегационные феромоны	1710
III. Феромоны следа и метчики территории	1729
IV. Феромоны тревоги	1731

### I. ВВЕДЕНИЕ

Одной из интереснейших и важнейших областей современной науки о живом является исследование феромонов насекомых. Термин «феромоны» предложен в 1959 г. [1] для химических соединений, «вырабатываемых и выделяемых в окружающую среду живыми организмами и вызывающих специфическую ответную реакцию у воспринимающих их особей того же биологического вида». Химические сигналы, обеспечивающие взаимосвязь насекомых, могут быть индивидуальными соединениями, но в большинстве случаев это — сложные синергетические смеси веществ, биологическая активность которых может резко снизиться при удалении одного из компонентов. Определяющее влияние на биологическую активность часто оказывают геометрия и хиральность этих компонентов. Достигнутый в последнее время прогресс в установлении абсолютной конфигурации хиральных феромонов стал возможен благодаря использованию наиболее совершенных методов современного тонкого органического синтеза. Сравнение спектральных характеристик и биологических свойств синтетического и природного образцов нередко позволяет сделать корректный вывод о структуре феромона даже при наличии исчезающе малых количеств последнего.

Феромоны обслуживают самые различные сферы жизнедеятельности насекомых: известны феромоны половые и агрегационные, феромоны тревоги, феромоны следа, метчики территории и др. [2]. Огромное внимание химиков и биологов к данным соединениям связано не только и не столько с их чисто научной значимостью, сколько с реальной возможностью их практического использования для контроля за численностью популяций вредных насекомых или для борьбы методом массового отлова, реже дезориентации. К настоящему времени имеется масса обзоров и монографий, посвященных различным вопросам, связанным с феромонами насекомых [3—17]. Соответственно по синтезам этих соединений накоплен богатый фактический материал, представленный в ряде обзоров [13, 18, 19], которые, будучи весьма обширными, тем не менее не являются исчерпывающими, что в свою очередь вызвало появление серии более специализированных сообщений на эту тему [20—23].

Настоящий обзор посвящен синтезу моно- и сесквитерпеновых феромонов насекомых. Несмотря на то, что материал частично представлен в отмеченных работах, публикаций, обобщающих сведения по этому

вопросу, нет. Обзор содержит данные преимущественно последних 10 лет (по июль 1982 г. включительно) и касается только регулярных и изомеризованных изопреноидных структур.

## II. ПОЛОВЫЕ И АГРЕГАЦИОННЫЕ ФЕРОМОНЫ

Половые феромоны (ПФ) вырабатываются насекомым для привлечения особи противоположного пола и последующего спаривания. Агрегационные феромоны (АФ) вызывают привлечение обоих полов, что также, как правило, предшествует спариванию. Поскольку назначение данных групп веществ тесно связано с функцией продолжения рода, то именно они находят широкое применение в защите растений от насекомых-вредителей и вследствие этого изучены в настоящее время весьма широко.

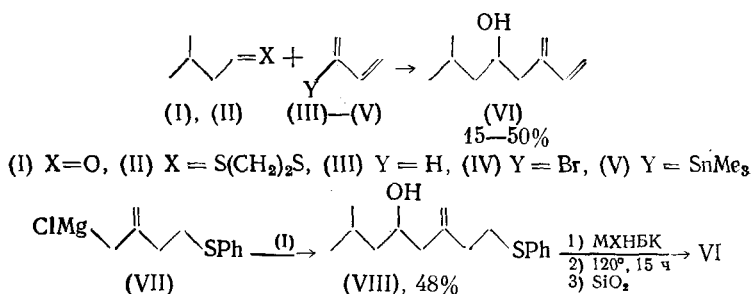
Среди изопреноидных АФ, пожалуй, главное место принадлежит монотерпенолам, найденным у некоторых насекомых семейства *Scolytidae*, опасных вредителей леса.

### 1. Ипсенол

Ипсенол (VI) является феромоном либо компонентом феромонной смеси многих видов короедов рода *Ips* [24—29] и заболонников рода *Pityokteines* [30, 31]. При этом в ряде случаев биологически активен только *S*-(—)-энантиомер [28, 31, 32]. Синтезу (VI) посвящено очень много работ. Здесь, как и везде далее, первоначально будет рассмотрено получение рацемического продукта, а затем хирального.

Большинство методов получения (VI) основано на построении целевой  $C_{10}$ -молекулы из двух  $C_5$ -синтонов, одним из которых служит изовалериановый альдегид (I) или его дитиоацеталь (II) (схема 1).

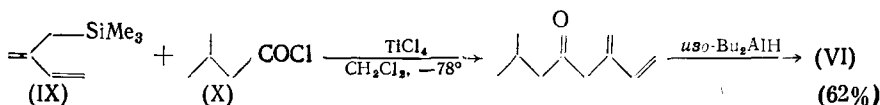
Схема 1



Так, депротонирование последнего и дальнейшее алкилирование бромидом (IV) дает продукт, который после удаления дитиозащиты и гидридного восстановления превращается в целевой (VI) [24, 33].

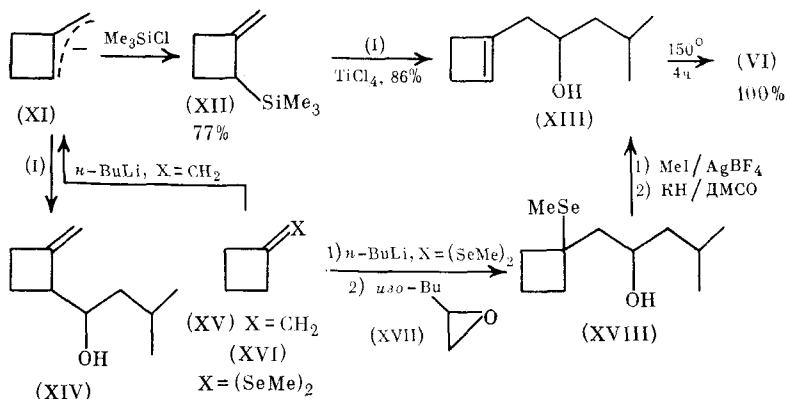
Перевод бромидов (IV) в Mg- или Li-производные осуществить не удалось [33], тогда как магнийхлорид (VII) из соответствующего хлортиоэфира оказался весьма доступен, что позволило получить окситиоэфир (VIII), переход от которого с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты (МХНБК) к сульфоксиду и его последующий термолиз дали (VI) с общим выходом 17% [34]. Весьма эффективным (выход 52%) и, видимо, самым удачным является одностадийный синтез (VI), заключающийся в конденсации (I) и (IV) в присутствии Zn [35] по Реформатскому, причем соответствующий Zn-органический реагент оказалось удобным генерировать *in situ* из трибромпроизводного изопрена [36]. Также привлекает своей простотой и доступностью исходных веществ получение (VI) с помощью еновой реакции (I) с изопреном (III), катализируемой  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  [37]. Процесс, однако, осложняется попутным образованием соответствующего продукта гетеродиеновой конденсации. Одностадийный синтез (VI) достигается также [38] при использовании станнана (V). Применение родственного силана (IX) дает крайне низкий выход (VI), но это ограничение удалось обойти заменой альдегида (I) на хлорангидрид (X) [39]<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Здесь и далее в скобках даны общие выходы.



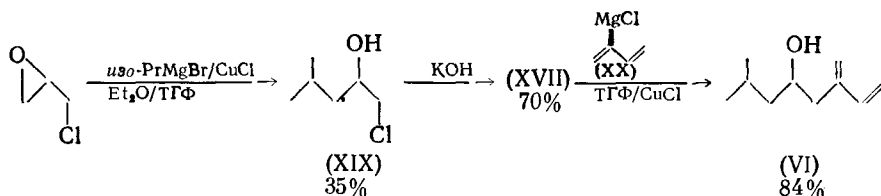
В одном из рассмотренных выше случаев 1,3-диеновая система вводится в молекулу (VI) в «замаскированном» виде [34]. Этот же принцип, но в другом варианте, лежит в основе ряда синтезов (VI), базирующихся на производных циклобутана (схема 2). Так, амбидентный анион (XI), получаемый депротонированием метиленикклобутана (XV), при обработке альдегидом (I) превращается с выходом 80% в смеси региоизомеров (XIII) и (XIV) (~1:2); термоллиз циклобутена (XIII) количественно дает (VI) [40].

Схема 2



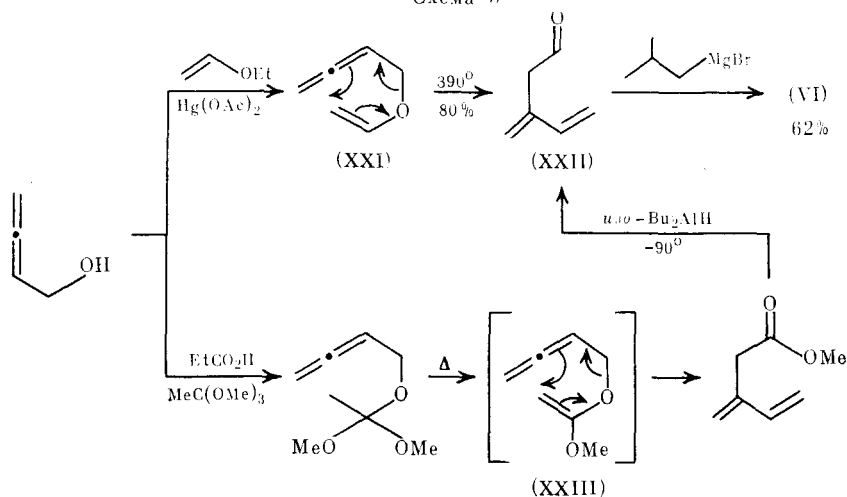
Изомер (XIV) остается при этом балластным соединением, а его хроматографическое отделение довольно затруднительно. Более эффективный путь состоит в первоначальном силилировании (XI) в (XII), который далее реагирует с (I) с полной аллильной перегруппировкой, давая (XIII) [41]. Третий метод синтеза этого циклобутена заключается в использовании легкодоступного *гем-бис*-селенида (XVI) в качестве  $C_4$ -синтона. Его металлизирование и обработка эпоксидом (XVII) ( $C_6$ -синтон) приводят к оксиселениду (XVIII). Превращение последнего в диметилселениониевое производное и обработка его КН в ДМСО дает (XIII) исключительно региоспецифично [42]. В целом данный метод, будучи весьма трудоемким, тем не менее, характеризуется достаточно высоким общим выходом (VI) (>50%).

Очень простой и логичной выглядит схема построения молекулы (VI) сочетанием окиси (XVII) и бутадиенил-2-магниихлорида (XX) в качестве  $C_6$ - и  $C_4$ -синтонов соответственно [43]. Весьма удобным способом получения (XVII) оказалась конденсация эпихлоргидрина с изопропилмагнийбромидом в присутствии одного эквивалента  $\text{CuCl}$  через стадию промежуточного хлоргидрина (XIX); использование  $\text{CuCl}$  позволяет также существенно увеличить выход (VI) на следующей стадии [44].



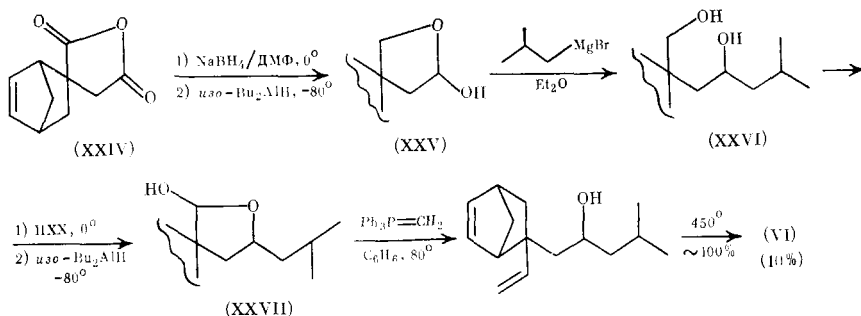
Тот же принцип двухсинтонного подхода иллюстрирует схема 3. Ключевой операцией здесь служит получение диеналей (XXII) перегруппировкой по Кляйзену винилалленовых эфиров (XXI) [45] либо (XXIII) [46]. В обоих случаях общий выход (VI) достигает 35%.

Схема 3

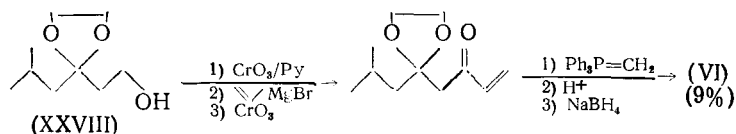


Несколько менее эффективен синтез (VI) из итаконового ангидрида в виде его аддукта (XXIV) с циклопентадиеном (схема 4) [47]. Основная стратегия сводится при этом к селективной трансформации (XXIV) в полуацеталь (XXV) и далее — к столь же селективному окислению 1,4-гликоля (XXVI) с помощью пиридинийхлорхромата (ПХХ) в лактол (XXVII). Метиленирование последнего и ретродиеновое снятие защиты исходной экзометиленовой связи приводит в итоге к (VI) с весьма умеренным выходом.

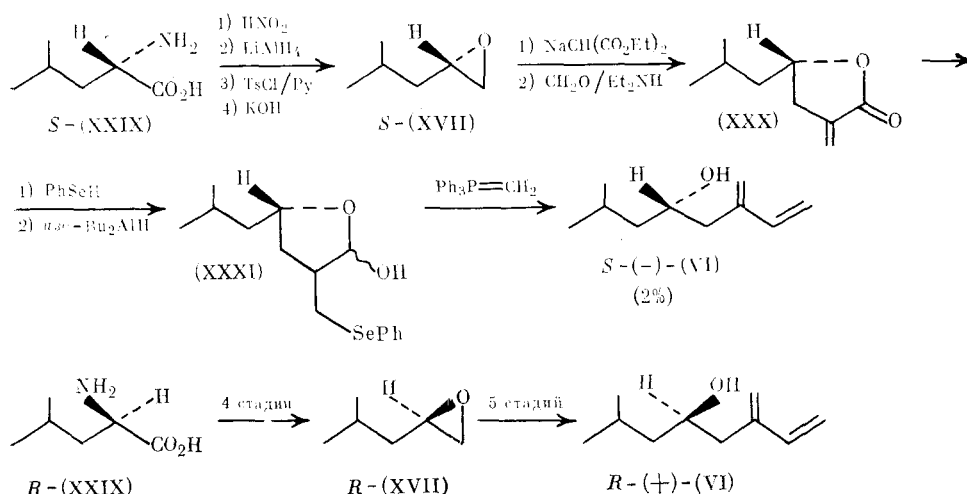
Схема 4



Столь же невысоким оказался общий выход в шестистадийном синтезе (VI) из оксиацетала (XXVIII) с помощью традиционных методов наращивания линейной изопреноидной цепи [48].



Синтез оптически активного (VI), осуществленный с низким выходом, но позволивший установить абсолютную конфигурацию феромона, был предпринят на основе *S*-(+)-лейцина (XXIX) (схема 5). Ключевым продуктом при этом послужил получаемый в четыре стадии хиральный эпоксид *S*-(XVII). Его конденсация с диэтилмалонатом и последующее метиленирование дают лактон (XXX), трансформированный после защиты экзометиленовой двойной связи в лактол (XXXI). Его метиленирование по Виттигу, протекающее с одновременным удалением фенолселенидной защиты, приводит к природному *S*-(—)-(VI) [49, 50]. Аналогично, из *R*-лейцина (XXIX) через *R*-(XVII) получен энантиомер *R*-(+)-(VI) [50].



