

Новые методы синтеза линейных функционализированных *Z*-изопреноидов и их 2,3-дигидропроизводных

Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–5328

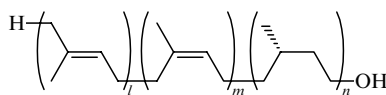
Рассмотрены разработанные для синтеза полипrenoлов и долихолов химические и микробиологические методы построения регулярных функционализированных *Z*-изопреноидов с созданием новых связей С—С и/или *Z*-тризамещенных связей С=С, а также высоко регио- и энантиоселективные способы превращения α -функционализированных изопреноидов в их 2,3-дигидропроизводные.
Библиография — 87 ссылок.

Оглавление

I. Введение	177
II. Построение <i>Z</i> -изопреноидной цепи с образованием связи С—С	177
III. Построение изопреноидной цепи с формированием новой <i>Z</i> -тризамещенной связи С=С	182
IV. Синтез <i>Z</i> -изопреноидов с образованием новых С—С- и <i>Z</i> -тризамещенной С=С-связей	188
V. Регио- и энантиоселективное гидрирование Δ^2 -связи в α -функционализированных изопреноидах	189

I. Введение

В ряду биологически активных изопреноидов важное место принадлежит полипrenoлам **1** и долихолам **2**.



- 1: $l = 3, 4; m > 3; n = 0$
2: $l = 3; m = 8 \div 20; n = 1$

В настоящее время надежно установлено, что эти регулярные полиизопреноидные спирты являются низкомолекулярными биорегуляторами коэнзиматического типа, обеспечивающими транспорт моносахаридов через клеточные мембраны и последующее включение их в биосинтез углеводсодержащих биополимеров клеточной стенки у про- и эукариотов.^{1–3} Возникшая в связи с исследованиями механизма этого процесса проблема полного синтеза индивидуальных полипrenoлов, долихолов и их модифицированных аналогов потребовала для своего решения разработки методов стереоселективного построения достаточно длинной *Z*-изопреноидной цепи — главного структурного элемента молекул **1** и **2**. В ходе работ, выполненных в этом

направлении за последние 20 лет, были созданы общие методы построения *Z*-дизамещенных метилолефинов, частным случаем которых является *Z*-изопреновое звено, а также разработаны способы регио- и энантиоселективной трансформации **1** в **2**. Эти методы расширяют арсенал синтетической химии и могут быть использованы при конструировании других природных и биологически активных веществ. Значительный вклад в развитие указанных методов внесла лаборатория полинепределных соединений ИОХ РАН во главе с членом-корреспондентом Российской академии наук А.М.Моисеенковым, светлой памяти которого посвящается этот обзор.

II. Построение *Z*-изопреноидной цепи с образованием связи С—С

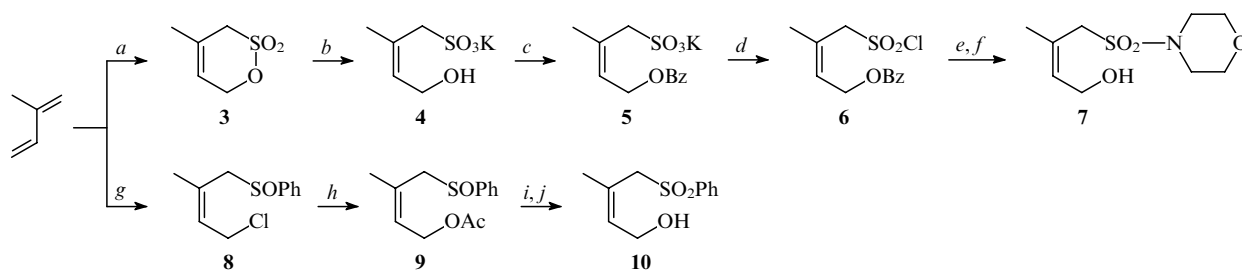
1. Биогенетически подобная *Z*-C₅-гомологизация изопреноидов

Моисеенков и сотр.^{4–7} показали, что легко получаемый из изопрена δ -сульфон **3** при контролируемом гидролизе размыкается по связи S—O с образованием исключительно *Z*-сульфоната **4**, который через стадии бензоата **5** и сульфонилхлорида **6** с полным сохранением конфигурации дает окисульфонамид **7** (схема 1). Последний был использован в качестве ключевого блока-синтона для биогенетически подобного *Z*-C₅-наращивания изопреноидной цепи при построении полипренильной молекулы. Как показано на схеме 2, эта операция выполняется в три стадии. Так, превращение *E,E*-фарнезола **11** в соответствующий бромид **12**, алкилирование последним дилитиевого производного **13** окисульфонамида **7** и, наконец, восстановительное десульфирование полученного окисульфонамида **14** в *Z,E,E*-геранилгераниол **15** иллюстрирует превращение сесквитерпеноидного скелета в дитерпеноидный. Повторение рассмотренных трансформаций исходя из **15** приводит через стадию окисульфон-

Н.Я.Григорьева. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории полинепределных соединений ИОХ РАН.
О.А.Пинскер. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории.
Область научных интересов авторов: химия и стереоконтролируемый синтез изопреноидов.

Дата поступления 1 декабря 1993 г.

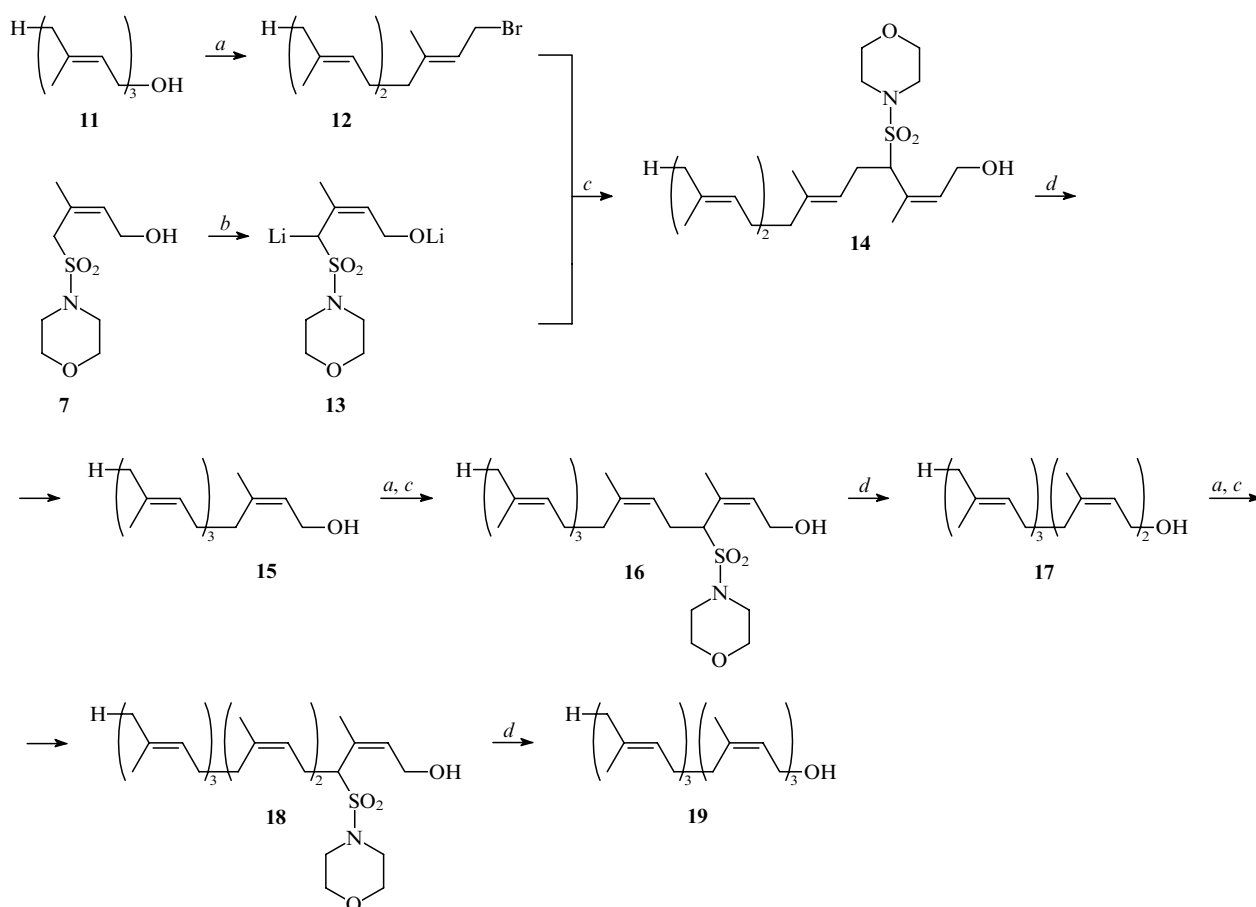
Схема 1



Bz — бензоил

a) SO₃; b) водн. KOH (pH 7–8); c) BzCl/Py; d) POCl₃; e) HN(CH₂)₄O; f) LiAlH₄;g) PhSOCl, 5 кбар; h) AcOK/AcOH; i) *m*-ClC₆H₄CO₃H/CH₂Cl₂; j) H₃O⁺

Схема 2

a) PBr₃/Py; b) *n*-BuLi; c) **13**/THF, –70°C; d) Na/NH₃–C₆H₁₄–Et₂O, DB18C6 (DB18C6 — дибензо-18-краун-6)

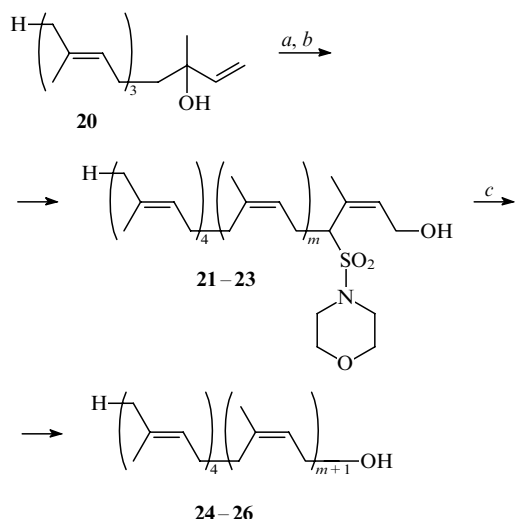
амида **16** к *Z,Z,E,E*-сестертерпенолу (**17**), который аналогичным образом превращается через оксисульфонамид **18** в *Z,Z,Z,E,E*-тритерпенол — гексапренол WT₂C₃OH[†](**19**).

Представленные на схеме 2 превращения явились первым надежно документированным полным синтезом полипренолов.⁸

[†] Здесь и далее использованы следующие сокращения, рекомендованные ИЮПАК⁹ для обозначения конфигурации полипренолов: W — концевое, T и C — внутренние *E*- и *Z*-изопреновые звенья, S — 2,3-дигидроизопреновое звено.