Впоследствии оба энантиомера (VI) были синтезированы более коротким путем по вышеописанному методу [43], исходя из тех же хиральных эпоксидов (XVII) и бутадиенилмагнийхлорида (XX) с общим выходом  $\sim 50\%$  [51].

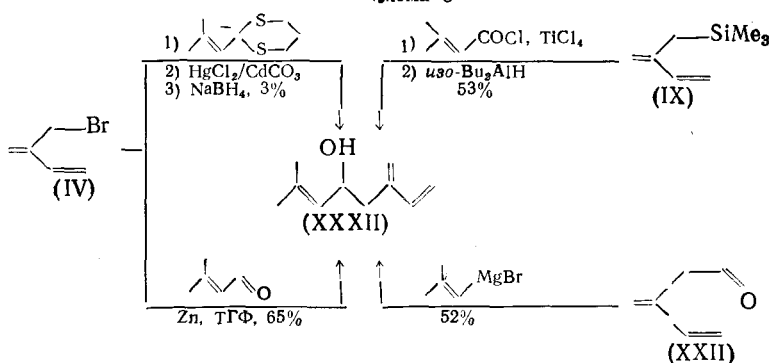
Интересно отметить, что биологическое действие природного  $S-(-)-(VI)$  не ингибируется присутствием его антипода  $R-(+)-(VI)$  [28, 31], по крайней мере для короеда *Ips grandicollis* и заболонника *Pityokteines curvidens*. Этот факт позволяет надеяться на возможность практического использования  $(\pm)-(VI)$ , снижая тем самым необходимость его энантиоселективного синтеза.

## 2. Ипсдиенол

Ипсдиенол (XXXII), подобно его дигидропроизводному (VI), является агрегационно-половым феромоном многих видов *Ips* [24—27, 29, 52—57] и *Pityokteines* [30, 31], причем в отличие от (VI) эти функции могут выполнять оба энантиомера (XXXII) (см. например, [32]).

В согласии с очевидной структурной особенностью стратегия ряда полных синтезов (XXXII) оказалась аналогичной уже рассмотренной для ипсенола (VI). Так, широко используются двухсинтонные подходы ( $\text{C}_5 + \text{C}_5$  или  $\text{C}_4 + \text{C}_6$ ), представленные на схеме 6.

Схема 6



Весьма низкий общий выход (XXXII), первоначально полученного в три стадии из бромидов (IV), объясняется, по-видимому, стремлением авторов [24, 33] в первую очередь подтвердить строение этого феромона. С другой стороны, представляются очевидными простота и эффективность синтезов (XXXII) по Реформатскому [36, 58], а также из силана (IX) [39] и альдегида (XXII) [45, 46].

Достаточно удачным оказался также метод, основанный на конденсации ангидрида (XXXIII) с изопентенилацетатом [59], несмотря на

$$L_1 = \{ \langle M, x \rangle \mid M \text{ accepts } x \}$$


**Journal of Management Inquiry**

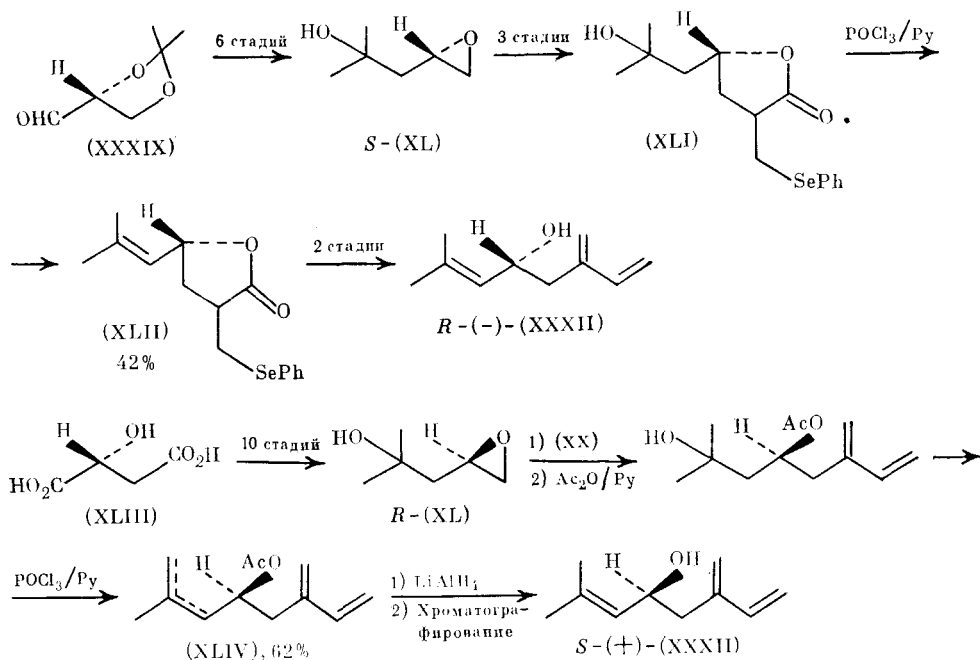
**Journal of Management Inquiry**



**Journal of Management Inquiry**

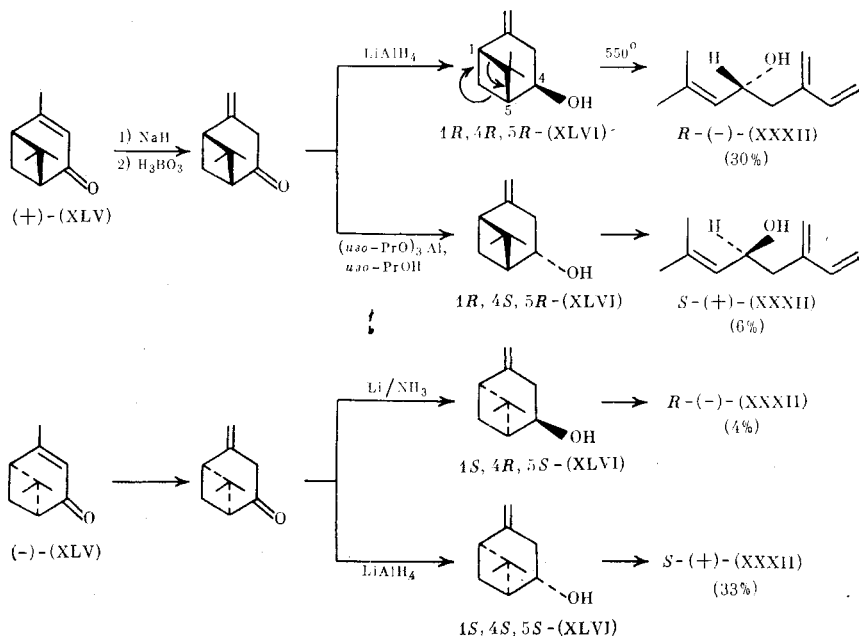
**Journal of Management Inquiry**

Схема 8



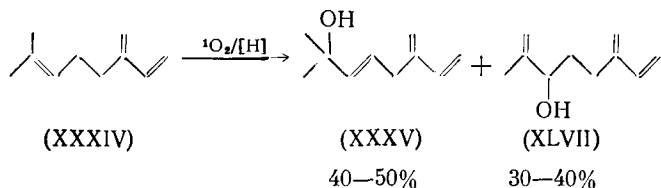
Эlegantный метод синтеза обоих энантиомеров (XXXII) основан на четырехстадийной трансформации оптически активных вербенонов (XLV) (схема 9). Полученные восстановлением соответствующих несопряженных кетонов  $\beta$ -вербенолы (XLVI) подвергались флеш-пиролизу. При этом 1,5-диастереомеры в результате раскрытия четырехчленного цикла попарно превращаются с примерно одинаковыми выходами в целевые (XXXII), сохраняя абсолютную конфигурацию хирального центра C(4) в молекуле (XLVI) [63]. Недостатком рассматриваемой схемы является сравнительная недоступность оптически активных вербенонов (XLV).

Схема 9

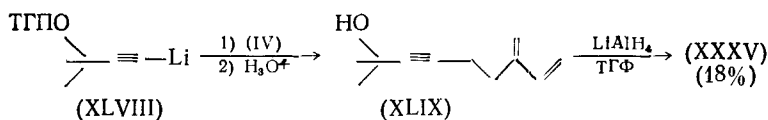


### 3. Амитинол

Еще один представитель линейных монотерпенолов, входящих в состав АФ короедов рода *Ips* — амитинол (XXXV) [29, 64]. Помимо синтеза, представленного выше (схема 7) [60, 61, 65], имеется еще один метод получения (XXXV) из мирцена (XXXIV), заключающийся в его восстановительном фотоокислении в присутствии  $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CS}$  [66], либо  $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$  [67]. Возникающий одновременно региоизомер (XLVII) сравнительно легко отделяется хроматографически. Препаративно более удобная методика, использующая  $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$  [67], характеризуется несколько меньшим выходом (XXXV).



Описана также двухсинтонная ( $\text{C}_5 + \text{C}_5$ ) схема построения амитинола из бромиды (IV) и ацетиленида (XLVIII) с последующим гидридным восстановлением промежуточного карбинола (XLIX) [45]. Следует, правда, отметить умеренный общий выход (XXXV) в этом случае.



Наконец, недавно [29] феромон (XXXV) идентифицирован у одного из видов короедов и получен аллильной изомеризацией ипсидиенола (XXXII) под действием 3%-ной  $\text{HBF}_4$ ; авторы необоснованно считали, что соединение (XXXV) ранее не синтезировано.

### 4. Вербенолы

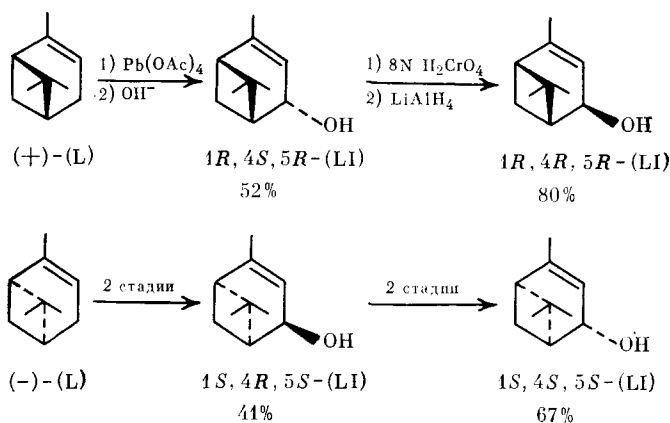
*цис*- и *транс*-Вербенолы (LI) найдены в составе АФ многих видов короедов *Ips* и лубоедов *Dendroctonus* [24—26, 56, 68—70], причем в ряде случаев биологическое действие (LI) может существенно зависеть от их энантиомерной чистоты [26, 32, 71—73]; в основном активны 4*S*-(—)-*цис*- и 4*R*-(+)-*транс*-вербенолы.

Синтезы рацемических и хиральных (LI) достаточно однотипны и базируются на стандартных и хорошо изученных превращениях  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиненовых производных [24, 33, 63, 74, 75]. В частности, хиральные *транс*-(LI) получены аллильным окислением соответствующих энантиомеров  $\alpha$ -пинена (L), а *цис*-(LI) — окислением по Джонсу *транс*-(LI) в вербеноны (XLV) с последующим их гидридным восстановлением [74, 75] (схема 10).

Происходящая в процессе получения вербенолов (LI) частичная рацемизация может быть компенсирована переводом их в *D*-3 $\beta$ -ацетоксиэтиановые эфиры, повышением оптической чистоты последних путем кристаллизации и регенерированием искомым спиртов гидридным восстановлением [74, 75].



Схема 10

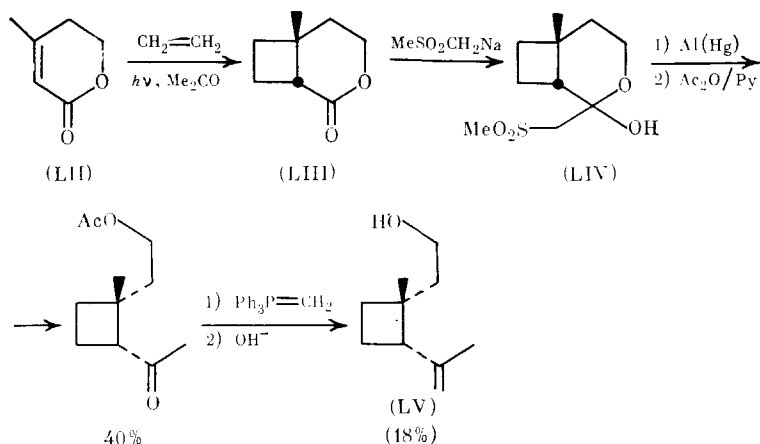


## 5. Грандизол

К числу наиболее опасных вредителей хлопка относится долгоносик *Anthonomus grandis*, «сседающий», например, у американских фермеров 300 млн долларов ежегодно [76]. Агрегационно-половой феромон «грандлур», вырабатываемый самцами этого насекомого, состоит из четырех компонентов, причем главным является (+)-грандизол (LV) [77]. Его антипод также обладает высокой биологической активностью [78], что снимает, по-видимому, необходимость хирального синтеза (LV) для практических целей.

Получению рацемата (LV) посвящено множество работ, что связано, очевидно, как с необычностью его циклобутановой структуры, так и с растущей потребностью в этом феромоне. Многообразные методы построения молекулы (LV), разработанные до 1975 г., представлены в обзоре [20], удачно отражающем эволюцию общей стратегии синтеза данного типа веществ. Поэтому ниже будут рассмотрены лишь недавно опубликованные и наиболее перспективные из предложенных схем.

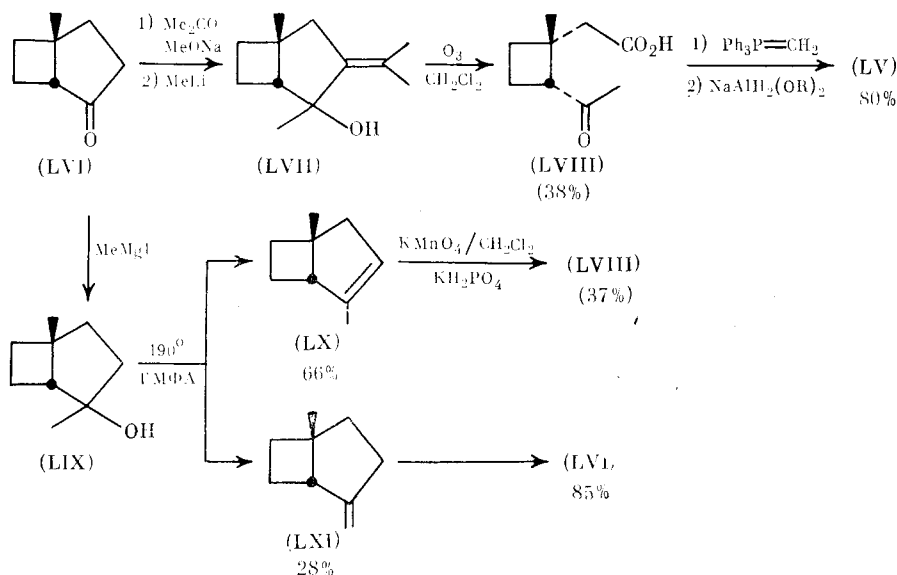
Ключевой стадией большинства методов является создание циклобутанового фрагмента молекулы (LV), причем обычно это достигается фотохимическим [2+2]-циклоприсоединением. Так, из лактона (LII) и этилена получен фотоаддукт (LIII), обработка которого Na-диметилсульфоном дает сульфон (LIV), превращенный далее четырьмя простыми операциями в грандизол (LV) [79].