Аналогично, исходя из гераниллиналоола (**20**) (схема 3) через стадии сульфонамидов **21–23** соответственно, были последовательно получены¹⁰ пентапренол WT₃C₃OH (**24**), гексапренол WT₃C₂OH (**25**) и гептапренол WT₃C₃OH (**26**). Два последних соединения были выделены позднее из листьев пальмы *Serenoa repens*.¹¹

Рассмотренный подход оказался весьма плодотворным для синтеза модифицированных полипренолов с заданной неприродной последовательностью *Z*- и *E*-изопреновых звеньев в молекуле, а также долихолоподобных структур. При этом для *Z*-C₅-гомологизации наряду с соединением **7** был успешно использован более легкодоступный блок-синтон — оксисульфен (**10**), полученный из ацетата **9** через *Z*-



21, 24: $m = 0$; 22, 25: $m = 1$; 23, 26: $m = 2$

a) PBr_3/Py ; b) **13**/THF, -50°C ; c) $\text{Na}/\text{NH}_3-\text{C}_6\text{H}_{14}-\text{Et}_2\text{O}$, DB18C6

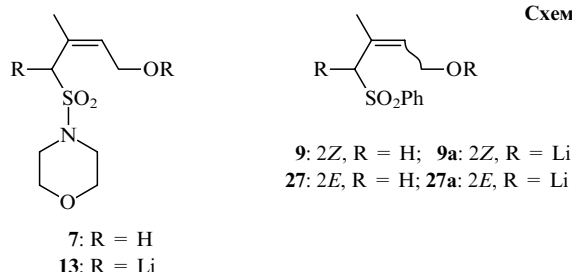
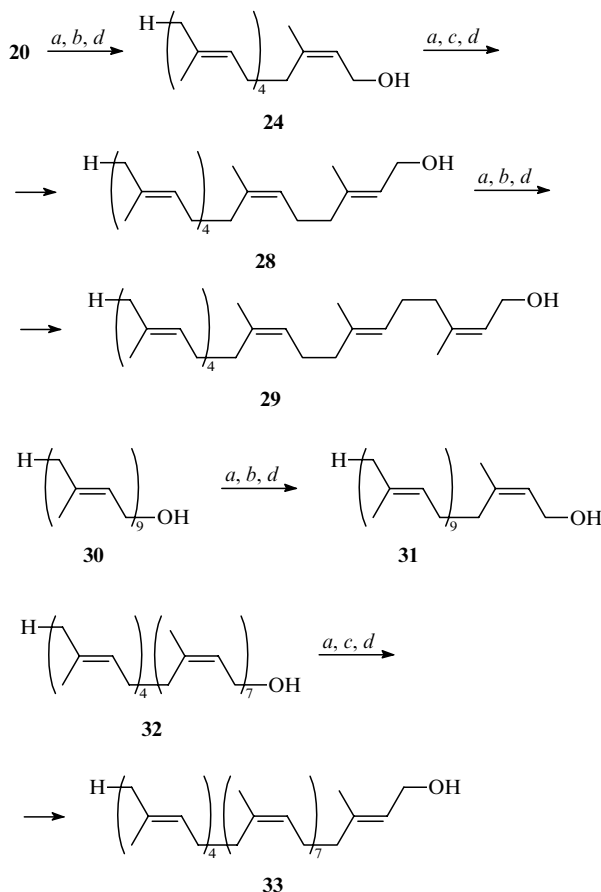


Схема 4

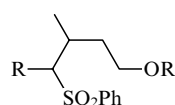


a) PBr_3/Py ; b) **13**; c) **27a**; d) $\text{Na}/\text{NH}_3-\text{C}_6\text{H}_{14}-\text{Et}_2\text{O}$, DB18C6

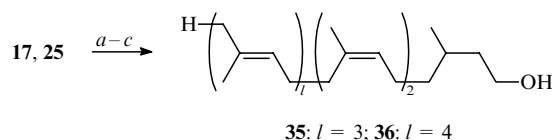
Схема 3

хлорсульфоксид **8** (см. схему 1), гладко образующийся, в свою очередь, из изопрена и фенилсульфинилхлорида в условиях высокого давления.^{12, 13} Соответственно в качестве E - C_5 -блока был применен E -окисиульфон **27** (см.¹⁴) в виде его дилитиевого производного **27a**. С использованием блок-синтонов **7** и **27** методом Z/E - C_5 -гомологизации, исходя из гераниллиналаола **20** через стадии пентапренола **24** и гексапренола $\text{WT}_3\text{C}_5\text{ОН}$ (**28**), был синтезирован гептапренол $\text{WT}_3\text{C}_6\text{ОН}$ (**29**), а исходя из доступных природных соланезола (**30**) и морапренола (**32**)¹⁵ — декапренол $\text{WT}_8\text{C}_5\text{ОН}$ (**31**)¹⁶ и додекапренол $\text{WT}_3\text{C}_7\text{ОН}$ (**33**)¹⁶ соответственно (схема 4).

Применение на завершающей стадии C_5 -гомологизации насыщенного блока-синтона **34** в виде его дилитиевого производного **34a** позволило получить из пентапренола **17** и гексапренола **25** рацематы долихолоподобных гексапренола $\text{WT}_2\text{C}_2\text{СОН}$ (**35**) и гептапренола $\text{WT}_3\text{C}_2\text{СОН}$ (**36**)¹⁸ соответственно,¹⁷ а использование хиральной ($3R$)-формы блока-синтона **34** привело к указанным соединениям с природной (S)-конфигурацией α -изопренового звена.¹⁹



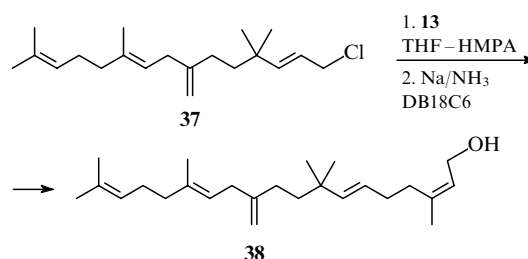
34: $\text{R} = \text{H}$; 34a: $\text{R} = \text{Li}$



a) PBr_3/Py ; b) **34a**; c) $\text{Na}/\text{NH}_3-\text{C}_6\text{H}_{14}-\text{Et}_2\text{O}$, DB18C6

С помощью (R)- и (S)-формы **34** осуществлен также частичный синтез суммарного препарата (S)-долихолов (**2**, $l = 2$, $m = 11 \div 19$, $n = 1$) и их (R)-аналогов из смеси полипренолов (**1**, $l = 2$, $m = 11 \div 19$, $n = 0$), выделенных из листьев *Ginkgo biloba*.²⁰

Разработанный применительно к синтезу полипренильных структур метод C_5 -гомологизации изопреновой цепи был успешно использован затем в синтезе Z -изопренового участка нерегулярного сестертерпенола моеноцинола (**38**) из хлорида **37**.²¹

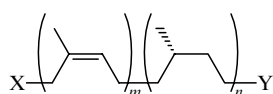


THF — тетрагидрофуран, HMPA — гексаметапол

2. Блочный метод построения изопреноидной цепи

Примерно в те же годы Сато и сотр.²² предложили строить Z -изопреноидную цепь, «сшивая» по связям $\text{C}-\text{C}$ блоки-синтоны типа **39**, содержащие два или более Z -изопреновых звеньев.²² Подобные соединения стали доступны после обнаружения этими авторами высокой Z -стереоселективности реакции Виттига с участием производных оксиацетона.²³ Подробно этот вопрос рассматривается в разделе III.1.

Здесь следует лишь отметить, что именно так из бензиловых эфиров нерола, *Z,Z*-фарнезола и (*S*)-цитронеллола были получены ключевые *Z*-C₁₀- и *Z*-C₁₅-бифункциональные строительные блоки типа **39**.^{22, 24, 25}



39a-e

39a: $m = 2, n = 0, X = \text{Cl}, Y = \text{OBn}$

39b: $m = 3, n = 0, X = \text{Cl}, Y = \text{OBn}$

39c: $m = 2, n = 0, X = \text{OTHP}, Y = \text{Ts}$

39d: $m = 3, n = 0, X = \text{OTHP}, Y = \text{Ts}$

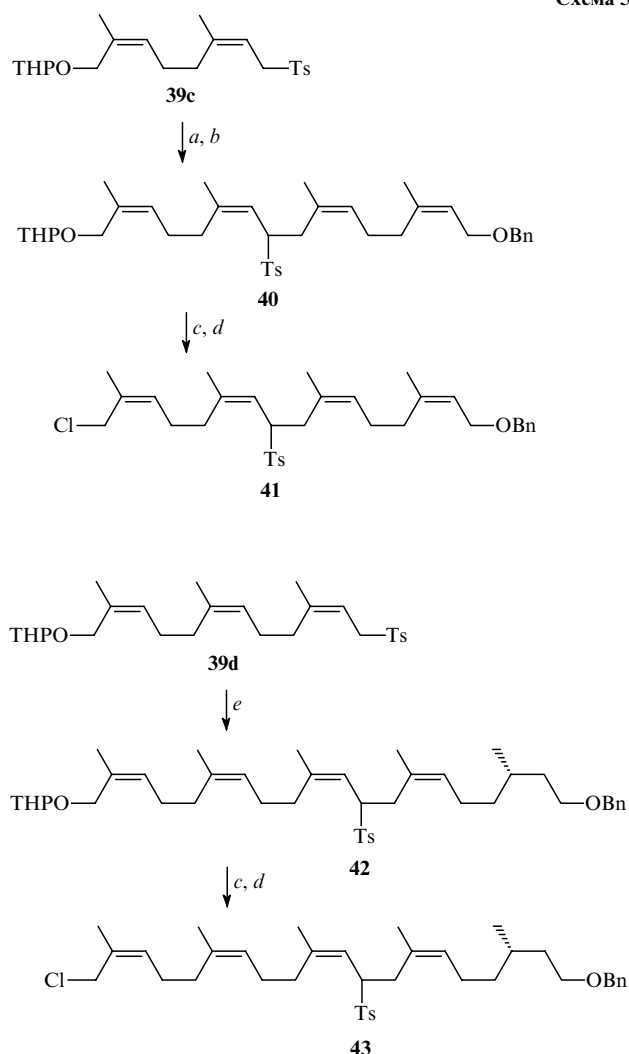
39e: $m = 1, n = 1, X = \text{Cl}, Y = \text{OBn}$

(Bn — бензил, THP — тетрагидропиранил,

Ts — *n*-толуолсульфонил)

Для построения *Z*-изопреноидной цепи с помощью этих блоков группа Сато²⁵ использовала один из современных вариантов реакции Вюрца, впервые предложенный Бильманом,²⁶ а затем детально разработанный Альтманом²⁷ и Масаки²⁸ для построения регулярной *E*-полиизопреноид-

Схема 5



a) *n*-BuLi/THF – HMPA, – 78°C; *b*) **39a**; *c*) H₃O⁺;

d) MsCl, LiCl, *s*-коллиндин, DMF;

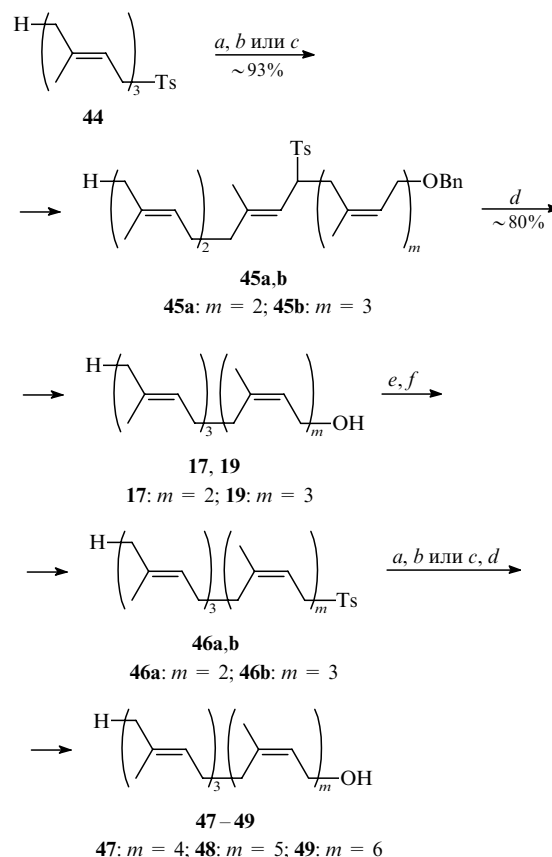
e) **39e**, *n*-Bu₄NBr/50%-ный NaOH, 20°C

(Ms — метансульфонил)

ной цепи. Этот метод включает алкилирование карбанионов, стабилизированных *S*-содержащими функциональными группами, с помощью аллильных галогенидов и последующее восстановительное расщепление по Берчу C–S-связи в продуктах реакции. Так, алкилирование толилсульфона **39c** с помощью хлорида **39a** дает толилсульфон **40**, содержащий четыре *Z*-изопреновых звена. Последний стандартными методами превращается в хлорид **41**, используемый для дальнейшего наращивания *Z*-изопреноидной цепи (схема 5). Аналогично, из блоков-синтонов **39d** и **39e** был получен толилсульфон **42** с (3*S*)-α-изопентановым звеном, который гладко превращается в хлорид **43**.

Располагая набором *Z*-C₁₀- (**39a**), *Z*-C₁₅- (**39b**) и *Z*-C₂₀- (**41**) блоков-синтонов, группа Сато^{24, 29} осуществила эффективные синтезы пента- (WT₂C₂OH, **17**), гекса- (WT₂C₃OH, **19**), гепта- (WT₂C₄OH, **47**), окта- (WT₂C₅OH, **48**), нона- (WT₂C₆OH, **49**) (схема 6) и ундекапренолов WT₂C₈OH (**52**) (схема 7). При этом для введения трансoidного фрагмента в целевые соединения был использован *E,E*-фарнезилтолилсульфон (**44**).

Схема 6



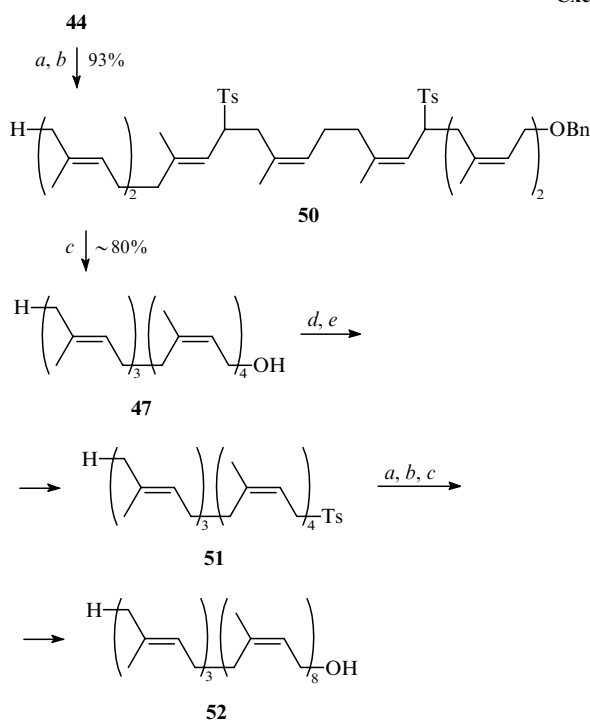
a) *n*-BuLi/THF – HMPA, – 78°C; *b*) **39a**; *c*) **39b**; *d*) Li/EtNH₂;
e) MsCl, LiCl, *s*-коллиндин/DMF; *f*) TsNa/DMF

Как показано на схеме 6, алкилирование депротонированного действиями *n*-BuLi *E*-толилсульфона **44** хлоридами **39a,b** дает толилсульфоны **45a,b**, восстановительное десульфирование которых сопровождается удалением бензильной защитной группы и приводит соответственно к пента- (**17**) и гексапренолам (**19**). Последние гладко превращаются стандартным методом в толилсульфоны **46a,b**, введение которых в описанные выше последовательности реакций дает гепта- (**47**), окта- (**48**) или нонапренол (**49**) соответственно.

Для синтеза высших полипенолов весьма удобным оказалось использование блока-синтона **41**. Так, алкилирование депротонированного толилсульфона **44** хлоридом **41** с выходом 93% приводит к толилсульфону **50**, который под дей-

ствием Li в EtNH₂ теряет одновременно Ts- и Bn-группы и превращается в гептапrenoл (**47**). Полученный из гептапrenoла (**47**) толилсульфон **51** аналогичным образом был трансформирован в ундекапrenoл (**52**).²⁹

Схема 7

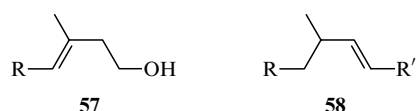


a) *n*-BuLi/THF–HMPA, –78°C; b) **41**; c) Li/EtNH₂;
d) MsCl, LiCl, s-коллиндин/DMF; e) TsNa/DMF

Ундекапrenoл (**52**), в свою очередь, явился исходным веществом для рекордного в химии полипrenoлов полного синтеза (*S*)-долихола — 20-эйкозапrenoла WT₂C₁₆SOH (**56**), осуществленного Сато и сотр.²⁵ через стадию получения пентадекапrenoла (**54**) (схема 8) с использованием для наращивания *Z*-изопреноидной цепи C₂₀-блока **41** и (3*S*)-C₂₅-блока **43**.

Следует отметить, что в этом синтезе, как и в синтезе C₂₅-блока **43**, авторы успешно применили эффективный и технологичный метод алкилирования толилсульфонов **39d**, **53** и **55** в условиях межфазного катализа.

Рассмотренный в разделе II вариант реакции Вюрца может быть успешно использован для построения *Z*-изопреноидной цепи. Однако при всех своих достоинствах метод обладает существенным недостатком, который отмечают авторы всех цитированных выше работ. При восстановительном расщеплении C–S-связи в сульфонах типа **21–23** и толилсульфонах типа **45a,b** наряду с целевыми продуктами образуются их региоизомеры, что объясняется миграцией связи C=C в карбанионном интермедиате: в случае C₅-гомологизации — это гомоаллиловые спирты **57**, а в блочных синтезах Сато — продукты типа **58**,



где R и R' — соответствующие полипrenoильные радикалы.

Систематическое исследование на примере толилсульфонов **21–23** условий десульфирования, направленное на преодоление этого недостатка, показало,^{10, 18, 30} что проведение реакции с помощью Na в эмульсии аммиак–гексан–эфир (4:4:1) в присутствии 10 мол.% DB18C6 при –50°C позволяет снизить до 5–10% примесь изомера **57**, а также полностью подавить процесс гидрогенолиза аллильной C–O-связи. Оставшийся гомоаллиловый спирт типа **57** либо разрушается при превращении соответствующих изопренолов (например **15**, **17**) в отвечающие им бромиды,^{10, 31} либо может быть удален (как и примесь типа **58**) с помощью прецизионной хроматографии на силикагеле, импрегнированном AgNO₃ (см.^{22, 24, 29}).

В этой связи следует отметить интересный прием селективного восстановления аллильных сульфонов,³² примененный авторами одного из направленных синтезов убинона-10 (см.³³), которые показали, что с помощью LiBHET₃ в присутствии каталитических количеств дихлорида 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропанопалладия можно без сдвига связи C=C удалить все четыре PhSO₂-группы из сульфона **59**.

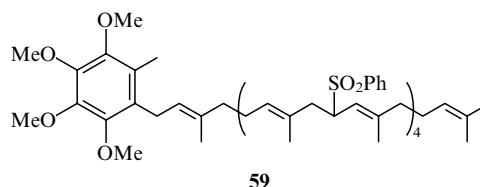
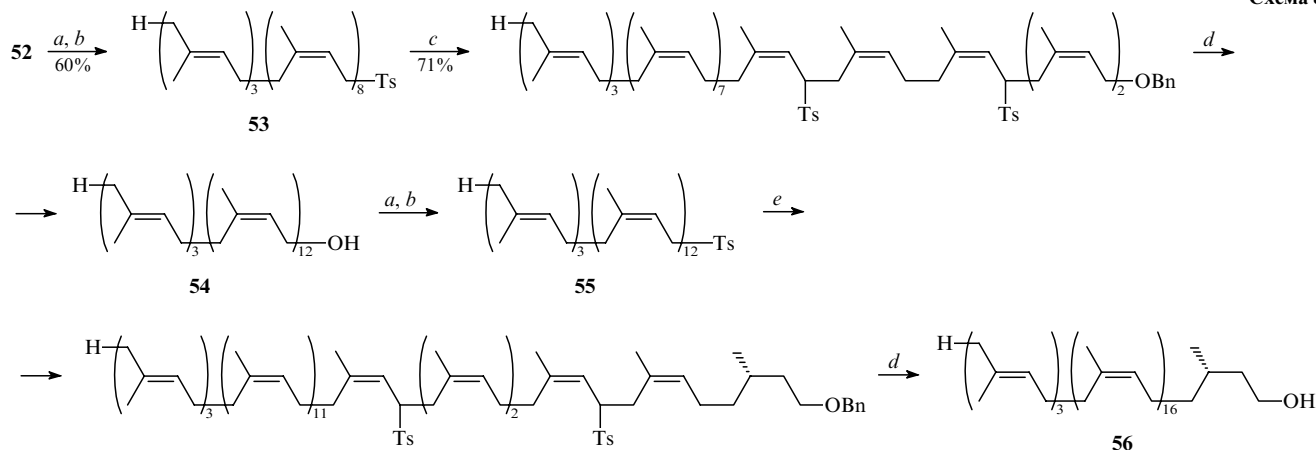


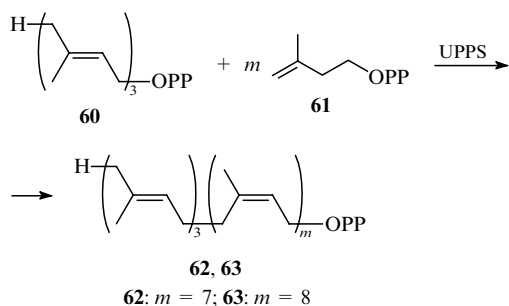
Схема 8



a) MsCl, LiCl, s-коллиндин/DMF; b) TsNa/DMF; c) **41**, *n*-Bu₄NBr/50%-ный NaOH, 20°C; d) Li/EtNH₂; e) **43**, *n*-Bu₄NBr/50%-ный NaOH, 20°C

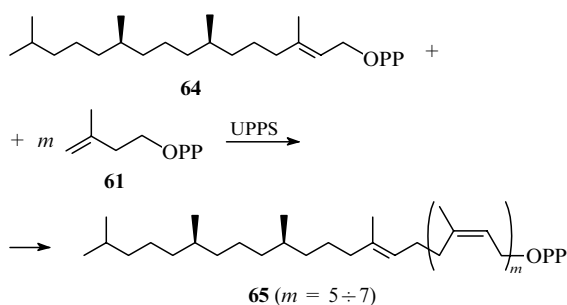
3. Построение цепи с помощью ферментативного катализа

В результате исследований последних лет в области биосинтеза полипrenoлов был выделен и охарактеризован фермент, ответственный за построение *Z*-изопреноидного участка молекулы **1**, названный ундекапренилпирофосфатсинтетазой (UPPS).³⁴ Препараты этого фермента, полученные из различных бактериальных источников,^{34–37} обнаружили *in vitro* высокую и практически одинаковую активность в последовательной *Z*-C₅-гомологизации фосфатов изопренолов³⁸ с использованием в качестве источника *Z*-C₅-звена изопентилпирофосфата (**61**). Так, исходя из *E,E*-фарнезилпирофосфата (**60**), являющегося *in vivo* первичным субстратом UPPS, были синтезированы пирофосфаты дека- (WT₂C₇OH, **62**) и ундекапrenoлов (WT₂C₈OH, **63**).