Столь же успешными следует считать синтезы (LV), базирующиеся на использовании 3-метилциклопентенонa вместо лактона (LII) (схема 11). Основной задачей здесь явилась направленная трансформация

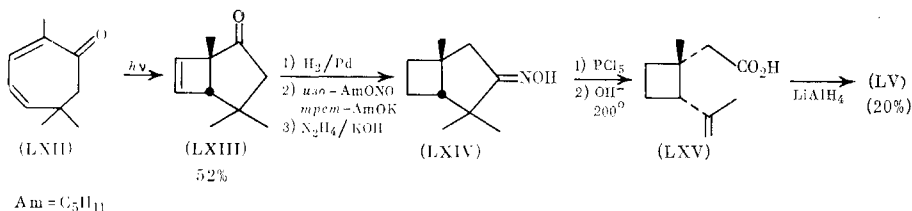
циклопентанового фрагмента фотоаддукта (LVI). В одном случае это достигается его переводом в изопропилидензамещенный карбинол (LVII) и дальнейшим озонлизом в кетокислоту (LVIII) [80], а в другом — дегидратацией спирта (LIX) в oleфины (LX) и (LXI). Окислительное расщепление первого из них приводит к той же кетокислоте (LVIII), а второго — к исходному кетону (LVI) [81].

Схема 11

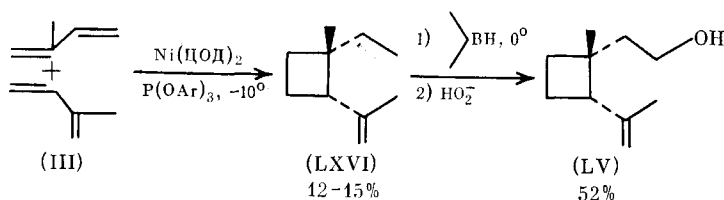


ГМФА — гексаметапол

Оригинальный и весьма эффективный синтез (LV) основан на внутримолекулярной фотоциклизации доступного эйкарвона (LXII). Основная сложность данного подхода состоит в перемещении карбонильной функции в промежуточном (LXIII) к соседнему вторичному атому углерода, что достигается гидрированием и нитрозированием. Последующее восстановление приводит к насыщенному оксиму (LXIV). Перегруппировка Бекмана второго рода и омыление промежуточного нитрила дают кислоту (LXV), которая восстанавливается в ( $\pm$ )-грандизол (LV) [82].

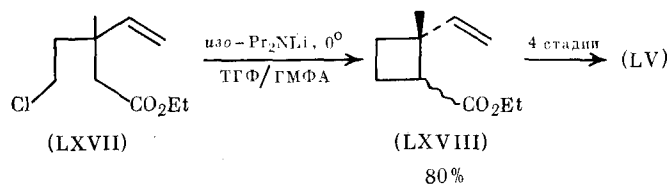


Помимо фотохимических методов описан ряд принципиально иных подходов к синтезу (LV). Наиболее коротким из них, хотя и сравнительно низкоэффективным, следует считать катализируемую  $\text{Ni}(0)$  циклодимеризацию изопрена (III) в диен (LXVI) с дальнейшей селективной «антимарковниковской» гидратацией одной из связей  $\text{C}=\text{C}$  [83].



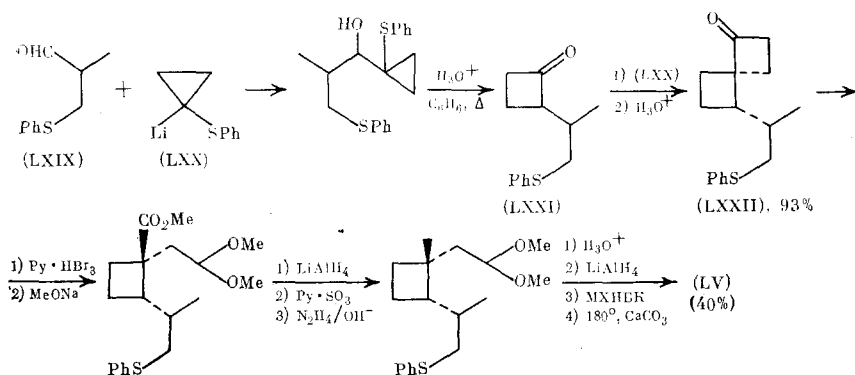
ЦОД — циклооктадиен

Построение циклобутанового скелета (LV) внутримолекулярной циклизацией подходящих функционализированных предшественников сопряжено обычно с низкой стереоселективностью этой ключевой стадии. Так, протекающая гладко циклизация  $\delta$ -хлорэфира (LXVII) дает смесь стереоизомеров (LXVIII) ( $Z/E \approx 2:1$ ); дальнейшее превращение в (LV) предполагает трудоемкую операцию их хроматографического разделения [84]. Общий выход (LV) в этой работе не указан.

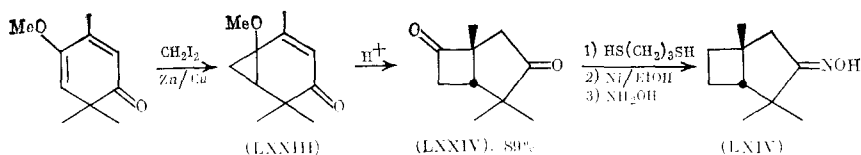


Циклопропилкарбиновая перегруппировка (ЦПКП) послужила весьма эффективным приемом создания четырехчленного цикла молекулы грандизола (LV). Последний с очень высоким выходом и небольшой примесью *E*-изомера (20%) получен (схема 12) из тиаальдегида (LXIX) и Li-производного (LXX) путем двойного использования ЦПКП, приводящей к циклобутанонам (LXXI) и (LXXII). При этом требуемый углеродный скелет получен галоформным расщеплением спирогептанона (LXXII). Выход к целевому продукту (LV) достигается затем восстановлением сложноэфирной группы в метильную, а ацетальной — в спиртовую с последующим отщеплением элементов PhSH [85, 86].

Схема 12

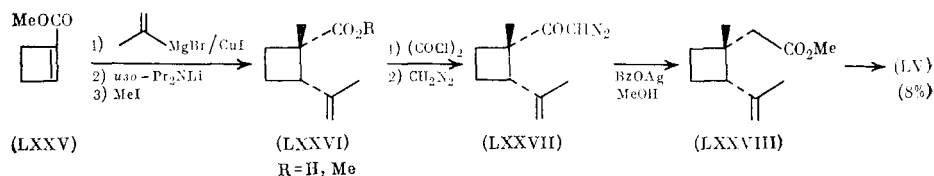


Аналогичный принцип положен в основу другого подхода, ведущего к геометрически чистому (LV) с общим выходом  $\sim 7\%$  [87]. В этом случае метоксибициклокетон (LXXIII) подвергается ЦПКП, превращаясь в дион (LXXIV), который затем переводится в оксим (LXIV). Получение (LV) из последнего [82] рассмотрено выше.



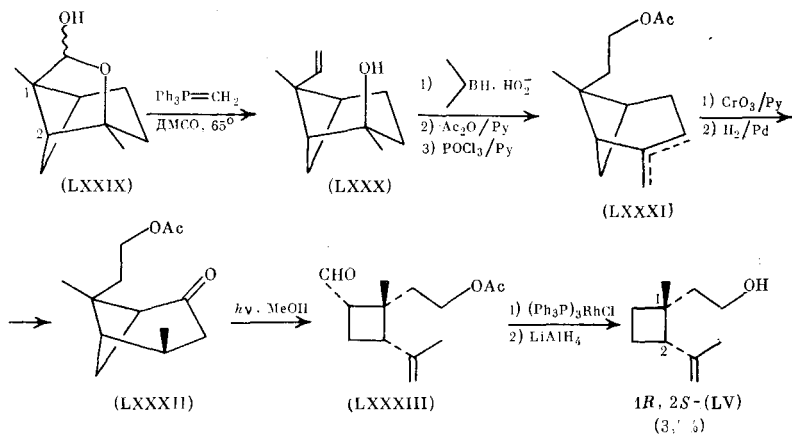
Среди синтезов (LV), базирующихся на использовании циклобутановых предшественников, следует отметить трехстадийную стереоселективную трансформацию сопряженного олефина (LXXV) в эфир (LXXVI).

Переход от него к диазокетону (LXXVII) и далее к эфиру (LXXVIII) позволяет гладко получить (LV), правда с низким общим выходом [88].



На схеме 13 представлен синтез (+)-грандизола (LV). Его абсолютная 1R, 2S-конфигурация следует из заведомой конфигурации далекого предшественника (LXXIX), в процессе трансформации которого в целевое соединение указанные центры не затрагиваются [89]. Лактол (LXXIX), получаемый в четыре стадии из (—)-β-пинена, превращен по Виттигу в олефин (LXXX) и далее тремя простыми операциями — в смесь олефинов (LXXXI). Аллильное окисление этой смеси с последующим гидрированием привело с удовлетворительным выходом к кетону (LXXXII). Фоторасщепление последнего по Норришу, деформирование альдегида (LXXXIII) комплексом Уилкинсона и снятие ацетатной защиты дают в итоге оптически чистый 1R, 2S-(+)-грандизол (LV), биологические и физико-химические свойства которого отвечают природному объекту.

Схема 13

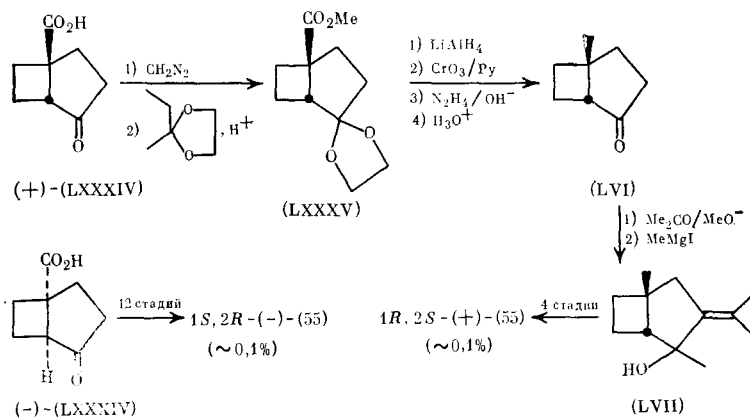


В другом случае (схема 14) оба антипода (LV) получены на основе рацемической кислоты (LXXXIV), легко синтезируемой из фотоциклоаддукта этилена с 3-карбэтоксиклопент-2-еноном [90]. Хининовые, цинхиновые или бруциновые соли этой кислоты были разделены и затем попарно превращены в изопропилиденовые производные (LVII) через стадии эфиров (LXXXV) и кетонов (LVI). Переход от (LVII) к энантиомерам (LV) принципиально не отличается от рассмотренного на схеме 11.

Разумеется, оба энантиоселективных синтеза (LV) не являются препаративными ввиду многостадийности и низкого общего выхода, однако, с их помощью была установлена абсолютная конфигурация этого феромона.

В заключение следует отметить синтез 1S,2R-(—)-(LV), осуществленный с целью исследования биологических свойств данного энантиомера; этот синтез включает разделение хининовых солей энантиомерных кислот (LXV), полученных окислением (±)-(LV) [78].

Схема 14

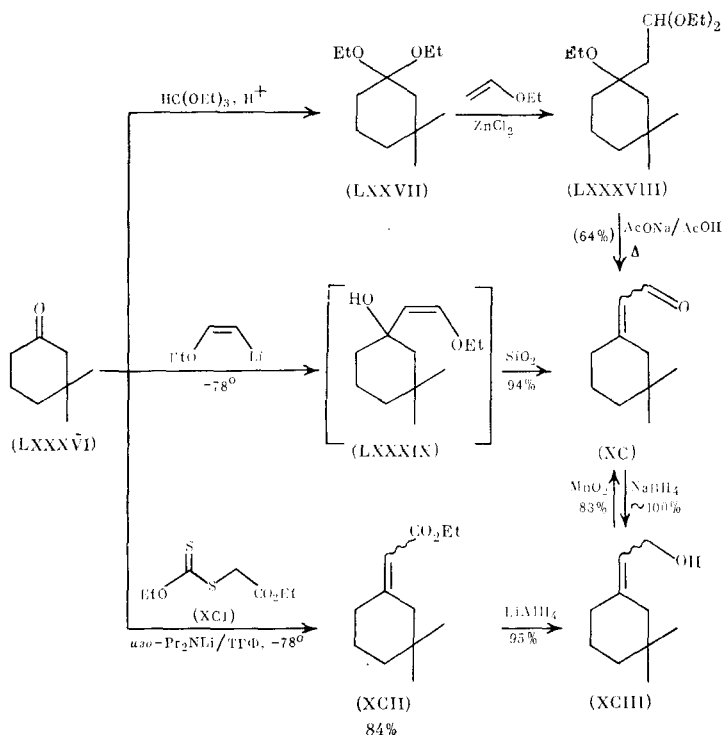


Из рассмотренного многообразия синтезов (LV) можно, по-видимому, выделить, как наиболее перспективные, синтезы, основанные на циклодимеризации изопрена [83] и внутримолекулярной фотоциклизации эйкарвона (LXII) [82].

## 6. Циклогексановые компоненты «грандлур»

Помимо (LV) в состав АФ хлопкового долгоносика входят еще циклогексановые монотерпены *Z,E*-(XC) и *Z*-(XCIII). Методы синтеза этих компонентов «грандлур» достаточно просты и в основном рассмотрены в обзоре [13]. Большинство методов, в том числе и недавно разработанные [91—93] (схема 15), базируются на использовании доступного диметилциклогексана (LXXXVI). Конденсация ацетата (LXXXVII) с винилэтиловым эфиром количественно дает этоксиацеталь (LXXXVIII), превращенный далее в смесь альдегидов (XC). Последние могут быть хроматографически разделены и восстановлены в соответствующие изомеры спиртов (XCII) [91]. К числу наиболее эффективных следует

Схема 15



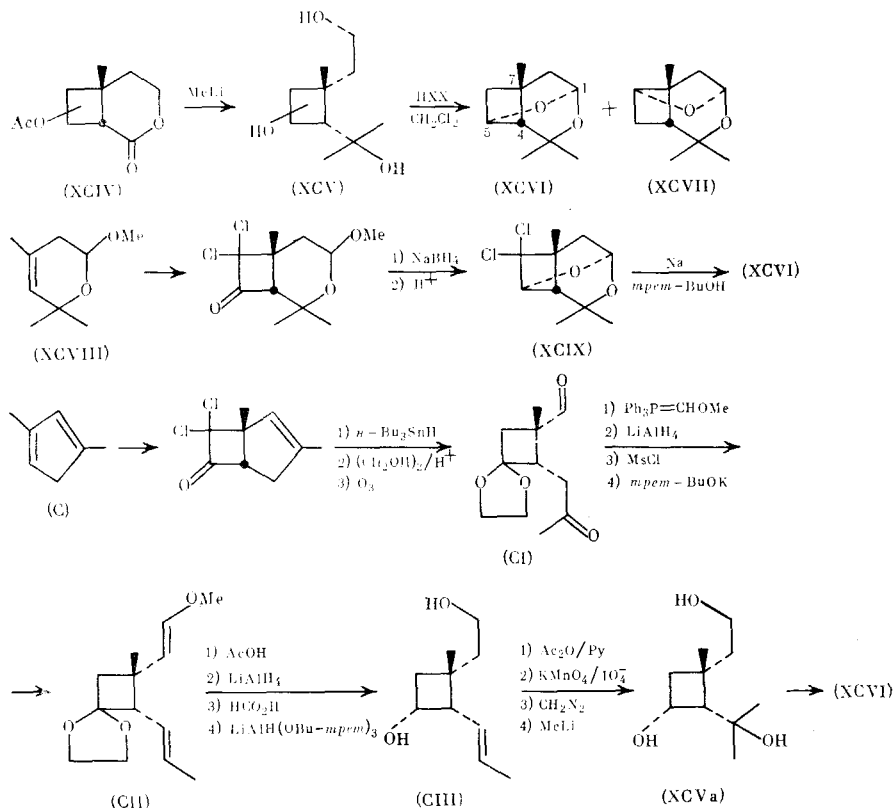
отнести синтез, основанный на конденсации кетона (LXXXVI) с этокси-винилитием. Образующийся в результате интермедиат (LXXXIX) при хроматографии на  $\text{SiO}_2$  гладко превращается в смесь (1:1) изомеров (XC) [92]. Высоким выходом характеризуется оригинальный метод получения  $\alpha, \beta$ -непредельных сложных эфиров; взаимодействие карбаниона из дитиокарбоната (XCI) с кетоном (LXXXVI) приводит к смеси ( $\sim 1:1$ ) изомерных эфиров (XCII) [93]. Последние могут быть восстановлены в спирты (XCIII), окисление которых дает альдегиды (XC) [91].

## 7. Линеатин

В отличие от короедов рода *Ips*, у других представителей этого семейства (*Scolytidae*), жуков *Trypodendron lineatum*, АФ, названный линеатином, вырабатывается самками. Недавно было показано, что АФ обладает необычной диоксатрициклононановой структурой (XCVI) [94, 95]. Установлено также, что биологическое действие природного (+)-изомера не ингибируется его неактивным антиподом (—)-(XCVI) [96].

В первой же краткой публикации по синтезу (+)-(XCVI) обсуждаются сразу три подхода, которые следует квалифицировать как крайне малоэффективные, но тем не менее позволившие однозначно установить структуру этого феромона [95] (схема 16). Циклобутановый фрагмент

Схема 16

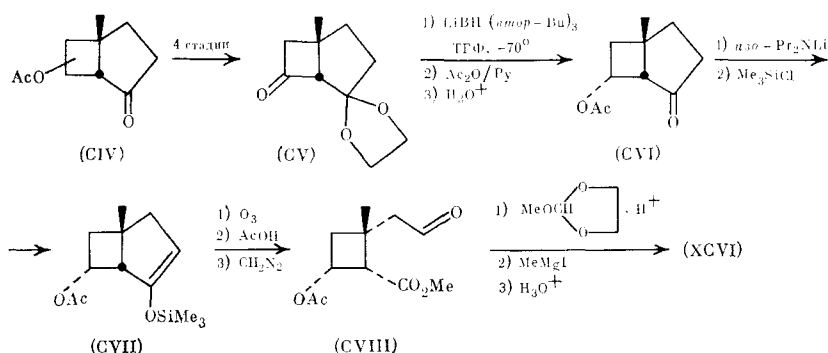


молекулы (XCVI) создается при этом, как и в случае (LV) путем фотоциклоприсоединения. В одном из вариантов при использовании смеси фотоаддуктов (XCVI) винилацетата с лактоном (LII), через стадию триолов (XCV) получена хроматографически разделяемая смесь искомого (XCVI) и его региоизомера (XCVII). В двух других вариантах трансформация фотоаддуктов дихлоркетена с олефином (XCVIII) или дие-

ном (C) привела соответственно к ацеталам (XCIX) и (CI). Первый из них превращен далее в (XCVI) восстановительным расщеплением связей C—Cl, а второй — многостадийным путем, включающим переход к виниловому эфиру (CII) и затем к диолу (CIII). Последний в четыре стадии трансформирован в нужный региоизомер триола (XCVa), окислительной циклизацией которого получен целевой (XCVI).

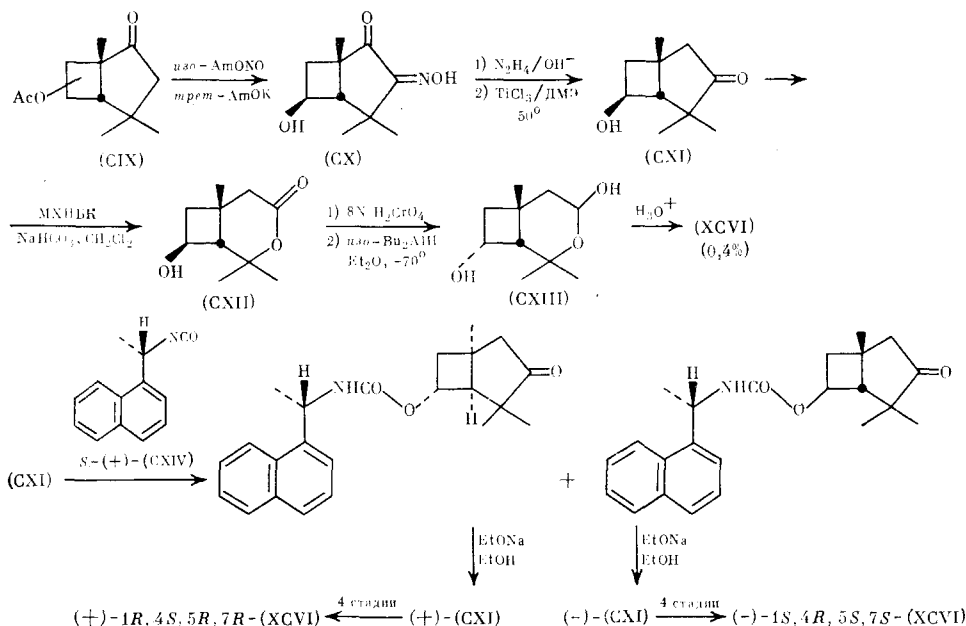
Столь же малоэффективным оказался подход, связанный с трансформацией смеси (7:2) фотоаддуктов (CIV) винилацетата с 3-метилциклопент-2-еноном [97] (схема 17). Поскольку выяснилось, что преобладающий региоизомер является балластным, первые четыре стадии, включающая хроматографическую, свелись к выделению нужного региоизомера в форме кетоацетала (CV). Последний с помощью объемистого восстановителя переводится сначала в спирт с необходимой *эндо*-конфигурацией, затем в кетоацетат (CVI) и силиловый эфир (CVII). Его озонлиз, обработка AcOH и далее CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> приводят к альдегиду (CVIII), который тремя несложными операциями трансформируется в целевой (+)-(XCVI) с общим выходом ~0,15%.

Схема 17



Существенно более удачным является синтез (±)-(XCVI) из фотоаддуктов винилацетата с 2,4,4-триметилциклопент-2-еноном, представляющих собой смесь кетоацетатов (CIX) в соотношении 3:2 в пользу нужного региоизомера (схема 18) [98]. На первой стадии «перемещения»

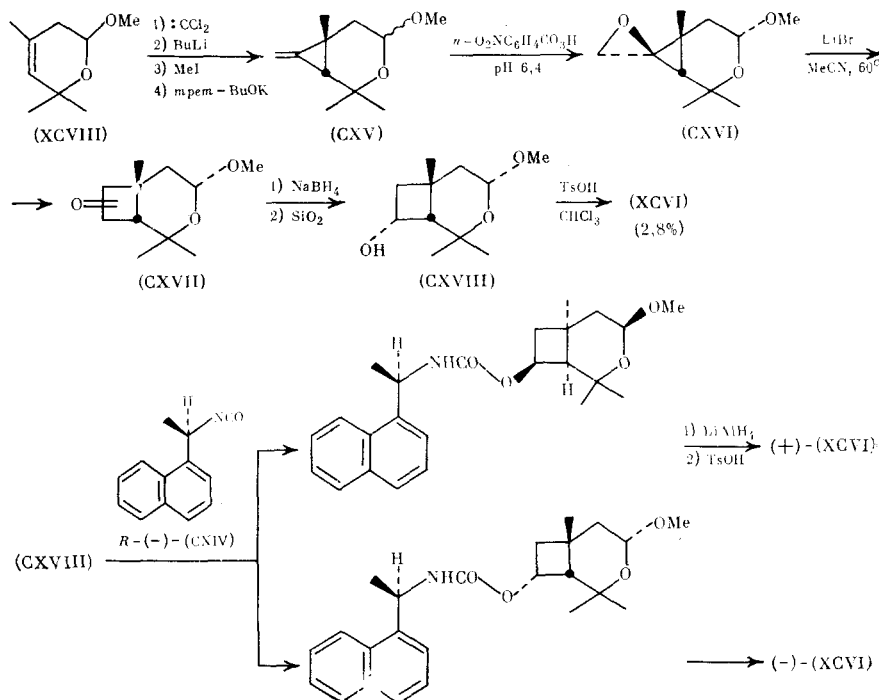
Схема 18



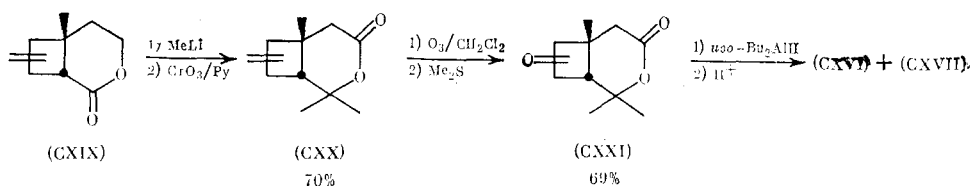
группы C=O, благодаря ретроальдолному расщеплению промежуточного β-кетона, балластный изомер (СIX) устраняется, а оксим (СХ) в две стадии переводится в кетоспирт (СХI). Последний по Байеру — Виллигеру трансформируется в лактон (СХII), переход от которого к индивидуальному *эндо*-изомеру оксилактола (СХIII) осуществляется окислением с последующим восстановлением промежуточного кетолактона объемистым реагентом. Катализируемая кислотой циклизация (СХIII) завершает последовательность превращений.

Еще более эффективен синтез (±)-(XCVI), представленный на схеме 19 [99]. Исходным соединением здесь служит олефин (СХV), получаемый в четыре стадии из дигидропирана (XCVIII). Преобразование этого олефина в окись (СХVI) и ее последующая перегруппировка стереоспецифично приводят к *эндо*-изомерам кетонов (СХVII), причем их соотношение составляет 4:1 в пользу нужного. Последний выделяется хроматографически в форме спирта (СХVIII) после восстановления смеси и затем подвергается циклизации, давая искомый (XCVI).

Схема 19



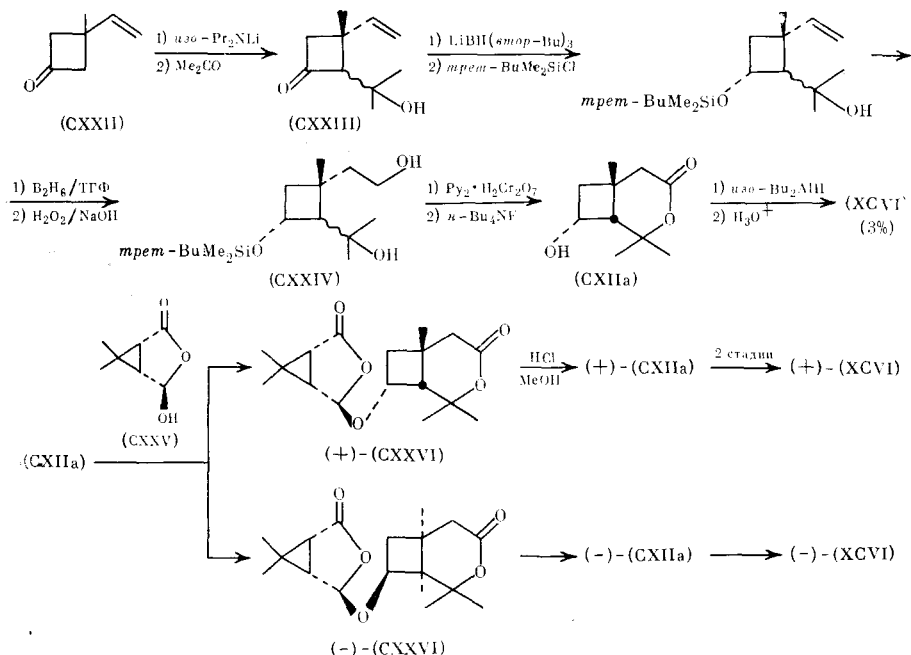
Самым эффективным и коротким из ныне существующих следует считать синтез рацемического (XCVI), основанный на пятистадийной трансформации фотоаддуктов (СХIX) аллена с лактоном (LII) (состав смеси 3:2 в пользу нужного изомера) [100]. Перевод смеси (СХIX) в олефины (СХХ) и их дальнейший озонлиз дают кетоны (СХХI), которые после восстановления и циклизации превращаются в смесь региоизомеров (XCVI) и (XCVII) (~2:1). Искомый (XCVI) выделяют затем хроматографически с общим выходом ~9%.





Достаточно препаративен также метод получения (+)-(XCVI) по схеме 20 [101] из циклоаддуктов дихлоркетена с изопреном, которые легко превращаются в циклобутанон (CXXII) с общим выходом 39%. Конденсация с ацетоном приводит к кетолам (CXXIII), которые после восстановления объемистым реагентом и защиты вторичного гидроксила подвергаются гидроборированию с последующим окислением в диолы (CXXIV). Последние в две стадии превращаются в оксилактон (CXIIa), переход от которого к искомому (XCVI) аналогичен рассмотренному на схеме 18.

Схема 20



Энантиомеры (XCVI) получены с помощью хроматографического разделения диастереомерных производных, синтезированных из спирта (CXI) и *S*-(+)-изоцианата (CXIV) [98] (схема 18), из спирта (CXVIII) и *R*-(-)-(CXIV) [99] (схема 19), либо из спирта (CXIIa) и хирального оксилактона (CXXV), доступного из *цис*-хризантемовой кислоты [101] (схема 20). Последующая регенерация оптически активных (CXI), (CXVIII) или (CXIIa) и их трансформация, как описано выше, приводят к энантиомерам (XCVI), из которых правовращающий оказался природным. Рентгеноструктурный анализ диастереомеров (CXXVI) позволил окончательно установить абсолютную конфигурацию феромона и его антипода как 1*R*, 4*S*, 5*R*, 7*R* для (+)-(XCVI) и 1*S*, 4*R*, 5*S*, 7*S* для (-)-(XCVI) [101].

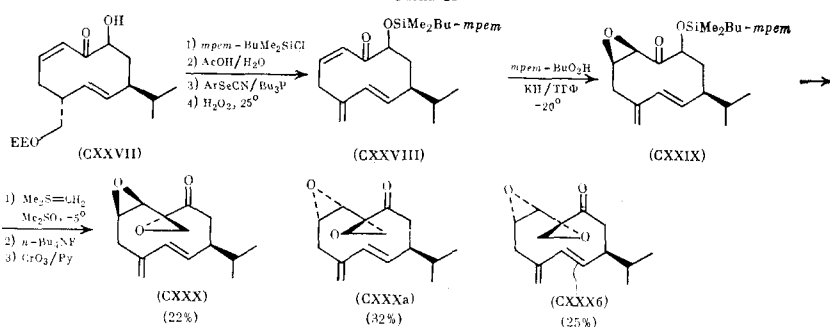
## 8. Перипланон-В

Весьма сложной химической задачей, недавно успешно решенной, явилась идентификация ПФ самки американского таракана *Periplaneta americana*. Еще в 1963 г. была предложена структура этого феромона [102], впоследствии отвергнутая [103], и только через 13 лет удалось окончательно расшифровать строение перипланона-В (CXXX) — одного из двух главных компонентов феромонной смеси, оказавшегося сескви-терпеноидом ряда гермакрана [104—106].