OPP — пирофосфат

Фермент UPPS не обладает высокой субстратной специфичностью в отношении первичного субстрата и может «работать» с аллиловыми спиртами различной структуры.^{34–36} Так, например, с помощью препарата UPPS, выделенного из *Escherichia coli*, исходя из фитилпирофосфата **64** были получены C₄₅–C₅₅-глицинопrenoлы (**65**),³⁹ обнаруженные недавно в листьях соевых бобов *Glycine max* Merrill.⁴⁰



Более определены требования UPPS к структуре гомоаллилового субстрата. Достаточную активность этот фермент проявляет в отношении единственного неприродного гомоаллилового субстрата — пирофосфата **66**. Наличие метильной группы при атоме C(4) в соединении **66** полностью

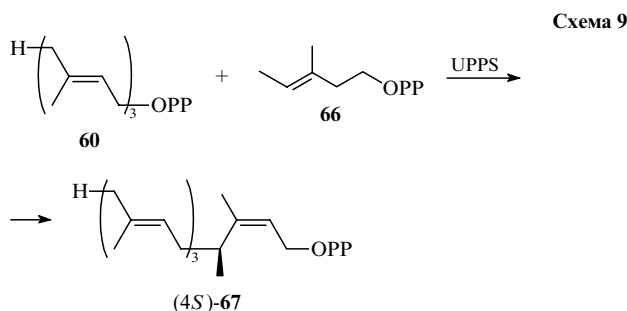


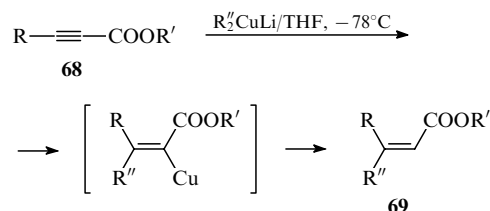
Схема 9

меняет характер реакции: независимо от длины цепи аллильного субстрата фермент катализирует только его C₆-гомологизацию, образуя 4-метилполипrenoл с (*S*)-конфигурацией C₄-центра, что иллюстрируется превращением фарнезилпирофосфата **60** в фосфат (4*S*)-**67** (схема 9).⁴¹

Можно надеяться, что высокая стерео- и энантиоселективность этой реакции найдет дальнейшее практическое применение, как это показано в отношении фарнезилпирофосфатсинтетазы, с помощью которой осуществлены синтезы фаранала и 4-метилувенильного гормона.^{42–44} Таким образом, исследования биосинтеза полипrenoлов дали органикам-синтетикам новый ценный реагент для построения *Z*-изопреноидной цепи.

III. Построение изопреноидной цепи с формированием новой *Z*-тризамещенной связи C=C

Выяснение биологических функций *E*-изопреноидов, прежде всего ациклического предшественника стероидов — сквалена — и ювенильных гормонов насекомых, вызвало в конце 60-х — начале 70-х годов взрыв интереса органиков-синтетиков к разработке стереоселективных методов построения *E*-тризамещенной связи C=C.^{45, 46} Методы же получения *Z*-тризамещенных олефинов, вообще, и *Z*-изопреноидов, в частности, до начала систематических работ по синтезу полипrenoлов не получили достаточного развития. Тем не менее к середине 70-х годов в литературе было описано несколько способов стереоселективного построения *Z*-тризамещенных олефиновых систем. Так, Кори и сотр.⁴⁷ показали, что присоединение диалкилкупратов к α,β-ацетиленовым кислотам и их эфирам в ТГФ при низких температурах протекает исключительно как *cis*-процесс⁴⁷ и предложили использовать его, в частности, для превращения эфиров β-алкил- и β-алкенилпропиоловых кислот **68** в эфиры типа **69**.



R = Me, Et, *n*-Bu, Ph; R' = Me, Et, *sec*-Bu; R'' = Me, Et

Применение метода иллюстрирует схема 10. Приготовленный аллиловый бромид **70** через стадии енина **71** и эфира **72** превращают в эфир **73** — ключевой блок-синтон в

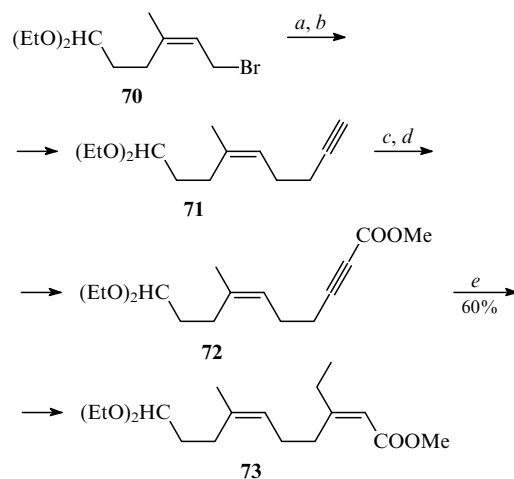
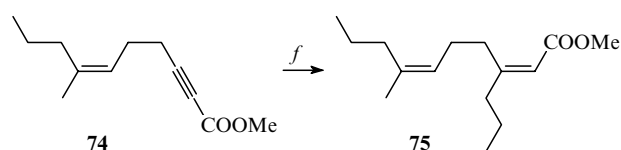


Схема 10

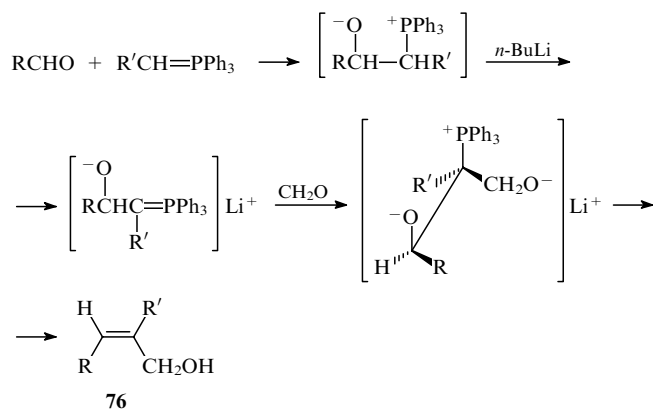
Схема 10 (окончание)



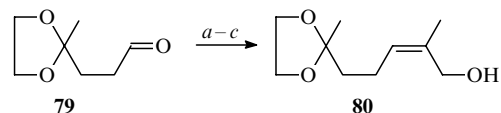
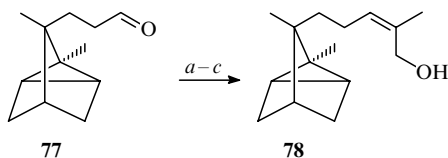
a) $\text{LiCH}_2\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$; b) AgNO_3 , NaCN ; c) $n\text{-BuLi}$; d) ClCO_2Me ; e) $\text{Et}_2\text{CuLi/THF}$, -70°C ; f) $n\text{-Pr}_2\text{CuLi/THF}$, -70°C

синтезе природного ионофора моненсина,⁴⁸ а эфир **74** превращают в феромон яблоневой плодовой гни *Laspeyresia pomonella* L. (**75**).⁴⁹

Параллельно в лаборатории Кори⁵⁰ был разработан высокостереоселективный способ построения аллиловых спиртов **76** с помощью осуществляемых в одном реакторе двух последовательных реакций Виттига (с использованием во второй реакции в качестве карбонильной компоненты формальдегида).

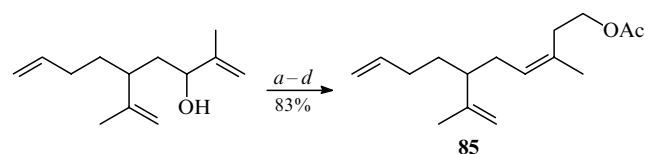
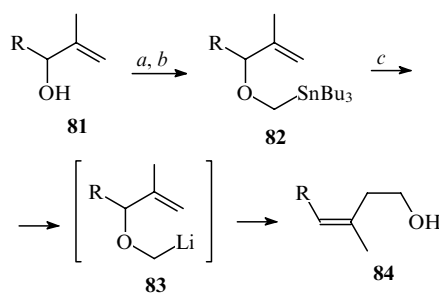


При $\text{R}' = \text{Me}$ эта последовательность реакций позволяет строить концевое *Z*-изопреновое звено, как это показано на примере превращения альдегида **77** в α -сантабол (**78**)⁵⁰ и альдегида **79** в кеталеспирт **80**. Последний является ключевым блоком-синтоном для получения ($\pm$)-триспорала В и ($\pm$)-триспоровой кислоты.⁵¹



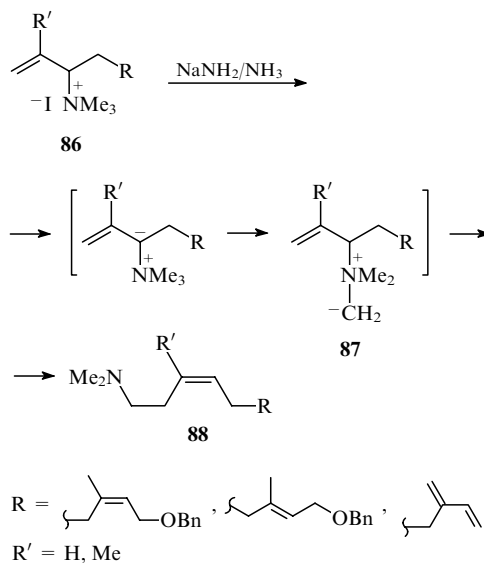
a) $\text{MeCH}=\text{PPh}_3$; b) $n\text{-BuLi}$; c) CH_2O

Следует отметить также эффективный метод получения *Z*-гомоаллиловых спиртов **84**, разработанный Стиллоом и сотр.⁵⁴ на базе обнаруженного ими стереохимически необычного протекания [2,3]-сигматропной перегруппировки (ср.^{52,53}) металилоксиметиллитиевых производных **83**, которая наблюдается *in situ* при действии $n\text{-BuLi}$ на трибутилстанилметилловые эфиры металиловых спиртов **82**.⁵⁴ Метод успешно был использован в синтезе компонента **85** феромона красной калифорнийской щитовки.⁵⁴



a) KH ; b) $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{I}$; c) $n\text{-BuLi}$; d) $\text{Ac}_2\text{O}-\text{Py}$

Позже в литературе появился еще один пример [2,3]-сигматропной перегруппировки, приводящей к высокостереоселективному построению ди- и тризамещенных *Z*-олефинов. Она была обнаружена группой Сато⁵⁵ на примере илидов **87**, которые в момент образования из четвертичных аммониевых солей **86** под действием NaNH_2 в NH_3 превращаются в амины **88**.⁵⁵ Последние легко могут быть трансформированы стандартными методами в соответствующие *Z*-гомоаллиловые альдегиды или спирты.

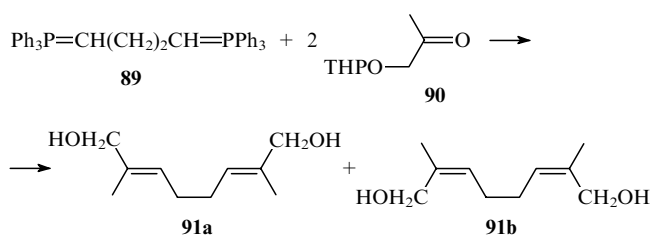


Все рассмотренные выше методы дают хорошие результаты при построении концевой *Z*-изопреновой группы (например, в спирте **76** при $\text{R}' = \text{Me}$ или в **84**), однако они принципиально непригодны для создания дизамещенного *Z*-метилолефинового фрагмента в середине цепи. Представляется также малоэффективной попытка конструировать на их основе достаточно длинную *Z*-изопреноидную цепь путем поэтапного наращивания *Z*- C_5 -звеньев, поскольку построение каждого следующего звена требует многостадийного подготовительного этапа по получению необходимых исходных веществ. Эти недостатки были преодолены в рассматриваемых ниже методах синтеза *Z*-тризамещенных олефинов, разработанных для построения полипренолов.

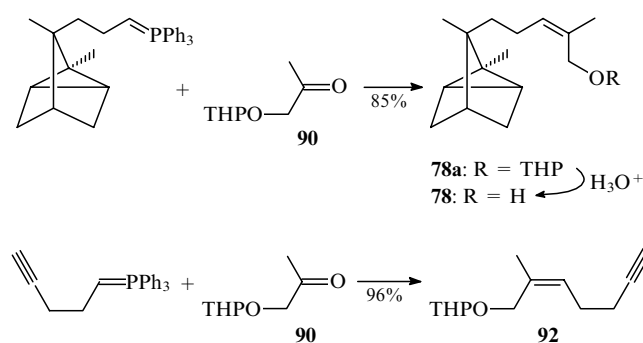
1. Олефинирование производных оксиацетона по Виттигу

Как уже отмечалось в разделе II.2, Сато и сотр.^{22, 24, 25} предложили использовать для синтеза полипренолов и долихолов достаточно крупные *Z*-(C₂₀–C₂₅)-изопреноидные блоки, получаемые алкилированием *Z*-толилсульфонов **39c,d** хлоридами **39a,b,e**. Для построения же труднодоступных ω-функционализированных *Z*-блоков-синтонов типа **39** авторы применили реакцию Виттига между нестабилизированными фосфониевыми илидами и производными оксиацетона, например, с его ТНР-производным **90**.

Значительное преобладание *Z*-изомера в продуктах этой реакции было впервые отмечено Балерао и Раппопортом⁵⁶ на примере олефинирования кетона **90** бисилидом **89**, приведшего к смеси диолов **91a** и **91b** в соотношении 1 : 4.

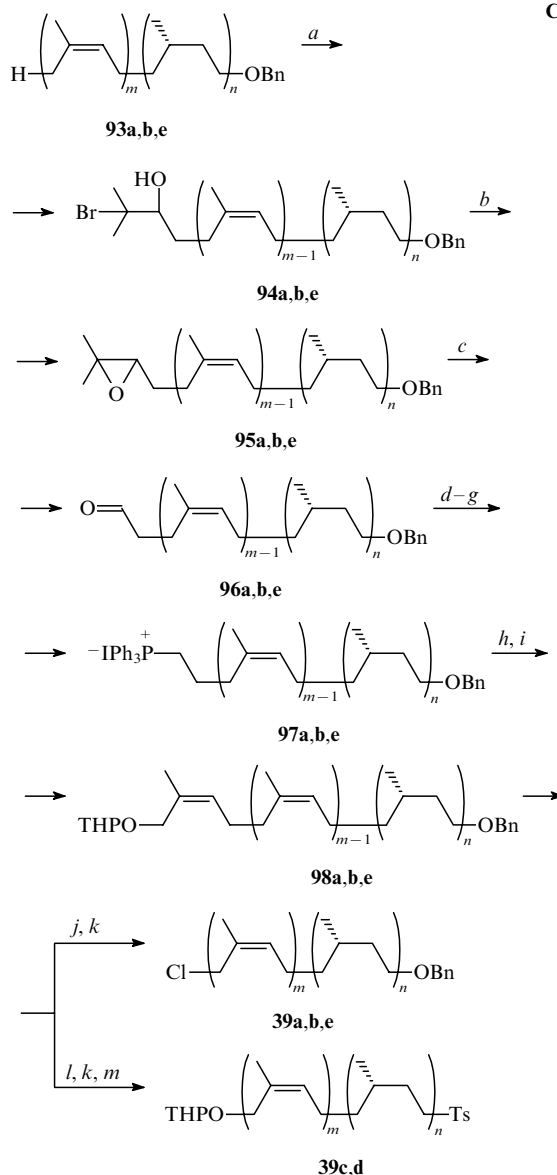


Систематическое исследование влияния условий реакции на ее стереохимию, проведенное параллельно группами Сато⁵⁷ и Стилла,⁵⁸ позволили увеличить *Z*-стереоселективность процесса до 95–99% при почти количественных выходах продукта. Именно с такой стереохимической чистотой группа Стилла синтезировала α-сantalол (**78**),⁵⁸ а группа Сато — енин **92** — ключевой блок-синтон в полном синтезе *Z,Z*-фарнезилацетона.⁵⁷



На базе указанных результатов группа Сато^{22, 24, 25} осуществила стереоселективный синтез блоков-синтонов **39**, получив стандартными способами необходимые для этого фосфониевые соли **97a,b,e** на основе альдегидов **96a,b,e**, приготовленных, в свою очередь, трансформацией по ван Тамелену бензиловых эфиров нерола (**93a**), *Z,Z*-фарнезола (**93b**) и (3*S*)-цитронеллола (**93e**) через стадии образования бромгидринов (**94a,b,e**) и эпоксидов (**95a,b,e**) (схема 11). Конденсация илидов, генерированных из фосфониевых солей **97**, с ТНР-производными оксиацетона **90** дает *Z*-изопреноиды **98**, содержащие различно замещенные гидроксигруппы в α- и ω-положениях молекулы. Благодаря этому блоки **98a,b,e** легко могут быть избирательно превращены известными методами как в хлориды **39a,b,e**, моделирующие «хвостовой» (ОН-содержащий) фрагмент полипренолов типа **1** и **2**, так и в толилсульфоны **39c,d**, содержащие срединный *Z*-фрагмент этих соединений.

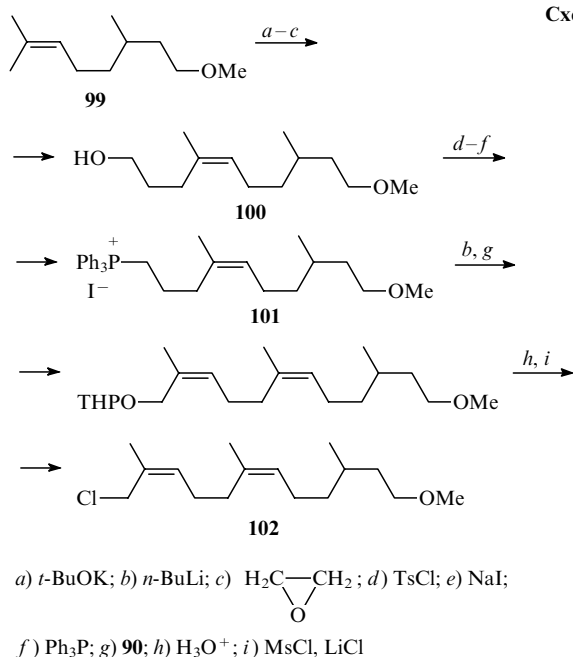
Схема 11



a,c: $m = 2, n = 0$; b,d: $m = 3, n = 0$; e: $m = n = 1$
 a) NBS; b) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NaOH}$; c) H_3IO_6 ; d) NaBH_4 ; e) TsCl ;
 f) NaI ; g) PPh_3 ; h) $n\text{-BuLi}$; i) **90**; j) H_3O^+ ; k) MsCl , LiCl ;
 l) Na/NH_3 ; m) TsNa

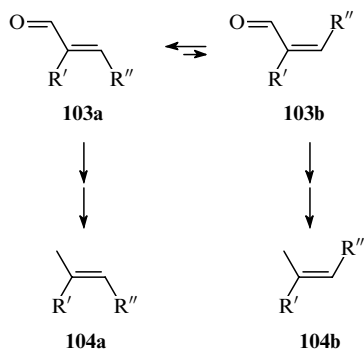
Недавно эти же авторы⁵⁹ запатентовали еще один способ *Z*-функционализации эфиров изопренолов. Он состоит в последовательной обработке метилового эфира соответствующего изопренола, например, цитронеллола (**99**), сильными основаниями и окисью этилена, что дает *Z*-бисгомоаллиловый спирт **100**, который легко может быть превращен в фосфониевую соль **101**, трансформируемую далее, как показано выше для фосфониевых солей **97**, в хлорид **102** (схема 12).

В разделе II.2 было продемонстрировано, как с помощью сульфонов **39c,d** и хлоридов **39a,b,e**, **41** и **43** были синтезированы полипренолы **1** и **2**, содержащие до шестнадцати *Z*-изопреновых звеньев.



2. Общий метод построения Z-тризамещенной связи C=C с помощью направленной альдольной конденсации

Другой подход к построению Z-тризамещенных олефинов разработан в лаборатории химии полинепредельных соединений ИОХ РАН. Он основывается на обнаруженной авторами⁶⁰ термодинамической предпочтительности α,β -дизамещенных E-акролеинов (**103a**), в сравнении с их Z-изомерами (**103b**), обеспечивающей содержание в равновесной смеси более 95% E-изомера **103a** (данные ПМР).⁶¹ Эта закономерность носит общий характер в случае акролеинов **103**, не содержащих разветвленной цепи при аллильных атомах углерода.⁶⁰

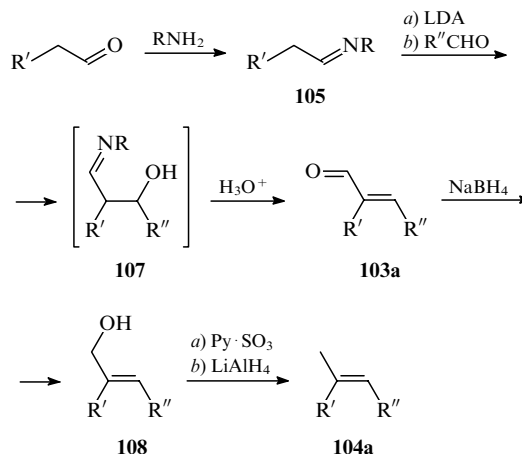


Поскольку акролеины **103** могут быть превращены по Кори⁶² с полным сохранением конфигурации в метилолефины **104**, обнаруженная способность группы CHO фиксировать конфигурацию **103a** открыла высоко-стереоселективный путь построения дизамещенных Z-метилолефинов **104a**, включающий синтез **103a** и их последующую стереоспецифическую восстановительную трансформацию.

Для получения ключевых E-акролеинов **103a** авторы применили вариант перекрестной конденсации альдегидов, один из которых используется в форме альдимины **105** (схема 13). В литературе эта реакция известна как направленная альдольная конденсация по Виттигу.⁶³ Взаимодействие депротонированных с помощью диизопропиламида лития (LDA) альдиминов **105** с альдегидами **106** приводит после мягкого

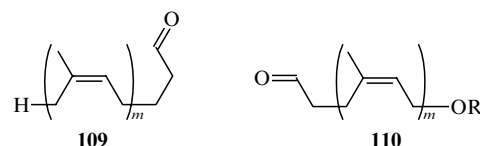
кислотного гидролиза промежуточных β -оксииминов **107** к E-акролеинам **103a**, стереохимическая чистота которых во всех изученных случаях превышает 95%.⁶⁴ Последующая восстановительная трансформация **103a** через стадию аллиловых спиртов **108** и соответствующих им сульфозэфиров по методу⁶² дает Z-метилолефины **104a**.

Схема 13



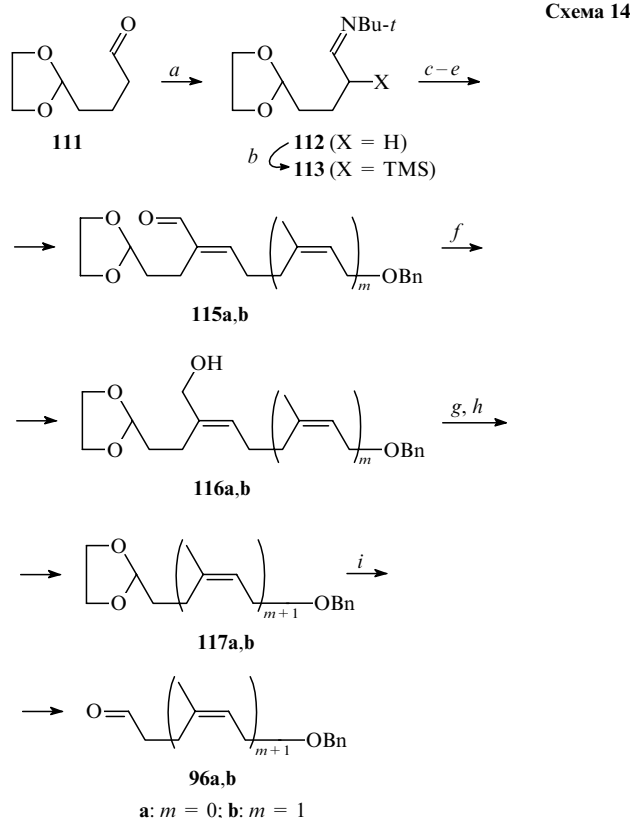
R = *t*-C₄H₉, *cyclo*-C₆H₁₁; R' = C₂H₅, *n*-C₄H₉, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅;
R'' = *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅, (CH₂)_nOTHP (*n* = 5, 8),
(CH₂)_nOAc (*n* = 8)

Для построения с помощью этого метода Z-изопреноидной цепи необходимы α -трисгомоизопренали типа **109**, и ω -бисноризопренали типа **110**.