Очень изящный, эффективный и пока единственный синтез данного феромона привел к трем из четырех возможных его изомеров и, кроме того, позволил установить относительную конфигурацию перипланона-В [107] (схема 21).

В качестве исходного соединения при этом использован норгермакрановый кетодиол (СХХVII), содержащий этоксиэтильную (ЕЕ) защиту — одного из гидроксильных. Силильная защита второго и освобождение первого с последующим двухстадийным созданием экзометиленовой группы гладко привели к триену (СХХVIII). Его избирательное эпексидирование по активированной связи  $C=C$  дало эпексикетон (СХХIX). Введение в эту молекулу второго окисного цикла осуществлено по Кори, а последующее удаление силильной защиты и окисление образующегося спирта привело к искомому (СХХХ), который по своим физико-химическим данным совпал с природным образцом и проявил высокую биологическую активность. Использование различных методов введения окисного цикла и изменение последовательности выполнения указанных операций позволило получить, кроме того, два изомерных перипланону-В продукта (СХХХа) и (СХХХб), которые отличаются конфигурацией обоих эпексидных звеньев.

Схема 21

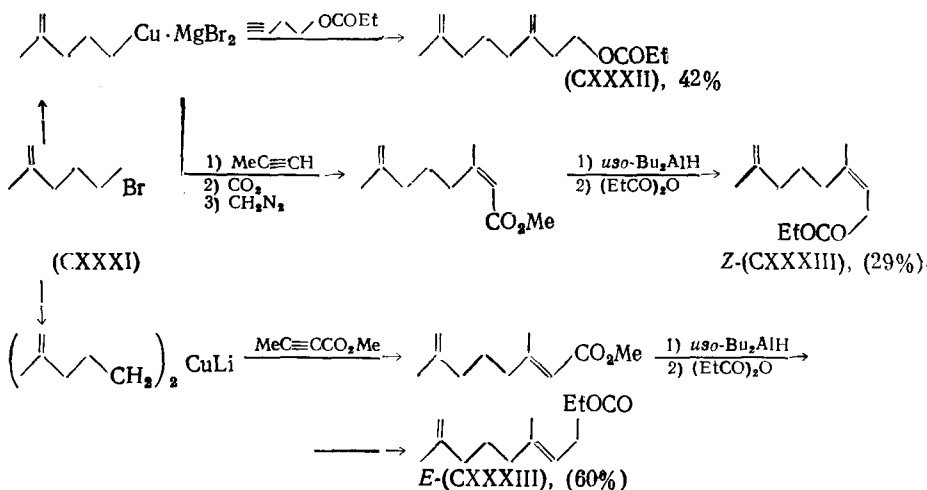


## 9. Феромоны щитовок

В последнее время большое внимание уделяется исследованию феромонов некоторых щитовок. Так, широко распространенный вредитель различных деревьев, в том числе фруктовых, — щитовка Сан-Хосе *Quadraspidiotus perniciosus* вырабатывает ПФ, основными компонентами которого являются пропионаты  $\alpha$ -миренола (СХХХII),  $\alpha$ -нерола (Z-СХХХIII) и  $\alpha$ -гераниола (E-СХХХIII) [108—110].

Ключевая стадия синтеза каждого из трех компонентов этой смеси — присоединение органокупратных производных изогексенилбромидов (СХХХI) к замещенным ацетиленам (схема 22) [110, 111].

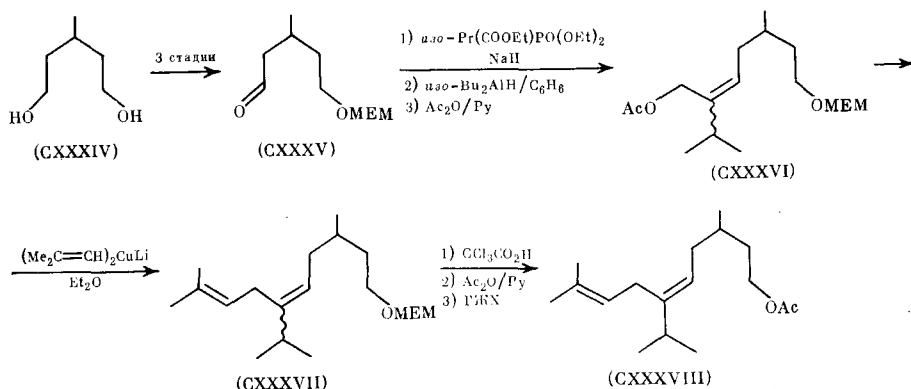
Схема 22



Более сложной нерегулярной сесквитерпеновой структурой обладают ПФ щитовок, наносящих огромный ущерб — желтой померанцевой *Aonidiella citrina* и белой сливовой *Pseudaulacaspis pentagona*.

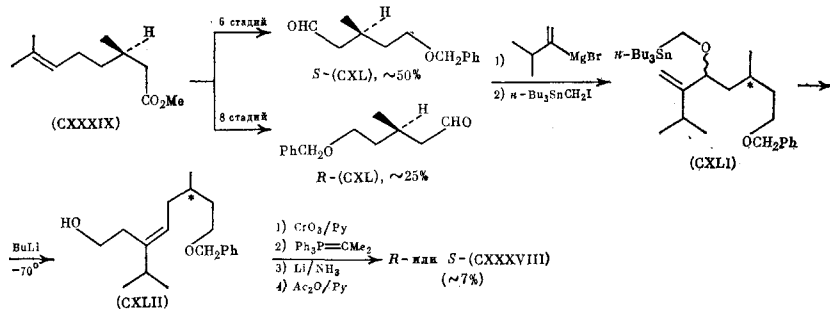
Половой феромон первой из них (СХХХVІІІ) получен с общим выходом 8% из гликоля (СХХХІV) по схеме 23. Этот гликоль превращен первоначально в метоксизтоксиметиловый (МЕМ) альдегидоэфир (СХХХV). Переход от последнего к эфирам (СХХХVІ) и (СХХХVІІ) включает в качестве ключевых операций олефинирование по Хорнеру — Виттигу, дающее смесь изомеров ( $E/Z \approx 4:1$ ), и замещение типа  $S_N2$  с использованием диизобутилкупрата лития. Выделение целевого  $E$ -(СХХХVІІІ) осуществлено на последней стадии с помощью препаративной газожидкостной хроматографии (ГЖХ) [112].

Схема 23

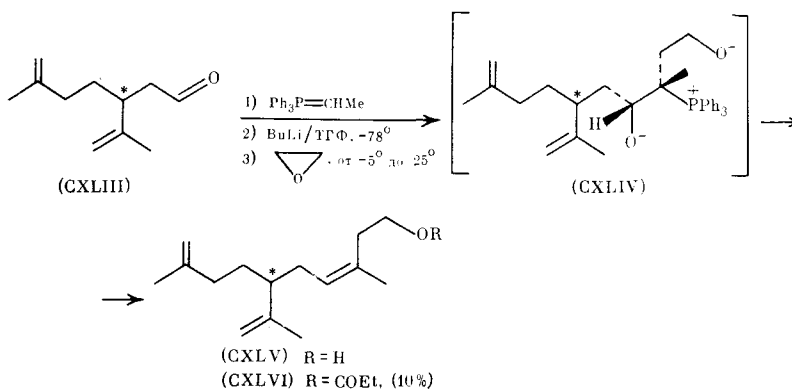


Синтез хиральных (СХХХVІІІ) (схема 24), из которых только  $S$ -изомер оказался биологически активным, осуществлен на основе  $R$ -(+)-метилцитронеллата (СХХХІХ) через альдегиды  $S$ -(СХL) и  $R$ -(СХL). Переход к конечным (СХХХVІІІ) выполнен с помощью высокостереоспецифической [2, 3]-сигматропной перегруппировки станнанов (СХLІ), ведущей к  $E$ -изомерам (СХLІІ). Последние превращены в (+)- и (—)- (СХХХVІІІ) в четыре достаточно простые операции [113].

Схема 24

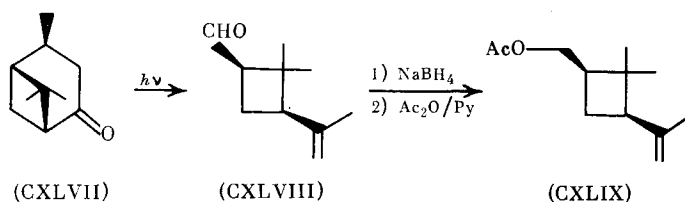


Оба энантиомера ПФ сливовой щитовки (СХLVI) синтезированы из хиральных альдегидов (СХLІІІ), легко доступных из соответствующих лимоненов (схема 25) [114, 115]. Олефинирование (СХLІІІ) по Кори—Ямамото [116] впервые выполнено с использованием окиси этилена в качестве электрофильного агента. Реакция протекает, по-видимому, через интермедиат (СХLІV), давая с хорошим выходом и исключительно стереоспецифично (98%  $Z$ -изомера) тризамещенный гомоаллиловый спирт (СХLV), превращенный затем в искомый пропионат (СХLVI). Сравнение спектральных и биологических свойств синтетических и природного образцов показало, что последний обладает  $3Z$ ,  $6R$ -конфигурацией.

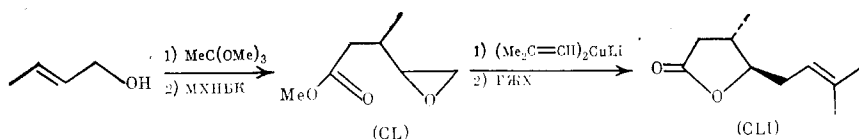


## 10. Другие половые феромоны

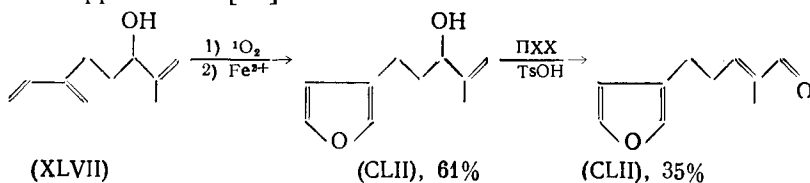
Виноградный мучнистый червец *Planococcus citri* принадлежит к числу вредителей цитрусовых. Оба энантиомера его ПФ (CXLIX) были недавно синтезированы фоторасщеплением соответствующих *цис*-вербанов (CXLVII) (выход не указан); возникающие при этом альдегиды, например (CXLVIII), в две стадии превращены затем в искомые ацетаты, из которых (+)-изомер (CXLIX) оказался биологически активным [117].



Монотерпеновый лактон (CLI) был идентифицирован в качестве ПФ огневки *Eldana saccharina* — вредителя сахарного тростника и кукурузы. Синтез этого соединения, описанный без экспериментальных деталей [118], осуществлен из кротилового спирта через эпоксиэфир (CL); требуемый *транс*-изомер (CLI) получен присоединением диизобутилкупрата лития.



Перилленаль (CLII) является ПФ соснового пилильщика *Neodiprion sertifer*, наносящего существенный ущерб хвойным деревьям [119]. Феромон (CLII) синтезирован на основе доступного из мирцена (см. выше) спирта (XLVII) путем превращения 1,3-диеновой части его молекулы в фурановую и окисления с одновременной аллильной изомеризацией спиртового фрагмента [67].



Следует отметить, что (CLII) был ранее использован в качестве промежуточного продукта в синтезе периллена и дендролазина (см. гл. IV, схема 32).

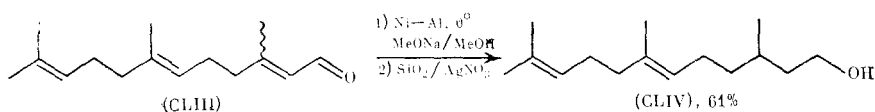
### III. ФЕРОМОНЫ СЛЕДА И МЕТЧИКИ ТЕРРИТОРИИ

Общественные насекомые широко пользуются химическими сигналами, определяющими направление движения отдельных особей к месту обитания, источнику пищи и др. Среди веществ, диктующих подобные поведенческие реакции, обнаружены различные линейные и циклические производные сескви- и дитерпенового ряда.

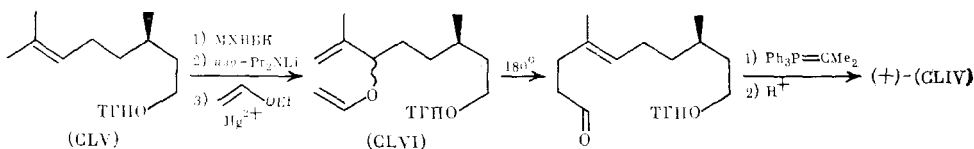
#### 1. Террестрол

*S*-(-)-2,3-Дигидрофарнезол (террестрол) (CLIV) вырабатывается самцами шмеля *Bombus terrestris* и ряда других видов этого семейства насекомых [120—123] и используется ими как метчик трассы своего передвижения.

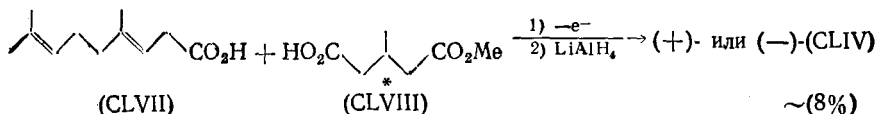
Самый простой синтез ( $\pm$ )-(CLIV) состоит в восстановлении *Z/E*-фарнезала (CLIII) (легкодоступного из дегидронеролидола) в присутствии сплава Ni—Al и метанольной щелочи [124].



Описано также получение антиподов (CLIV). Один из синтезов базируется на эфире (CLV) *R*-(+)-цитронеллола, который превращается на первых трех стадиях в смесь диастереомеров винилаллилового эфира (CLVI). Их последующая перегруппировка по Кляйзену и олефинирование приводят в итоге к *R*-(+)-(CLIV) с общим выходом ~6% [125].



Во втором случае оба антипода получены с использованием на ключевой стадии соэлектродлиза по Кольбе гомогераниевой кислоты (CLVII) с полуэфиром *D*- либо *L*-3-метилглутаровой кислоты (CLVIII) [126].



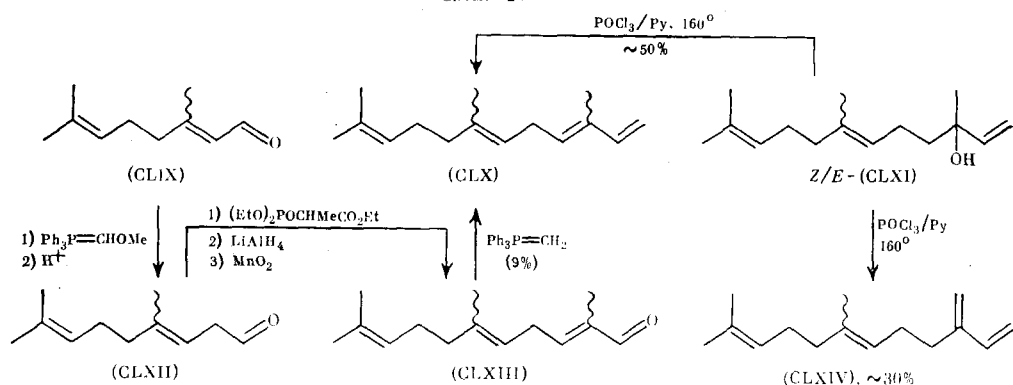
#### 2. $\alpha$ -Фарнезены и аллофарнезены

Недавно было показано, что некоторые виды муравьев используют в качестве феромонов следа и метчиков территории различные изомеры фарнезена, вырабатываемые расположенной в задней части брюшка железой Дюфура. Так, у отдельных видов *Myrmica* обнаружен *Z*, *E*- $\alpha$ -фарнезен (CLX) [127], а у красного муравья *Solenopsis invicta* помимо того, *E,E*-изомер (CLX) [128], а также *Z*, *Z*, *Z*-аллофарнезен (CLXX) [129, 130].