Соединения **109** и **110** могут быть получены трансформацией природных Z-изопреноидов, как это показано выше на примере альдегидов **96a,b,e** (схема 11) или альдегидов, легко получаемых окислением спиртов **100** (схема 12). Рассматриваемый метод синтеза дизамещенных Z-метилолефинов открывает возможность построения альдегидов типа **109** и **110** из неизопреноидных соединений. Удобными исходными продуктами для этого оказались моноацеталь глутарового альдегида (**111**) и отвечающий ему *трет*-бутилимин **112**, на базе которых были приготовлены блоки-синтоны обоих указанных типов.⁶⁵

Так, на схеме 14 показано получение альдегида **96b**, исходя из α -TMS-производного *трет*-бутилимина **113**.⁶⁶ Процесс включает конденсацию депротонированного с помощью LDA TMS-производного **113** с бензилоксиацетальдегидом (**114**), приводящую с препаративным выходом и стереоселективностью более 95% к E-акролеину **115a**, который при восстановительной трансформации через стадии аллилового спирта **116a** и отвечающего ему сульфозэфира превращается в ацеталь **117a** с общим выходом 25%. При введении в описанную последовательность реакций альдегида **96a**, образующегося при гидролизе ацетала **117a**, через стадии E-акролеина **115b** (*E* $\geq$ 95%), спирта **116b** и ацетала **117b** был получен целевой альдегид **96b**. Повторяя рассмотренную цепочку превращений, можно, в принципе, продолжать и далее наращивание Z-изопреноидной цепи со стороны ее α -звена к ω -звену.

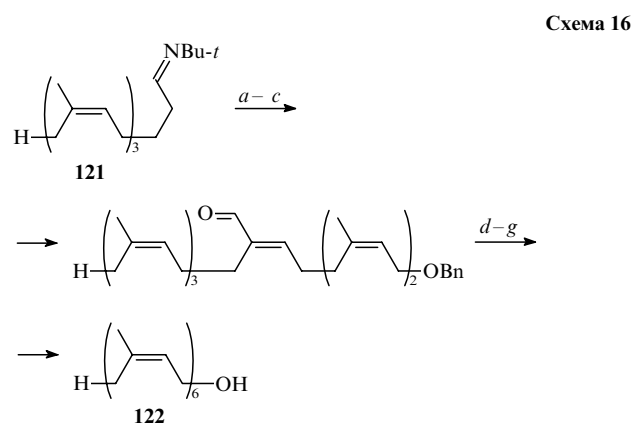
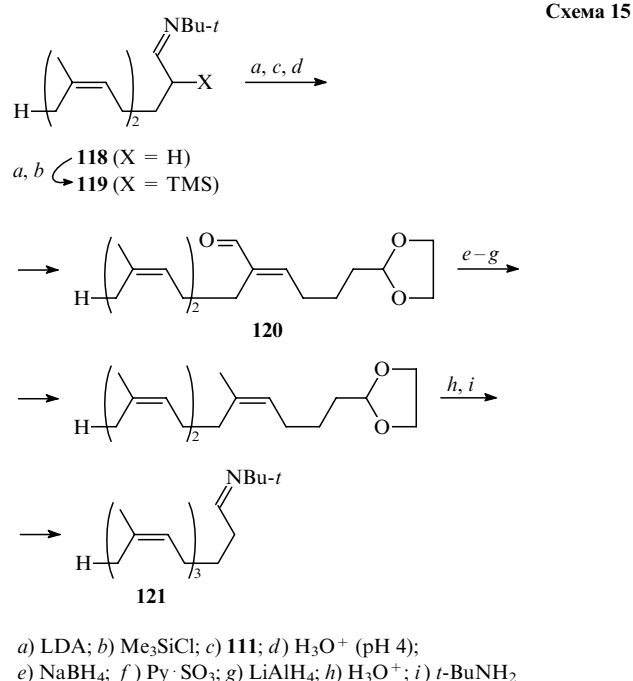


a) t -BuNH₂; b) LDA, Me₃SiCl; c) LDA; d) O=CH-OBn (114);
e) H₃O⁺ (pH 4); f) NaBH₄; g) Py·SO₃;
h) LiAlH₄; i) H₃O⁺

Олефинирование альдегидов **96a,b** по Виттигу⁶⁷ дает стереохимически чистые нерол и Z,Z -фарнезол. Последние были использованы для построения с помощью моноацетата **111** иминов трисомпропеналя типа **109**, что иллюстрируется (схема 15) превращением α -TMS-производного альдимида **119**, приготовленного в шесть стадий из нерола,⁶⁸ в альдимин **121** через ключевую стадию E -акролеина **120** с общим выходом $\sim 10\%$.

Полученные таким образом альдимин **121** и альдегид **96b** были использованы для построения Z -изопреноидной цепи в синтезе полностью цисоидного гексапренола WC₅OH (**122**) с неприродной конфигурацией ω -участка цепи (схема 16).⁶⁶

Рассмотренный подход оказался весьма эффективным и для построения природных полипренолов, как это показано на примере гекса- (WT₃C₂OH, **25**),⁶⁹ гепта- (WT₃C₃OH, **26**)¹⁰ и октапренолов (WT₃C₄OH, **126**),⁷⁰ выделенных из сока пальмы



a) LDA; b) **96b**; c) H₃O⁺; d) NaBH₄;
e) Py·SO₃; f) LiAlH₄; g) Li/NH₃

Serenio repens (схема 17).¹¹ Их синтезы выполнены с участием приготовленного на основе гераниллиналоола альдимида **123**, содержащего ω -трансидный фрагмент указанных полипренолов,⁷¹ и альдегидов **96a,b** и **124** соответственно⁷⁰ через ключевые стадии E -акролеинов **127a,b** и **125**.

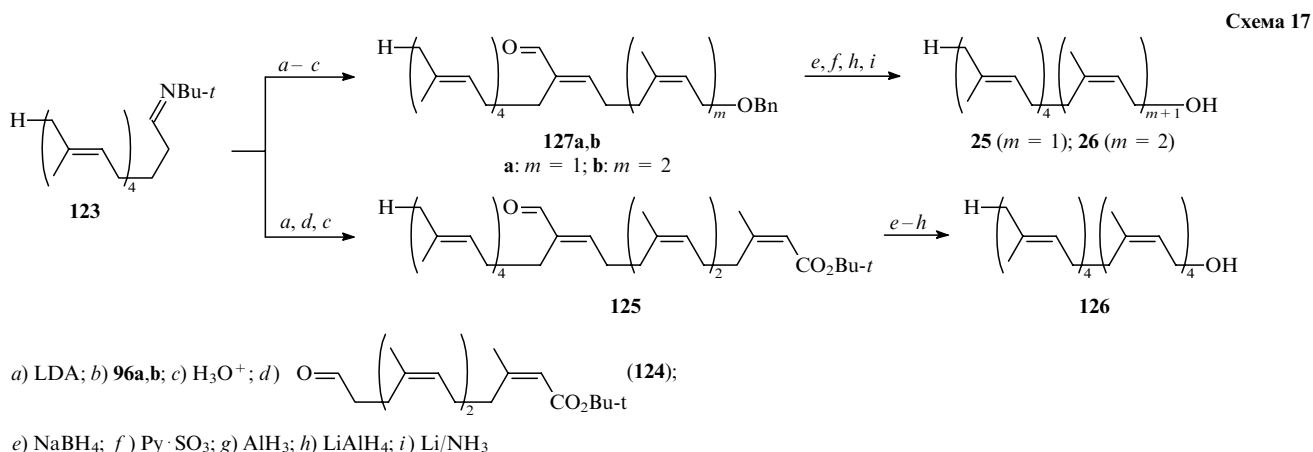
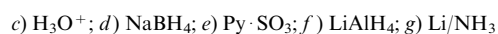
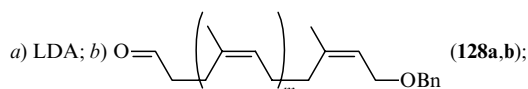
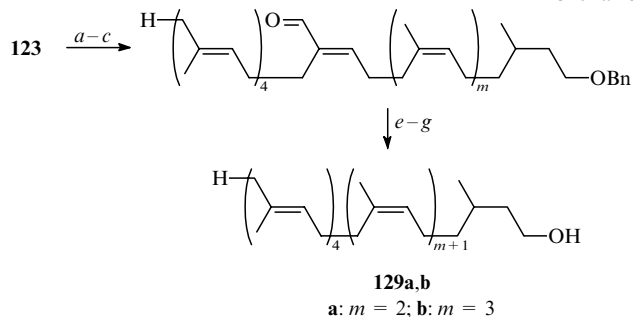
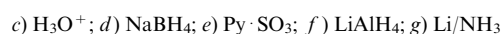
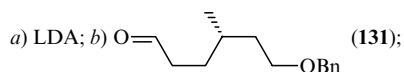
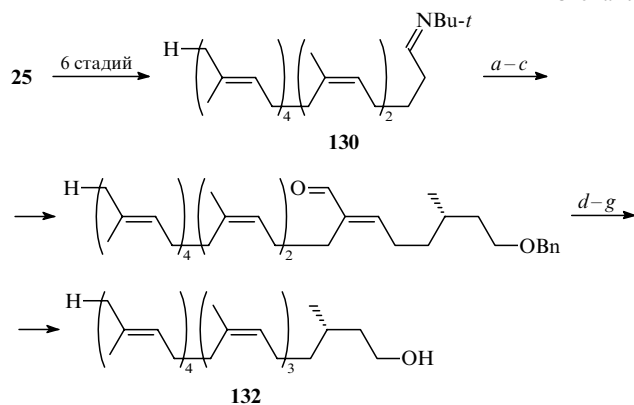


Схема 18



На основе той же методологии, исходя из альдимида **123** и альдегидов **128a,b**, были получены ⁷² родственные долихолам рацемические окта- WT_3C_3SOH (**129a**) и нонапренолы WT_3C_4SOH (**129b**) (схема 18), а исходя из альдимида **130**, приготовленного из описанного выше гексапренола **25**, и

Схема 19



хирального альдегида **131** — долихолоподобный октапренол WT_3C_3SOH (**132**)⁶⁹ с природной (*S*)-конфигурацией α -звена (схема 19).

Схема 20

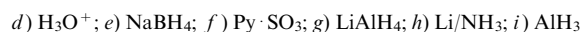
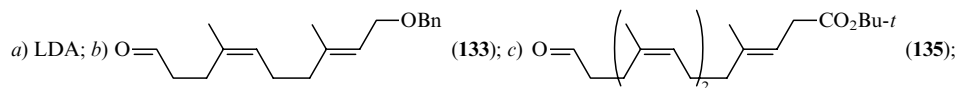
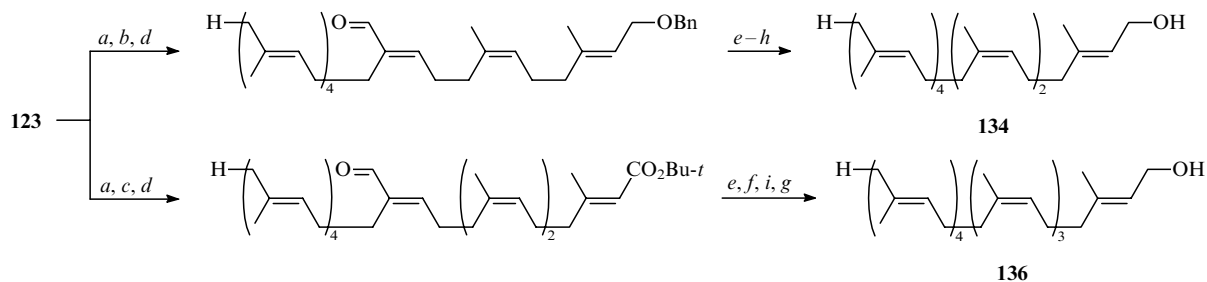
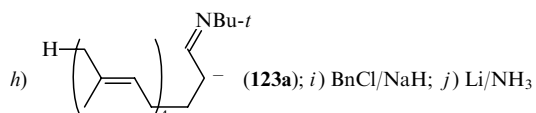
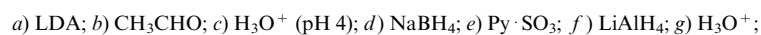
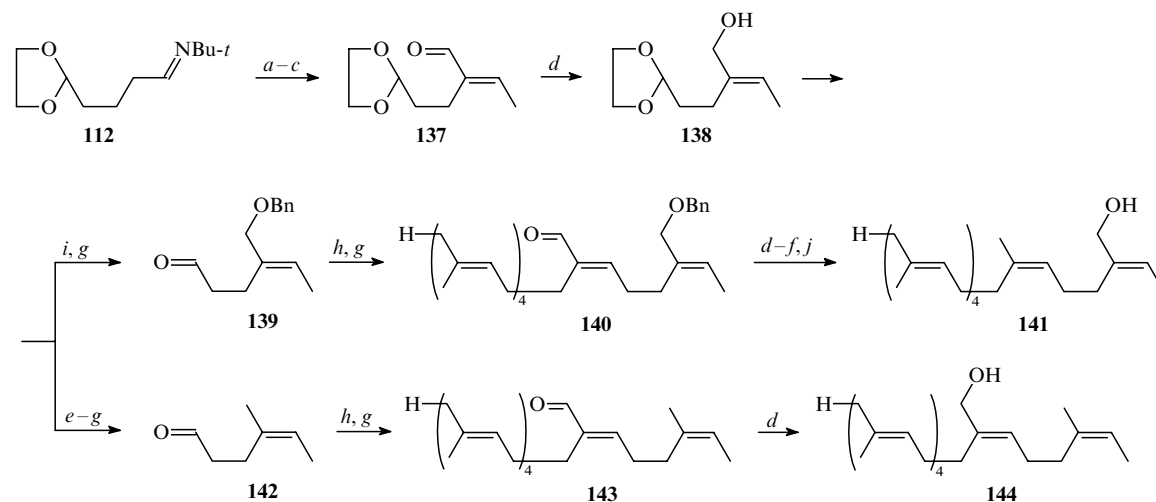
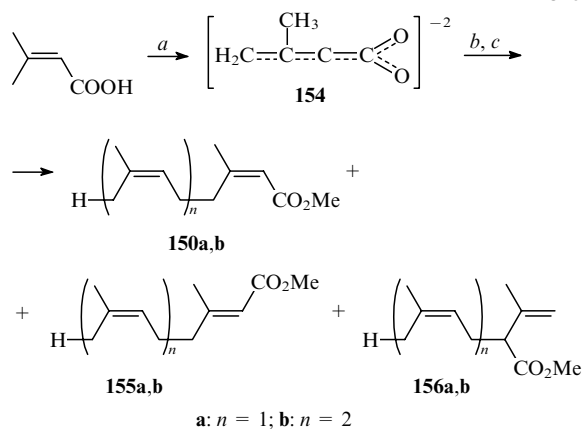


Схема 21



13:1 при использовании купратного комплекса **154**, этот прием мало влияет на стереохимию реакции. Соотношение изомеров **150**:**155** в ней не превышает ~5:3, и для выделения целевого продукта **150** требуется многократное хроматографирование.

Схема 23



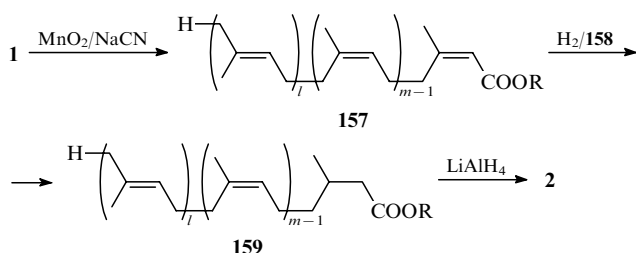
a) LDA; b) **146a,b**; c) MeI

Изложенный в разделе IV материал позволяет заключить, что разработанный для синтеза полипренолов метод региоселективного γ -алкилирования 2-бутиновой кислоты хотя и уступает по эффективности альтернативным методам построения *Z*-изопреноидных систем, рассмотренным в разделах II и III, но может быть с успехом применен для получения ацетиленовых эфиров типа **147** — удобных блоков-синтонов для органического синтеза.

V. Регио- и энантиоселективное гидрирование Δ^2 -связи в α -функционализированных изопреноидах

Рассмотренные выше методы построения *Z*-изопреноидной цепи позволили осуществить полный синтез полипренолов (**1**), долихолов (**2**) и их модифицированных аналогов. В то же время для частичного синтеза долихолов (являющихся характерным типом полипренолов млекопитающих) из значительно более доступных полипренолов растительного происхождения существенный интерес представляет возможность регио- и энантиоселективного гидрирования Δ^2 -связи полипренолов **1**. Первые попытки в этом направлении, предпринятые польскими биохимиками,⁸⁰ не дали нужных результатов. Изученное ими гидрирование ундекапrenoла WT_2C_8OH (**52**) в спирте над Pt-катализатором в присутствии $NaBH_4$ привело к смеси ундекапrenoлов WT_2C_7SOH , WT_2C_6SOH , $WT_2C_5SC_2OH$ и $WT_2C_4SC_3OH$.

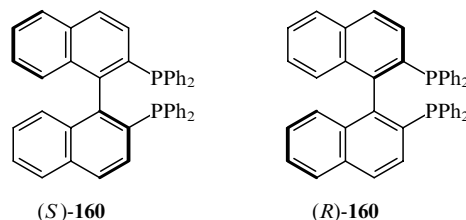
Более удачным оказалось запатентованное авторами⁸¹ региоселективное восстановление α,β -ненасыщенных эфиров **157**, полученных стандартными способами из полипренолов **1** растительного происхождения, с помощью лития в NH_3 или водорода в присутствии металлокомплексного катализатора — μ,μ' -дихлорбис(1,5-циклооктадиен)родий/дифенил-



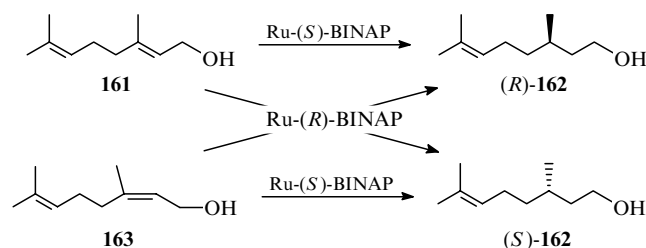
R = H, Alk; l = 2, m = 15

неопентилфосфина (**158**). Образующиеся при этом рацемические эфиры **159** гладко восстанавливаются $LiAlH_4$ в целевые долихолы **2**.

Введение в практику органического синтеза металлокомплексных катализаторов с оптически активными лигандами сделало возможным одностадийное превращение полипренолов **1** в (*S*)- или (*R*)-долихолы. Оптимальными катализаторами этого процесса оказались комплексы Ru, лигандами в которых являются (*S*)- или (*R*)-формы 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP) (**160**).⁸²



Как было показано на примере простейших изопренолов — гераниола (**161**) и нерола (**163**), существует строгая корреляция между олефиновой геометрией субстрата, конфигурацией хирального лиганда в катализаторе и конфигурацией хирального центра в продукте реакции. Так, гидрирование спирта **161** в присутствии рутенийдикарбоксилатного комплекса с (*S*)-BINAP-лигандами дает (*R*)-цитронеллол (**162**), а в присутствии того же комплекса с (*R*)-BINAP-лигандами — (*S*)-цитронеллол (**162**). Напротив, гидрирование **163** в присутствии комплекса с (*S*)-BINAP-лигандами приводит к (*S*)-**162**, а в присутствии комплекса с (*R*)-BINAP-лигандами — к (*R*)-**162**.⁸³



Метод гидрирования с использованием указанных катализаторов обладает всеми качествами, необходимыми для осуществления полного асимметрического синтеза: высокие выходы и энантиомерная чистота выше 96%, высокая региоселективность реакции, отсутствие миграции C=C-связи и *E/Z*-изомеризации, высокое молярное соотношение субстрат/катализатор и, наконец, легкость возврата и регенерации катализатора без потери его активности и селективности.

Проведенное с учетом найденных закономерностей асимметрическое гидрирование смеси полипренолов **1**, выделенных из *Ginkgo biloba*, катализируемое бистрифторацетатом $Ru(S)-BINAP$ (**164**), привело с высоким выходом и энантиомерной чистотой более 95% к смеси соответствующих долихолов **2**, содержащей менее 2% продуктов восстановления по другим связям C=C (схема 24).⁸⁴

С помощью металлокомплексного катализа синтез долихолов **2** может быть осуществлен и исходя из производных полипренилкарбоновых кислот, выделяемых, наряду с полипренолами **1**, из растительного сырья. Так, было найдено,⁸⁵ что BINAP-содержащие Rh-катализаторы обладают высокой активностью в процессе изомеризации третичных аллиламинов **166**, гладко образующихся при гидридном восстановлении амидов **165** (схема 25). Получающиеся при этом енамины **167** легко превращаются стандартными методами в соответствующие 4-С-замещенные изопентанола **168**. Метод нашел удачное применение в синтезе рацемического долихола $WT_2C_{15}SOH$ (**170**) из амида **169** (схема 26).⁸⁶

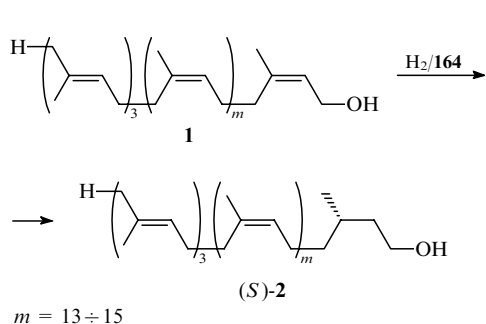


Схема 24

способов превращения *Z*-изопренолов в их (*S*)- или (*R*)-2,3-дигидропроизводные (ср.^{18,87}).

* * *

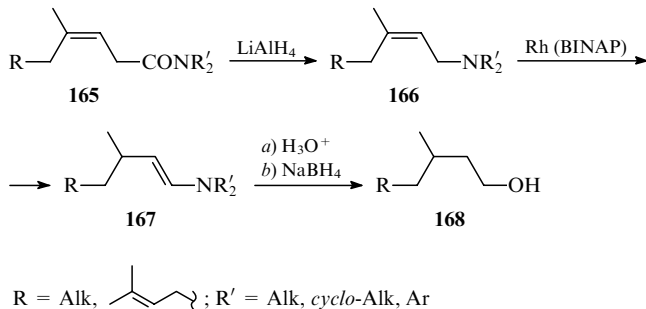


Схема 25

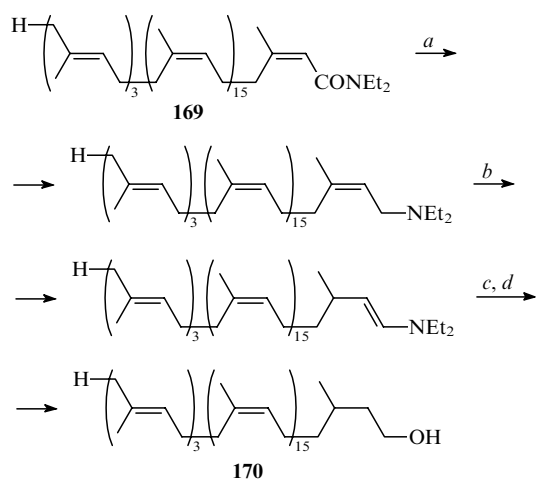
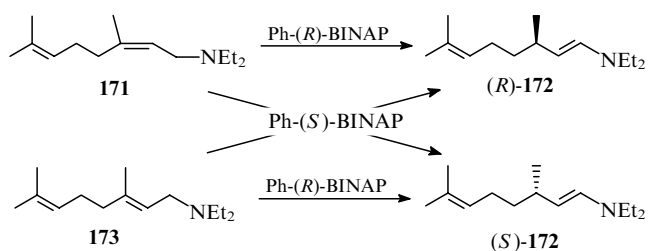


Схема 26

a) $LiAlH_4$; b) $Rh[BINAP(COD)]ClO_4$; c) H_3O^+ ; d) $NaBH_4$
COD — 1,5-циклооктадиен

Успешное использование Rh -(*R*)- и Rh -(*S*)-BINAP-катализаторов для превращения *N,N*-диэтилненил- (**171**) и *N,N*-диэтилгераниламинов (**173**) соответственно в енамины (*R*)- и (*S*)-**172**, являющиеся полупродуктами в синтезе (*R*)- и (*S*)-цитронеллола, позволяет надеяться, что с применением этих катализаторов также можно будет осуществить и синтез хиральных долихолов.