Еще ранее некоторые из этих сесквитерпенов были выделены из других природных источников, и их синтез, дающий также ряд возможных регио- и стереоизомеров, включая  $\beta$ -фарнезены (CLXIV), был осуществлен на основе цитраля (CLIX) и неролидолов (CLXI) (схема 26). При этом переход от (CLIX) к обсуждаемым *Z,E*- и *E,E*-тетраенам (CLX)

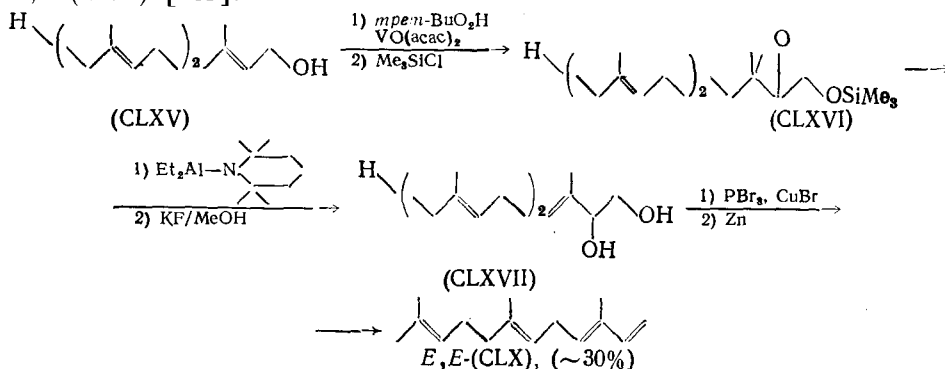
выполняет прекрасное олефинирование с промежуточным образованием альдегидов (CLXII) и (CLXIII) [131], тогда как жесткая дегидратация (CLXI) дает сразу все упомянутые изомеры фарнезенов (CLX) и (CLXIV) [128].

Схема 26



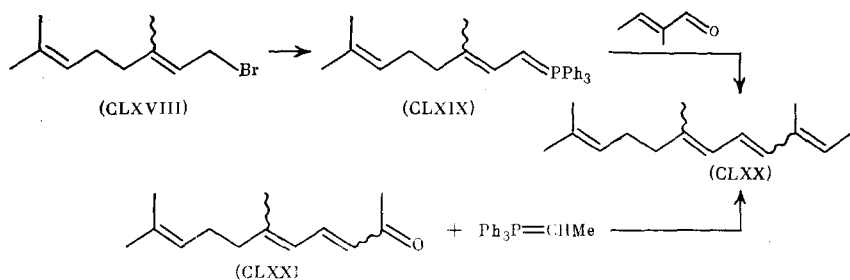
Низкие выходы и очевидная неселективность рассмотренных выше превращений делают малоперспективными синтезы  $\alpha$ -фарнезенов на основе изложенных подходов.

Указанных недостатков лишен элегантный синтез  $E,E$ -(CLX) из фарнезола (CLXV), включающий его избирательное эпоксицирование и перегруппировку эпоксида (CLXVI). Получаемый в результате с высоким выходом диол (CLXVII) гладко превращен в геометрически чистый  $E,E$ -(CLX) [132].



В синтезе всех возможных изомеров аллофарнезена (CLXX), позволившем установить конфигурацию феромона, обладающего, как отмечено,  $Z,Z,Z$ -геометрией, использованы два подхода (схема 27) [130]. Первый включает превращение геранил- и нерилбромидов (CLXVIII) в соответствующие фосфораны (CLXIX) и последующее олефинирование ими тиглинового альдегида, а второй — удлинение цепи изомерных

Схема 27



псевдоиононов (CLXXI) на двухуглеродный фрагмент с помощью этил-идентрифенилфосфорана. Оценить их эффективность трудно (анализ осуществлялся методом ГЖХ), однако простота выбранной схемы представляется очевидной.

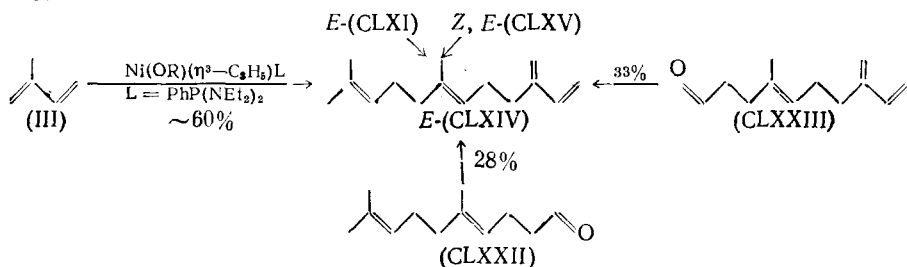
#### IV. ФЕРОМОНЫ ТРЕВОГИ

Общественные насекомые широко пользуются химическими сигналами, роль которых сводится к предупреждению об опасности, грозящей членам колонии, что в конечном итоге способствует сохранению вида.

##### 1. *E*-β-Фарнезен

При атаке хищником многие виды тлей мгновенно вырабатывают смесь веществ, обладающую защитным действием и одновременно — репеллентным по отношению к рядом расположенным членам своей колонии. Главным компонентом этой смеси во многих случаях является *E*-β-фарнезен (CLXIV), выполняющий функции феромона тревоги [133—139]. Специальными исследованиями было показано, что решающую роль играет при этом *E*-геометрия молекулы данного соединения [140, 141].

Самый простой путь к *E*-(CLXIV) состоит в катализируемой Ni(O) тримеризации изопрена (III) [142, 143]. Из других методов следует отметить дегидратацию неролидола *E*-(CLXI) [128] и шестистадийную трансформацию фарнезола *Z,E*-(CLXV) [132], осуществленные в полном соответствии с рассмотренными выше схемами синтеза α-фарнезенов. Наконец, описано получение *E*-(CLXIV) из относительно доступных C<sub>12</sub>-альдегидов (CLXXII) [48, 144] и (CLXXIII) [145] стандартными приемами удлинения изопrenoидной цепи на трехуглеродный фрагмент.

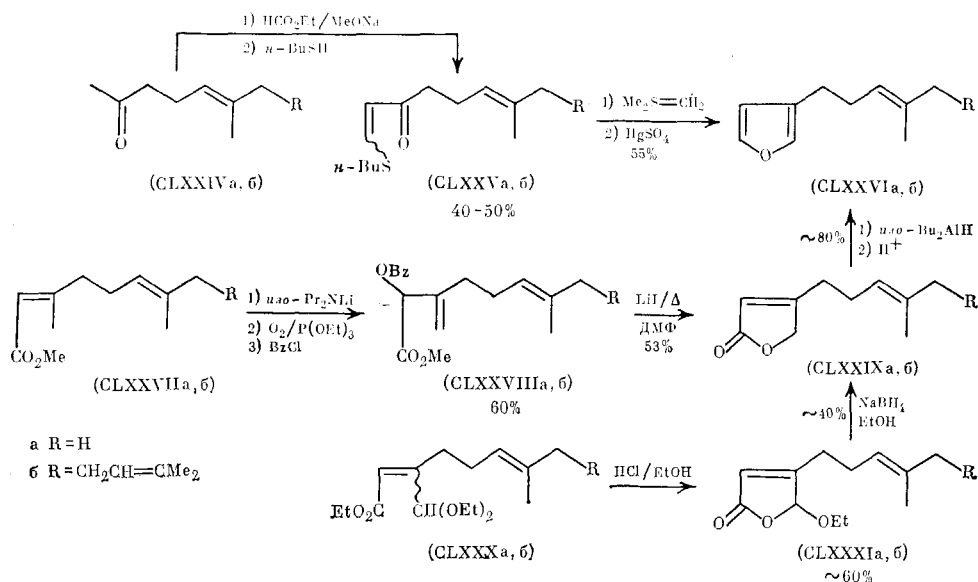


##### 2. Периллен и дендролазин

Некоторые виды муравьев вырабатывают в качестве феромонов тревоги периллен (CLXXVIa) и дендролазин (CLXXVIb); эти фуранотерпены могут, кроме того, выполнять защитные функции [146, 147].

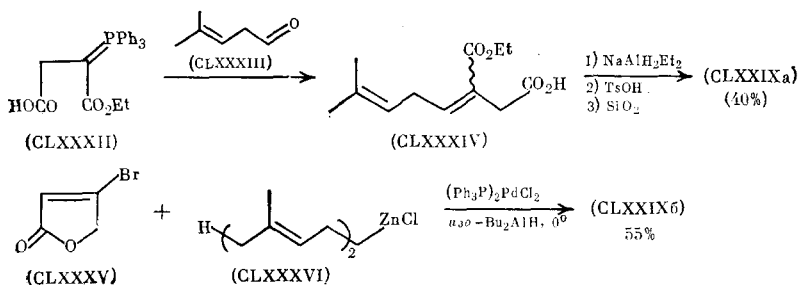
К настоящему времени описан целый ряд синтезов обоих феромонов. При этом одна группа синтезов основана на конструировании 3-замещенного фуранового цикла, а другая исходит из уже готовых фуранов, функционализированных по С(3). Так, по схеме 28 формилирование метилгептенона (CLXXIVa) или геранилацетона (CLXXIVb) и взаимодействие соответствующих тиовинилкетонов (CLXXVa, б) с метилидом диметилсульфония дает после внутримолекулярной циклизации промежуточных окисей и расщепления связи С—S целевые фуранотерпены (CLXXVIa, б) с общим выходом ~25% [148]. Превращение монотерпеновых (CLXXVIIa), (CLXXXa) и сесквитерпеновых (CLXXVIIб), (CLXXXб) эфиров в те же продукты сводится к получению отвечающих им фуранонов (CLXXIXa, б) и включает образование промежуточных аллильных бензоатов (CLXXVIIa, б) [149] или полуацеталей (CLXXXIa, б) [150]. Переход к фуранам (CLXXVI) осуществляется почти количественно кислотной обработкой лактолов, возникающих при мягком гидридном восстановлении фуранонов (CLXXIX).

Схема 28



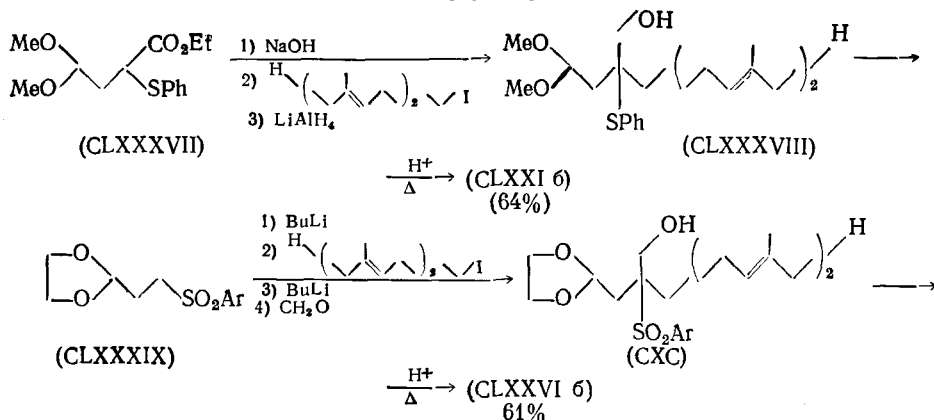
Другие пути синтеза (CLXXVI) представлены на схеме 29. Согласно одному из них [151], альдегид (CLXXXIII) олефинируют фосфораном (CLXXXII), легкодоступным из малеинового ангидрида, в полуэфир (CLXXXIV), который в результате трех простых операций трансформируется в (CLXXIXa). Во втором случае катализируемая Pd-комплексом конденсация цинкхлорида (CLXXXVI) с бромфураноном (CLXXXV) в одну стадию дает желаемый продукт (CLXXIXb) [152]. Несмотря на очевидную эффективность обоих методов, следует подчеркнуть ограниченную доступность исходных альдегида (CLXXXIII) и бромида (CLXXXV).

Схема 29



Определенный интерес представляет подход к синтезу дендролазина (CLXXVIb) на основе серусодержащих ацеталей (CLXXXVII) и (CLXXXIX) (схема 30). Их депротонирование и дальнейшее алкилиро-

Схема 30

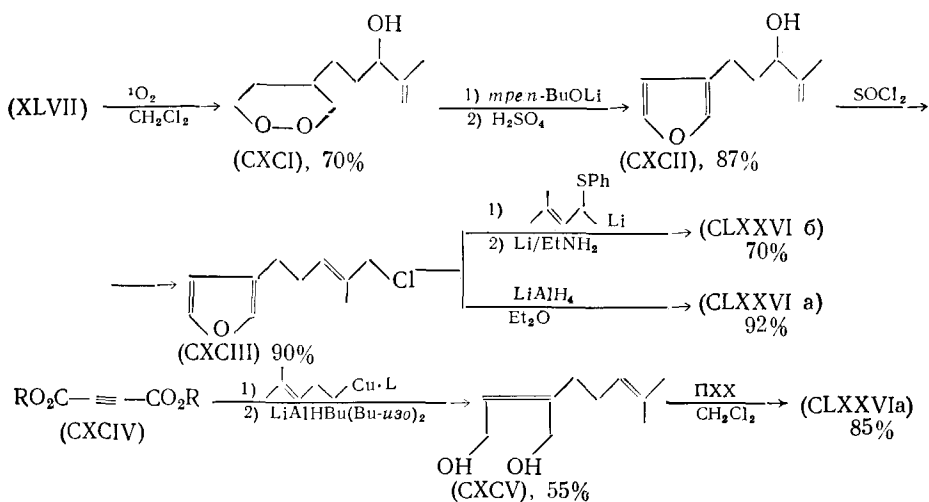




вание гомогеранилийодидом с последующим восстановлением сложноэфирной группы или конденсацией с формальдегидом приводит к соответствующим первичным спиртам (CLXXXVIII) и (CXС) с высоким выходом. Кипячением в бензоле с TsOH эти спирты гладко превращаются в целевой (CLXXVIb) [153].

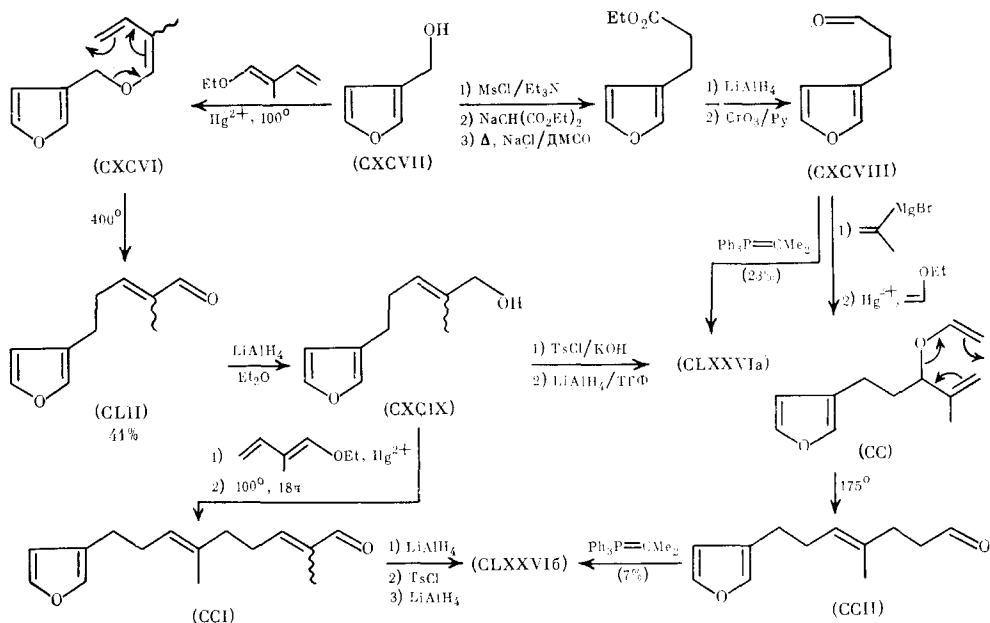
Из других методов создания гетероароматического кольца феромонов (CLXXVI) на основе линейных предшественников следует отметить методы, основанные на фотоокислении 1,3-диеновой части спирта (XLVII), приводящим к перекиси (CXCI) [66], и на синтезе гликоля (CXCv) из ацетилендикарбонового эфира (CXCIV) [154], (схема 31). Изомеризация (CXCI) под действием сильного основания и дегидратация промежуточного лактола дают фурановый карбинол (CXCII), превращенный затем в аллильный хлорид (CXCIII). Гидрогенолиз этого хлорида либо наращивание на C<sub>5</sub>-звено приводят в итоге к (CLXXVIa) или (CLXXVIb) соответственно. Окислением гликоля (CXCv) ПХХ в одну стадию и почти количественно получен периллен (CLXXVIa)

Схема 31



Вторая группа синтезов (CLXXVI) исходит, как уже отмечено, из фурановых C<sub>5</sub>-синтонов и сводится к построению боковой изопреноидной

Схема 32

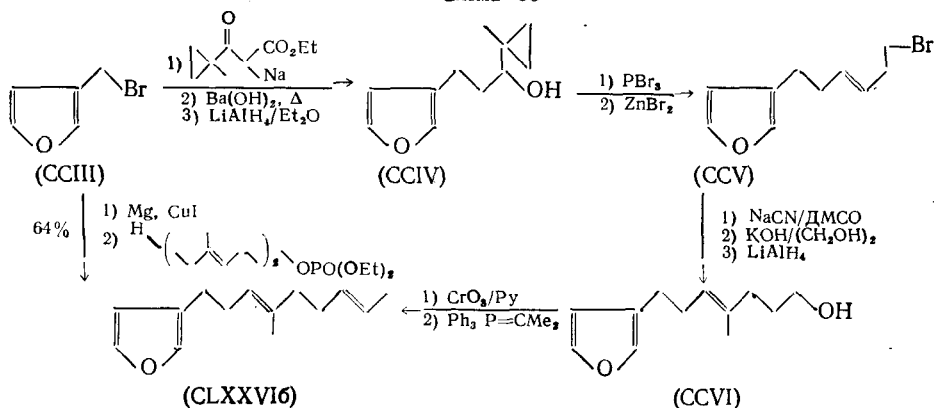


цепи. Схема 32 иллюстрирует один из подходов с использованием  $\beta$ -фурилметанола (CXC VII) с перегруппировкой типа Кляйзена в качестве ключевой стадии. Так, термолиз винилового эфира (CXC VI) дал с умеренным выходом перилленаль (CLII) в виде смеси  $E/Z \approx 5:1$ . Повторение указанных операций с участием аллилового спирта (CXC IX) ( $E/Z \approx 2:1$ ) привело к альдегиду (CCI), и оба продукта (CLII) и (CCI) по единой схеме превращены в соответствующие фуранотерпены (CLXXVI) [155], общий выход которых оценить не удастся. В другом варианте [156] спирт (CXC VII) пятистадийным наращиванием цепи с удлинением на двухуглеродный фрагмент переведен в альдегид (CXC VIII), из которого в две стадии получен виниловый эфир (CC), а термолизом последнего — альдегид (CCII). Олефинирование (CXC VIII) и (CCII) по Виттигу дает целевые продукты (CLXXVIa) и (CLXXVIb) соответственно.

Один из первых синтезов дендролазина (CLXXVIb) (схема 33) основан на превращении бромида (CCIII) в циклопропилкарбинол (CCIV). Его гомоаллильная перегруппировка протекает стереоспецифично, давая бромид (CCV). Удлинение боковой цепи последнего на один углеродный атом с образованием спирта (CCVI), равно как и переход от него к (CLXXVIb), осуществлены стандартными методами, причем выходы продуктов по всей схеме в обсуждаемой работе [157] не указаны.

Более эффективным представляется одностадийный путь к (CLXXVIb) из того же бромида (CCIII), состоящий в катализируемой CuI конденсации его в виде реактива Гриньяра с геранилдиэтилфосфатом [158]. Одновременно с выходом 17% образуется аллильный региоизомер, который отделяют от (CLXXVIb) хроматографически.

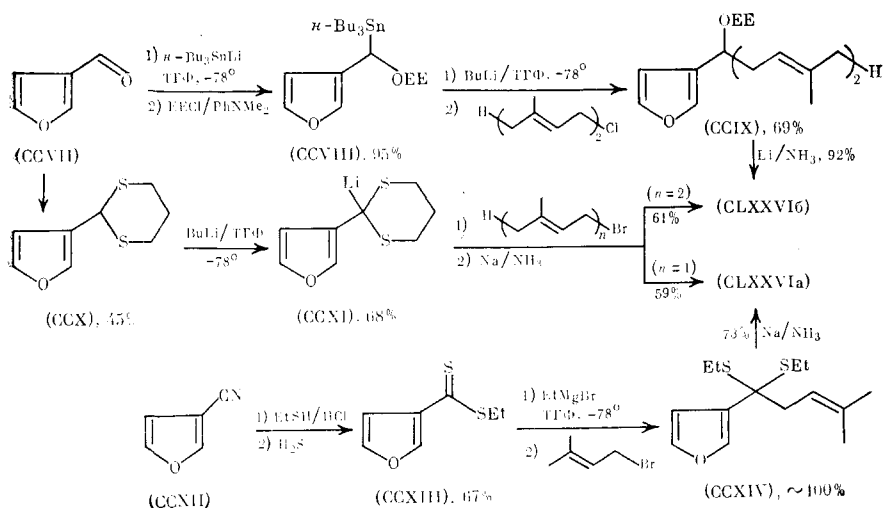
Схема 33



Значительная группа синтезов феромонов (CLXXVI) исходит из  $\beta$ -формилфурана (CCVII) и  $\beta$ -цианофурана (CCXII) (схема 34). Так, станилирование (CCVII) дает карбинол, выделенный в форме этоксиэтилового эфира (CCVIII). Его металлизирование и алкилирование приводят к производному (CCIX), при гидрогенолизе которого с общим выходом 60% образуется дендролазин (CLXXVIb) [159]. Столь же эффективными оказались синтезы (CLXXVI) путем алкилирования Li-производного (CCXI) дитиоацетата (CCX) [160] и родственного Mg-производного, образующегося *in situ* при взаимодействии тиоэфира (CCXIII) с избытком этилмагнийбромида [161]. Восстановительное расщепление промежуточных дитиоацеталей типа (CCXIV) осуществлено в обоих случаях без осложнений под действием Na в  $\text{NH}_3$ .

В заключение следует подчеркнуть, что настоящий обзор охватывает сведения по синтезу только моно- и сесквитерпеновых феромонов. Сюда не включены методы получения некоторых линейных и макроциклических дитерпеноидов, идентифицированных в качестве феромонов различных видов насекомых.

Рассмотренный материал иллюстрирует, таким образом, обилие синтетических приемов как традиционных, так и самых современных, ис-



пользуемых для построения молекул разнообразных изопреноидных феромонов. В ближайшее время следует ожидать дальнейшего совершенствования таких приемов благодаря расшифровке структур вновь появляющихся объектов, а также постоянно растущей необходимости синтеза этого важного класса низкомолекулярных биорегуляторов.

\* \*  
\*

За время подготовки рукописи к печати появился ряд публикаций, касающихся отдельных ее разделов. Так, рацемические ипсенол (VI) и ипсиденол (XXXII) были получены недавно с высокими выходами конденсацией двух  $\text{C}_6$ -фрагментов — силана (IX) с изовалериановым и диметакриловым альдегидами, соответственно, в присутствии  $\text{Bu}_4\text{NF}$  [162], либо с хлорангидридами изовалериановой и диметакриловой кислот под действием  $\text{TiCl}_4$  [163]. Эффективен также синтез данных феромонов катализируемой  $\text{Zn/Ag}$ -парой реакцией бромида (IV) с нитрилами указанных кислот [164]. Ацилирование по Кондакову изопрена (III) хлорангидридом диметакриловой кислоты с использованием  $\text{EtAlCl}_2$  в качестве катализатора дает, после восстановления промежуточного кетона, ипсиденол (XXXII) с выходом 12% [165]. Опубликовано также два весьма эффективных синтеза (XXXII) из мирцена (XXXIV), который в одном случае эпоксируется по тризамещенной связи  $\text{C}=\text{C}$  с последующей изомеризацией окиси  $\text{MeMgI}$  [166], а в другом — превращается по методу [67] в амитинол (XXXV), ацетат которого изомеризуется под действием  $\text{HClO}_4$  [167]. Оба энантиомера (XXXII) получены при этом хиральным восстановлением ипсидиенона, хотя и с низким оптическим выходом [167].

Ключевым этапом шестистадийных синтезов рацемических грандизола (LV) и линеатина (XCVI) послужила внутримолекулярная циклизация 1-триметилсилил-4-бромбутина [168] и 2,5,5-триметил-1,6,7-окта-триен-4-ола [169] соответственно. Подробности рассматриваемого на схеме 20 [101] получения рацемического (XCVI) и обоих его энантиомеров появились недавно в работе [170].

Феромон (CXLIX) виноградного мучнистого червеца синтезирован нестереоспецифично на основе присоединения органокупратов к сульфонилабициклобутанам [171]. Напротив, высокой энантиоселективностью характеризуются два способа получения эльданонида (CLI) из  $S$ -(+)-глутаминовой кислоты [172] и метилового эфира  $R$ -(+)-цитронелловой кислоты (CXXXIX) [173] соответственно, позволившие установить  $3S$ ,  $4R$ -конфигурацию природного продукта. Перилленаль (CLII) получен

аллильным окислением периллена (CLXXVI, а)  $\text{SeO}_2$  с выходом 42% [174].

Фэрнезен Е- (CLXIV) синтезирован недавно фотолизом 6Е-фарнезил-иодида с выходом 80% [175]; несколько менее удачен синтез этого тетраена катализируемой  $\text{ZnCl}_2$  конденсацией геранилбромидом Е- (CLXVIII) с изо-пренилстананом (V) [176].

Ключевой стадией получения периллена (CLXXVIa) (выход не указан) послужила радикальная циклизация производного  $\gamma$ -диметаллил-пропаргилового спирта [177]. Опубликовано также еще три подхода к  $\beta$ -пренилфуранам (CLXXVI) исходя из  $\beta$ -замещенных фурановых  $\text{C}_5$ -синтонов. Так, реакция тозилата, полученного из спирта (CXC VII), с дипренилкупратом лития [178], либо бромида (CCIII) с  $\text{C}_5$ - $\pi$ -аллильным Ni-комплексом [174] дает периллен (CLXXVIa) с выходом 15%. Напротив, высокий выход последнего, а также дендролазина (CLXXVIb) достигается реакцией Гриньяра того же бромида (CCIII) с пренил- и геранилдиэтилфосфатом соответственно [179].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Karlson P., Butenandt A. Ann. Rev. Entomol., 1959, v. 4, p. 39.
2. Shorey H. H. Ibid., 1973, v. 18, p. 349.
3. Evans D. A., Green C. L. Chem. Soc. Rev., 1973, v. 2, p. 75.
4. Pheromones/Ed. by M. C. Birch. Amsterdam — London: North-Holland Publishing Company, 1974.
5. Shorey H. H. Animal Communication by Pheromones. New York: Acad. Press, 1976.
6. Chemical Control of Insect Behaviour; Theory and Application/Ed. by H. H. Shorey. New York: Wiley and Sons, 1977.
7. Джекобсон М. Половые феромоны насекомых. М.: Мир, 1976.
8. Кондратьев Ю. А., Лебедева К. В., Пятнова Ю. Б. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1978, т. 23, с. 179.
9. Барбье М. Введение в химическую экологию. М.: Мир, 1978.
10. Chemical Ecology: Odour Communication in Animals/Ed. by F. J. Ritter. Amsterdam — New York — Oxford: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979.
11. Baker R., Bradshaw J. W. S. Ann. Rep. Chem. Soc., 1979, v. 76B, p. 404.
12. Baker R., Evans D. A. Aliphatic and Related Natural Products Chemistry, 1979, v. 1, p. 102.
13. Brand J. M., Young J. C., Silverstein R. M. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, 1979, v. 37, p. 1.
14. Baker R., Evans D. A. Chem. Brit., 1980, v. 16, p. 412.
15. Roelofs W. L. Bull. Entomol. Soc. Amer., 1981, v. 27, p. 3.
16. Silverstein R. M. Science, 1981, v. 213, p. 1326.
17. Leonhardt B. A., Beroza M. Insect Pheromone Technology: Chemistry and Applications. ACS Symposium Series 190. Washington, D. C.: American Chemical Society, 1982.
18. Henrick C. A. Tetrahedron, 1977, v. 33, p. 1845.
19. Mori K. Recent Development in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, 1979, v. 9, p. 9.
20. Katzenellenbogen J. A. Science, 1976, v. 194, p. 139.
21. Rossi R. Synthesis, 1977, p. 817.
22. Rossi R. Ibid., 1978, p. 413.
23. Mori K. J. Synth. Org. Chem. Japan, 1981, v. 39, p. 63.
24. Silverstein R. M., Rodin J. O., Wood D. L. Science, 1966, v. 154, p. 509.
25. Birch M. C., Tilden P. E., Wood D. L., Browne L. E., Young J. C., Silverstein R. M. J. Insect Physiol., 1977, v. 23, p. 1373.
26. Bakke A. Oikos, 1978, v. 31, p. 184.
27. Stoakley J. T., Bakke A., Renwick J. A. A., Vité J. P. Z. Angew. Entomol., 1978, B. 86, S. 174.
28. Vité J. P., Hedden R., Mori K. Naturwiss., 1976, B. 63, S. 43.
29. Francke W., Sauerwein P., Vité J. P., Klimetzek D. Ibid., 1980, B. 67, S. 147.
30. Harring C. M., Mori K. Z. Angew. Entomol., 1977, B. 82, S. 327.
31. Harring C. M. Ibid., 1978, B. 85, S. 281.
32. Vité J. P., Ohloff G., Billings R. F. Nature, 1978, v. 272, p. 817.
33. Reece C. A., Rodin J. O., Brownlee R. G., Duncan W. G., Silverstein R. M. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 4249.
34. Cazes B., Guittet E., Julia S., Ruel O. J. Organomet. Chem., 1979, v. 177, p. 67.
35. Katzenellenbogen J. A., Lenox R. S. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 326.
36. Martinez A. G., Contelles J. L. M. Synthesis, 1982, p. 742.
37. Snider B. B., Rodini D. J. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 1815.
38. Hosomi A., Iguchi H., Endo M., Sakurai H. Chem. Letters, 1979, p. 977.
39. Hosomi A., Saito M., Sakurai H. Tetrahedron Letters, 1979, p. 429.
40. Wilson S. R., Philips L. R. Ibid., 1975, p. 3047.