Рассмотренный метод асимметрического гидрирования полипренолов **1** благодаря своей высокой эффективности и энантиоселективности представляется лучшим из известных

Литература

1. F.W.Hemming. In *Biochemistry*. V.4. (MTP Int. Rev. Sci. Ser. 1). (Ed. T.W.Goodwin). Butterworths, London, 1974. P.39
2. F.W.Hemming. In *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds*. V.2. Wiley, New York, 1983. P.303
3. J.W.Rip, C.A.Rupar, K.Ravi, K.K.Carrol. *Prog. Lipid Res.*, **24**, 269 (1985)
4. А.М.Моисеев, Е.В.Полунин, И.М.Закс, А.В.Семеновский. Докл. АН СССР, **236**, 124 (1977)
5. А.В.Семеновский, Е.В.Полунин, И.М.Закс, А.М.Моисеев. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1327 (1979)
6. Е.В.Полунин, А.М.Моисеев, А.В.Семеновский. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1354 (1981)
7. А.М.Моисеев, Е.В.Полунин, А.В.Семеновский. *Tetrahedron Lett.*, 4759 (1979)
8. А.М.Моисеев, Е.В.Полунин, А.В.Семеновский. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3309 (1981)
9. В.Н.Шибяев. Успехи биол. химии, **17**, 187 (1976)
10. А.В.Семеновский, Н.Я.Григорьева, И.М.Аврутов, В.В.Веселовский, М.А.Новикова, А.М.Моисеев. Изв. АН СССР. Сер. хим., 152 (1984)
11. G.Jommi, L.Verotta, P.Gariboldi, P.Gabetta. *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 823 (1988)
12. В.В.Веселовский, З.Г.Макарова, А.И.Луценко, В.А.Смит, А.М.Моисеев, В.М.Жулин. Изв. АН СССР. Сер. хим., 811 (1987)
13. А.М.Моисеев, В.В.Веселовский, З.Г.Макарова, В.М.Жулин, W.A.Smit. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5929 (1984)
14. W.E.Trice, C.T.Goralski, L.W.Christensen, R.H.Bavry. *J. Org. Chem.*, **35**, 4217 (1970)
15. Г.И.Вергунова, И.С.Глуходед, Л.Л.Данилов, Г.И.Елисеєва, Н.К.Кочетков, М.Ф.Троицкий, А.И.Усов, А.С.Шашков, В.Н.Шибяев. Биорг. химия, **3**, 1484 (1977)
16. М.А.Новикова, А.В.Лозанова, В.В.Веселовский, В.А.Драган, А.М.Моисеев. Изв. АН СССР. Сер. хим., 356 (1987)
17. H.Julia, D.Uguen, A.Callipolitis. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 519 (1976)
18. В.А.Коптенкова, В.В.Веселовский, М.А.Новикова, А.М.Моисеев. Изв. АН СССР. Сер. хим., 817 (1987)
19. В.В.Веселовский, В.А.Коптенкова, М.А.Новикова, А.М.Моисеев. Изв. АН СССР. Сер. хим., 2052 (1989)
20. Пат. 87638 Европа; *Chem. Abstr.*, **100**, 68570z (1983)
21. D.Bottger, P.Welzel. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5201 (1983)
22. K.Sato, O.Miyamoto, S.Inoue, F.Furusawa, Y.Matsuhashi. *Chem. Lett.*, 725 (1983)
23. K.Sato, A.Onishi, K.Watanabe. In *The 35th National Meeting of the Chem. Soc. of Jpn. (Abstracts of Reports)*. Sapporo, 1976. P.3128
24. K.Sato, O.Miyamoto, S.Inoue, F.Furusawa, Y.Matsuhashi. *Chem. Lett.*, 1105 (1984)
25. S.Inoue, T.Kaneko, Y.Takahashi, O.Miyamoto, K.Sato. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1036 (1987)
26. J.E.Biellmann, J.B.Ducep. *Tetrahedron*, **27**, 5861 (1971)
27. L.J.Altman, L.Ash, S.Marson. *Synthesis*, 129 (1974)
28. Y.Masaki, K.Hashimoto, T.Kaji. *Tetrahedron Lett.*, 5123 (1978)
29. K.Sato, O.Miyamoto, S.Inoue, Y.Matsuhashi, S.Koyama, T.Kaneko. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1761 (1986)
30. А.М.Моисеев, М.А.Новикова, Е.В.Полунин, С.И.Торгова. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1558 (1983)

31. Н.Я.Григорьева, И.М.Аврутов, А.В.Семеновский, В.Н.Одинок, В.Р.Ахунова, Г.А.Толстиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 382 (1979)
32. M.Mohri, H.Kinoshita, K.Inomata, H.Kotake. *Chem. Lett.*, 451 (1985)
33. D.Eren, E.Keinan. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4356 (1988)
34. I.Takahashi, K.Ogura. *J. Biochem.*, **92**, 1527 (1982)
35. S.Fujisaki, T.Nishino, H.Kattsuki. *J. Biochem.*, **99**, 1327 (1986)
36. C.M.Allen, M.V.Keenan, J.Sack. *Arch. Biochem. Biophys.*, **175**, 236 (1976)
37. T.Baba, C.M.Allen. *Arch. Biochem. Biophys.*, **200**, 474 (1980)
38. L.L.Danilov, V.N.Shibaev, N.K.Kochetkov. *Synthesis*, 404 (1985)
39. S.Ohnuma, T.Koyama, K.Ogyra. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 241 (1991)
40. T.Suga, S.Ohta, A.Nakai, K.Munesada. *J. Org. Chem.*, **54**, 3390 (1989)
41. S.Ohnuma, M.Ito, T.Koyama, K.Ogura. *Tetrahedron*, **45**, 6145 (1989)
42. T.Nishino, K.Ogyra, S.Seto. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6849 (1972)
43. M.Kobayashi, T.Koyama, K.Ogyra, S.Seto, F.J.Pitter, I.E.M.Bruggeman-Rotgaus. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6602 (1980)
44. T.Koyama, K.Ogyra. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2853 (1987)
45. J.Reucroft, P.G.Sammer. *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **25**, 135 (1971)
46. D.J.Foulkner. *Synthesis*, 175 (1971)
47. E.J.Corey, J.A.Katzenellenbogen. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1851 (1969)
48. D.M.Walba, P.D.Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3531 (1980)
49. S.B.Bowlus, J.A.Katzenellenbogen. *J. Org. Chem.*, **38**, 2733 (1973)
50. E.J.Corey, H.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 229 (1970)
51. H.P.Prisbylla, K.Takanabe, J.D.White. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 762 (1979)
52. Y.Masaki, K.Hashimoto, K.Kaji. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 5123 (1980)
53. S.Inoue, N.Iwase, O.Miyamoto, K.Sato. *Chem. Lett.*, 2035 (1986)
54. W.C.Still, A.Mitra. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1927 (1978)
55. K.Honda, S.Inoue, K.Sato. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1999 (1990)
56. U.T.Bhalerao, H.Rapoport. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5311 (1971)
57. K.Sato, O.Miyamoto, S.Inoue, T.Kobayashi, F.Furusawa. *Chem. Lett.*, 1711 (1981)
58. C.Sreekumar, K.P.Darst, W.C.Still. *J. Org. Chem.*, **45**, 4260 (1980)
59. Пат. 62-59237 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 217882b (1987)
60. Н.Я.Григорьева, Е.П.Прокофьев, А.В.Семеновский. *Докл. АН СССР*, **245**, 366 (1979)
61. Е.П.Прокофьев, Н.Я.Григорьева, А.В.Семеновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 834 (1980)
62. E.J.Corey, K.Ahiwa. *J. Org. Chem.*, **34**, 3667 (1969)
63. G.Wittig, H.D.Flommeld. *Chem. Ber.*, **97**, 3548 (1964)
64. Н.Я.Григорьева, И.М.Аврутов, О.А.Пинскер, О.Н.Юдина, А.И.Луценко, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1824 (1985)
65. N.Ya.Grigorieva, O.N.Yudina, A.M.Moiseenkov. *Synthesis*, 591 (1989)
66. Н.Я.Григорьева, О.Н.Юдина, Е.Д.Даева, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 89 (1990)
67. G.Wittig, U.Schollkopf. *Chem. Ber.*, **87**, 1318 (1954)
68. Н.Я.Григорьева, О.Н.Юдина, О.А.Пинскер, Е.Д.Даева, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 97 (1990)
69. Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер, Е.Д.Даева, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2325 (1991)
70. Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2333 (1991)
71. N.Y.Grigorieva, I.M.Avrutov, A.V.Semenovsky. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5531 (1983)
72. Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер, В.Н.Одинок, Г.А.Толстиков, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1546 (1987)
73. Н.Я.Григорьева, О.Н.Юдина, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2036 (1986)
74. R.Baudouy, P.Prince. *Tetrahedron*, **45**, 2067 (1989)
75. D.Caine, E.Crews. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5359 (1984)
76. B.S.Pitzele, J.S.Baran, D.H.Steinman. *J. Org. Chem.*, **40**, 269 (1975)
77. B.S.Pitzele, J.S.Baran, D.H.Steinman. *Tetrahedron*, **32**, 1347 (1976)
78. S.S.Shen, C.Ainsworth. *Tetrahedron Lett.*, 82 (1979)
79. J.S.Baran, B.S.Pitzele, D.D.Lannford, D.H.Steinman, L.Hansen, T.Kosobud, J.Mueller. In *The 174th National Meeting. (Abstracts of Reports)*. Chicago, 1979. P.1076
80. T.Mankowski, W.Jankowski, T.Chojnacki, P.Franke. *Biochemistry*, **15**, 2125 (1976)
81. Пат. 60-41628 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 160733q (1985)
82. R.Noyori, H.Takaya. *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990)
83. H.Takaya, T.Ohta, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, S.Inoue, I.Kasahara, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1596 (1987)
84. B.Imperiali, J.W.Zimmerman. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5342 (1988)
85. K.Tani, T.Yamagata, S.Akutagawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5208 (1984)
86. Пат. 69-42343 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 142217v (1985)
87. S.Suzuki, F.Mori, T.Takigawa, K.Ibata, J.Ninagawa, T.Nishida, M.Mizuno, J.Tanaka. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5103 (1983)

NEW APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF REGULAR FUNCTIONALISED Z-ISOPRENOIDS AND THEIR 2,3-DIHYDRO DERIVATIVES

N.Ya.Grigorieva, O.A.Pinsker

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky Pros., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328

Chemical and microbiological methods for constructing the C—C and/or Z-trisubstituted C=C bonds developed for the synthesis of polyprenols and dolichols are discussed. The problem of regio- and enantioselectivity of the reductive conversion of α -functionalised isoprenoids to their 2,3-dihydro derivatives is also considered.

Bibliography — 87 references.

Received 1st December 1993