41. *Wilson S. R., Philips L. R., Natalie K. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 3340.
42. *Halazy S., Krief A.* Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 1997.
43. *Kondo K., Dobashi S., Matsumoto M.* Chem. Letters, 1976, p. 1077.
44. *Ческич Б. А., Мусеенков А. М.* Докл. АН СССР, 1982, т. 265, с. 1410.
45. *Karlsen S., Frøyen P., Skattebøl L.* Acta Chem. Scand., 1976, v. 30B, p. 664.
46. *Bertrand M., Viala J.* Tetrahedron Letters, 1978, p. 2575.
47. *Haslouin J., Rouessac F.* Bull. Soc. chim. France, 1977, p. 1242.
48. *Vig O. P., Anand R. C., Kad G. L., Sehgal J. M.* J. Indian Chem. Soc., 1970, v. 47, p. 999.
49. *Mori K.* Tetrahedron Letters, 1975, p. 2187.
50. *Mori K.* Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 1101.
51. *Mori K., Takigawa T., Matsuo T.* Ibid., 1979, v. 35, p. 933.
52. *Renwick J. A. A., Vité J. P. J.* Insect. Physiol., 1972, v. 18, p. 1215.
53. *Hughes P. R.* Ibid., 1974, v. 20, p. 1271.
54. *Vité J. P., Bakke A., Hughes P. R.* Naturwiss., 1974, B. 61, S. 365.
55. *Bakke A.* Norw. J. Entomol., 1975, v. 22, p. 67.
56. *Bakke A.* Naturwiss., 1977, B. 64, S. 98.
57. *Birch M. C., Light D. M., Wood D. L., Browne L. E., Silverstein R. M., Bergot B. J., Ohloff G., West J. R., Young J. C. J.* Chem. Ecol., 1980, v. 6, p. 703.
58. *Riley R. G., Silverstein R. M., Katzenellenbogen J. A., Lenox R. S. J.* Org. Chem., 1974, v. 39, p. 1957.
59. *Garbers C. F., Scott F.* Tetrahedron Letters, 1976, p. 1625.
60. *Mori K.* Agric. Biol. Chem., 1974, v. 38, p. 2045.
61. *Masaki Y., Hashimoto K., Sakuma K., Kaji K.* Chem. Commun., 1979, p. 855.
62. *Mori K.* Tetrahedron Letters, 1976, p. 1609.
63. *Ohloff G., Giersch W.* Helv. Chim. Acta, 1977, v. 60, p. 1496.
64. *Silverstein R. M., Rodin J. O., Wood D. L., Browne L. E.* Tetrahedron, 1966, v. 22, p. 1929.
65. *Sharpless K. B., Lauer R. F. J.* Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 2697.
66. *Kondo K., Matsumoto M.* Tetrahedron Letters, 1976, p. 391.
67. *Baeckström P., Okecha S., De Silva N., Wijekoon D., Norin T.* Acta Chem. Scand., 1982, v. 36B, p. 31.
68. *Young J. C., Silverstein R. M., Birch M. C. J.* Insect Physiol., 1973, v. 19, p. 2273.
69. *Renwick J. A. A., Hughes P. R., Vité J. P.* Ibid., 1975, v. 21, p. 1097.
70. *Byers J. A., Wood D. L. J.* Chem. Ecol., 1980, v. 6, p. 149.
71. *Vité J. P., Klimetzek D., Loskant G., Hedden R., Mori K.* Naturwiss., 1976, B. 63, S. 582.
72. *Krawietzki S., Klimetzek D., Bakke A., Vité J. P., Mori K.* Z. Angew. Entomol., 1977, B. 83, S. 300.
73. *Dickens J. C.* Physiol. Entomol., 1981, v. 6, p. 251.
74. *Mori K.* Agric. Biol. Chem., 1976, v. 40, p. 415.
75. *Mori K., Mizumachi N., Matsui M.* Ibid., 1976, v. 40, p. 1611.
76. *Hedin P.* Chem. Techn., 1976, v. 6, p. 444.
77. *Tumlinson J. H., Hardee D. D., Gueldner R. C., Thompson A. C., Hedin P. A., Minyard J. P.* Science, 1969, v. 166, p. 1010.
78. *Mori K., Tamada S., Hedin P. A.* Naturwiss., 1978, B. 65, S. 653.
79. *Kosugi H., Sekiguchi S., Sekita R., Uda H.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, v. 49, p. 520.
80. *Cargill R. L., Wright B. W. J.* Org. Chem., 1975, v. 40, p. 120.
81. *Rosini G., Salomoni A., Squarcia F.* Synthesis, 1979, p. 942.
82. *Ayer W. A., Browne L. M.* Canad. J. Chem., 1974, v. 52, p. 1352.
83. *Billups W. E., Cross J. H., Smith C. V. J.* Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 3438.
84. *Babler J. H.* Tetrahedron Letters, 1975, p. 2045.
85. *Trost B. M., Keeley D. E. J.* Org. Chem., 1975, v. 40, p. 2013.
86. *Trost B. M., Keeley D. E., Arndt H. C., Bogdanowicz M. J.* Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 3088.
87. *Wenkert E., Berges D. A., Golob N. F.* Ibid., 1978, v. 100, p. 1263.
88. *Clark R. D.* Synth. Commun., 1979, v. 9, p. 325.
89. *Hobbs P. D., Magnus P. D. J.* Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 4594.
90. *Mori K.* Tetrahedron, 1978, v. 34, p. 915.
91. *Souza J. P., Goncalves A. M. R. J.* Org. Chem., 1978, v. 43, p. 2068.
92. *Wollenberg R. H., Peries R.* Tetrahedron Letters, 1979, p. 297.
93. *Tanaka K., Yamagishi N., Tanikaga R., Kaji A.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, v. 52, p. 3619.
94. *McConnell J. G., Borden J. H., Silverstein R. M., Stokkink E. J.* Chem. Ecol., 1977, v. 3, p. 549.
95. *Borden J. H., Handley J. R., Johnson B. D., McConnell J. G., Silverstein R. M., Slessor K. N., Swigar A. A., Wong D. T. W.* Ibid., 1979, v. 5, p. 681.
96. *Borden J. H., Oehlschlager A. C., Slessor K. N., Chong L., Pierce H. D.* Canad. Entomol., 1980, v. 112, p. 107.
97. *Mori K., Sasaki M.* Tetrahedron Letters, 1979, p. 1329.
98. *Mori K., Sasaki M.* Tetrahedron, 1980, v. 36, p. 2197.
99. *Slessor K. N., Oehlschlager A. C., Johnson B. D., Pierce H. D., Grewal S. K., Wickremesinghe L. K. G. J.* Org. Chem., 1980, v. 45, p. 2290.
100. *McKay W. R., Ounsworth J., Sum P.-E., Weiler L.* Canad. J. Chem., 1982, v. 60, p. 872.

101. Mori K., Uematsu T., Minobe M., Yanagi K. *Tetrahedron Letters*, 1982, v. 23, p. 1921.
102. Jacobson M., Beroza M., Yamamoto R. T. *Science*, 1963, v. 139, p. 48.
103. Jacobson M., Beroza M. *Ibid.*, 1965, v. 147, p. 748.
104. Persoons C. J., Verwiel P. E. J., Ritter F. J., Talman E., Nooijen R. J. F., Nooijen W. J. *Tetrahedron Letters*, 1976, p. 2055.
105. Persoons C. J., Verwiel P. E. J., Talman E., Ritter F. J. *J. Chem. Ecol.*, 1979, v. 5, p. 221.
106. Adams M. A., Nakanishi K., Still W. C., Arnold E. V., Clardly J., Persoons C. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 2495.
107. Still W. C. *Ibid.*, 1979, v. 101, p. 2493.
108. Gieselmann M. J., Rice R. E., Jones R. A., Roelofs W. L. *J. Chem. Ecol.*, 1979, v. 5, p. 891.
109. Rice R. E., Hoyt S. C. *Environ. Entomol.*, 1980, v. 9, p. 190.
110. Anderson R. J., Gieselmann M. J., Chinn H. R., Adams K. G., Henrick C. A., Rice R. E., Roelofs W. L. *J. Chem. Ecol.*, 1981, v. 7, p. 695.
111. Anderson R. J., Chinn H. R., Gill K., Henrick C. A. *Ibid.*, 1979, v. 5, p. 919.
112. Anderson R. J., Henrick C. A. *Ibid.*, 1979, v. 5, p. 773.
113. Mori K., Kuwahara S. *Tetrahedron*, 1982, v. 38, p. 521.
114. Heath R. R., McLaughlin J. R., Tumlinson J. H., Ashley T. R., Doolittle R. E. *J. Chem. Ecol.*, 1979, v. 5, p. 941.
115. Heath R. R., Doolittle R. E., Sonnett P. E., Tumlinson J. H. *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, p. 2910.
116. Corey E. J., Yamamoto H. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 226.
117. Bierl-Leonhardt B. A., Moreno D. S., Schwartz M., Fargerlund J., Plimmer J. R. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 389.
118. Kunesch G., Zagatti P., Lallemand J. Y., Debal A., Vigneron J. P. *Ibid.*, 1981, v. 22, p. 5271.
119. Ahlgren G., Bergström G., Lofqvist J., Jansson A., Norin T. *J. Chem. Ecol.*, 1979, v. 5, p. 309.
120. Bergström G., Kullenberg B., Stållberg-Stenhagen S., Stenhagen E. *Ark. Kemi*, 1968, v. 28, p. 453.
121. Stållberg-Stenhagen S. *Acta Chem. Scand.*, 1970, v. 24, p. 358.
122. Svensson B. G., Bergström G. *Insectes Sociaux*, 1977, v. 24, p. 213.
123. Svensson B. G., Bergström G. *J. Chem. Ecol.*, 1979, v. 5, p. 603.
124. Saplay K. M., Sahni R., Danodaran N. P., Dev S. *Tetrahedron*, 1980, v. 36, p. 1455.
125. Vig O. P., Sharma S. D., Vig R., Kumar S. D. *Indian J. Chem.*, 1979, v. 18B, p. 31.
126. Ahlquist L., Stållberg-Stenhagen S. *Acta Chem. Scand.*, 1971, v. 25, p. 1685.
127. Cammaerts M. C., Evershed R. P., Morgan E. D. *J. Insect Physiol.*, 1981, v. 27, p. 59.
128. Van der Meer R. K., Williams F. D., Lofgren C. S. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, p. 1651.
129. Williams H. J., Strand M. R., Vinson S. B. *Experientia*, 1981, v. 37, p. 1159.
130. Williams H. J., Strand M. R., Vinson S. B. *Tetrahedron*, 1981, v. 37, p. 2763.
131. Vig O. P., Anand R. C. *J. Indian Chem. Soc.*, 1970, v. 47, p. 851.
132. Yasuda A., Tanaka S., Yamamoto H., Nozaki H. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1979, v. 52, p. 1752.
133. Bowers W. S., Nault L. R., Webb R. E., Dutky S. R. *Science*, 1972, v. 177, p. 1121.
134. Edwards L. J., Siddall J. B., Dunham L. L., Uden P., Kislow C. J. *Nature*, 1973, v. 241, p. 126.
135. Wientjens W. H. J. M., Lakwijk A. C., van der Marel T. *Experientia*, 1973, v. 29, p. 658.
136. Nault L. R., Bowers W. S. *Entomol. Expl. Appl.*, 1974, v. 17, p. 455.
137. Wohlers P. *Ibid.*, 1980, v. 27, p. 156.
138. Pickett J. A., Griffiths D. C. *J. Chem. Ecol.*, 1980, v. 6, p. 349.
139. Wohlers P. *Entomol. Exp. Appl.*, 1981, v. 29, p. 117.
140. Nishino C., Bowers W. C., Montgomery M. E., Nault L. R. *Agric. Biol. Chem.*, 1976, v. 40, p. 2303.
141. Bowers W. S., Nishino C., Montgomery M. E., Nault L. R. *J. Insect Physiol.*, 1977, v. 23, p. 697.
142. Akutagawa S., Taketomi T., Otsuka S. *Chem. Letters*, 1976, p. 485.
143. Akutagawa S., Taketomi T., Kumobayashi H., Takayama K., Someya T., Otsuka S. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, v. 51, p. 1158.
144. Vig O. P., Aggarwal R. C., Bari S. S., Sharma S. D. *Indian J. Chem.*, 1979, v. 18B, p. 33.
145. Mimura T., Kimura Y., Nakai T. *Chem. Letters*, 1979, p. 1361.
146. Bernardi R., Cardani C., Ghiringhelli D., Selva A., Baggini A., Pavan M. *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 3893.
147. Longhurst C., Baker R., Howse P. E. *Experientia*, 1979, v. 35, p. 870.
148. Garst M. E., Spencer T. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, p. 250.
149. Katsumura S., Ohsuka A., Kotake M. *Heterocycles*, 1978, v. 10, p. 87.
150. Takahashi S. *Synth. Commun.*, 1976, v. 6, p. 331.
151. McMurry J. E., Donovan S. F. *Tetrahedron Letters*, 1977, p. 2869.
152. Kobayashi M., Negishi E. *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, p. 5223.
153. Inomata K., Aoyama A., Kotake H. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, v. 51, p. 930.
154. Nishiyama H., Sasaki M., Itoh K. *Chem. Letters*, 1981, p. 1363.
155. Thomas A. F., Ozainne M. *J. Chem. Soc., C*, 1970, p. 220.

156. Vig O. P., Chugh O. P., Handa V. K., Vig A. K. J. Indian Chem. Soc., 1975, v. 52, p. 199.
157. Parker K. A., Johnson W. S. Tetrahedron Letters, 1969, p. 1329.
158. Araki S., Butsugan Y. Chem. Letters, 1982, p. 177.
159. Still W. C. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 1481.
160. Hoppmann A., Weyerstahl P. Tetrahedron, 1978, v. 34, p. 1723.
161. Gosselin P., Masson S., Thuillier A. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 2807.
162. Hosomi A., Araki A., Sakurai H. J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 3122.
163. Sakurai H., Hosomi A., Saito M., Sasaki K., Iguchi H., Sasaki J., Araki Y. Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 883.
164. Rousseau G., Drouin J. Ibid., 1983, v. 39, p. 2307.
165. Snider B. B., Jackson A. C. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 5393.
166. Кожич О. А., Пыжьянова Н. Е., Сегаль Г. М., Торгов И. В. Биоорган. химия, 1983, т. 9, с. 1658.
167. Baeckström P., Bjorkling F., Högborg H.-E., Norin T. Acta Chem. Scand., 1983, v. 37B, p. 1.
168. Negishi E., Boardman L. D., Tour J. M., Sawara H., Rand C. L. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 6344.
169. Skattebel L., Stenström Y. Tetrahedron Letters, 1983, v. 24, p. 3021.
170. Mori K., Uematsu T., Minobe M., Janagi K. Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 1735.
171. Gaoni Y. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 5215.
172. Vigneron J. P., Méric R., Larchevêque M., Debal A., Kunesch G., Zagatti P., Louis M. Ibid., 1982, v. 23, p. 5051.
173. Uematsu T., Umemura T., Mori K. Agric. Biol. Chem., 1983, v. 47, p. 597.
174. Baker R., Ekanayake N., Johnson S. A. J. Chem. Res., 1983, Ser. S, № 3, p. 74.
175. Saplay K. M., Damodaran N. P., Dev S. Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 2999.
176. Godschalx J. P., Stille J. K. Tetrahedron Letters, 1983, v. 24, p. 1905.
177. Stork G., Mook R., Jr. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 3720.
178. Wiley R. A., Choo H.-Y., McClellan D. J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 1106.
179. Hosomi A., Araki Y., Sakurai H. Ibid., 1983, v. 48, p. 3122.

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского АН СССР,  
Москва