

# Подходы к полному синтезу сесквитерпеноидов гвайянового ряда

Б.Т.Жузбаев, С.М.Адекенов, В.В.Веселовский

*Институт органического синтеза и углехимии*

*Национальной академии наук республики Казахстан*

*470061 Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1, Казахстан*

*Институт органической химии им.Н.Д.Зелинского Российской академии наук*

*117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328*

Рассмотрены подходы к синтезу гвайяновых сесквитерпеноидов. Особое внимание уделено наиболее общим методам построения их гидроазуленового углеродного скелета.

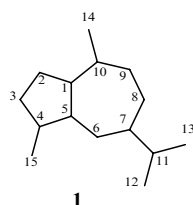
Библиография — 91 ссылка.

## Оглавление

|                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Введение                                                                                                           | 198 |
| II. Синтез гвайяновых сесквитерпеноидов на основе скелетной изомеризации моно-, би- и трициклических предшественников | 199 |
| III. Пентааннелирование производных циклогептана                                                                      | 205 |
| IV. Гептааннелирование производных циклопентана                                                                       | 208 |

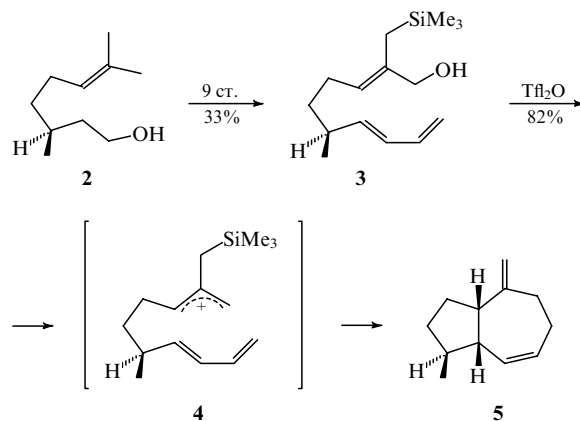
## I. Введение

Широко распространенные в природе<sup>1–4</sup> сесквитерпеноиды гвайянового ряда **1** являются интересными объектами для химиков-синтетиков. Развитие исследований в области их синтеза стимулируется также обнаружением у многих представителей этого класса соединений разносторонней биологической активности.<sup>4–6</sup>



Настоящий обзор включает данные, полученные в области синтеза гвайяновых сесквитерпеноидов (ГС) преимущественно за последние 10–15 лет, а также более ранние работы, не нашедшие достаточного освещения в обзорных статьях<sup>7–12</sup> и в монографии<sup>13</sup>. Практически все известные методы синтеза ГС можно разбить на три группы: 1) скелетная изомеризация моно-, би- и трициклических предшественников, 2) пентааннелирование производных циклогептана и 3) построение гидроазуленового скелета исходя из подходящим образом функционализированных циклопентанов. За пределами этой классификации остаются два оригинальных метода, основанных на внутримолекулярном катионидном [4 + 3]- и [3 + 2]-циклоприсоединении.

Согласно первому из них<sup>14,15</sup> гидроазулен **5** образуется из интермедиата **4**, генерируемого из аллилового спирта **3** — продукта девятистадийной (9 ст.) трансформации (*S*)-цитро-



Tf — трифторметилсульфонил

**Б.Т.Жузбаев.** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии природных соединений ИОСУ НАН республики Казахстан. Телефон (3212)51 – 2241

**С.М.Адекенов.** Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией. Телефон (3212)51 – 2241

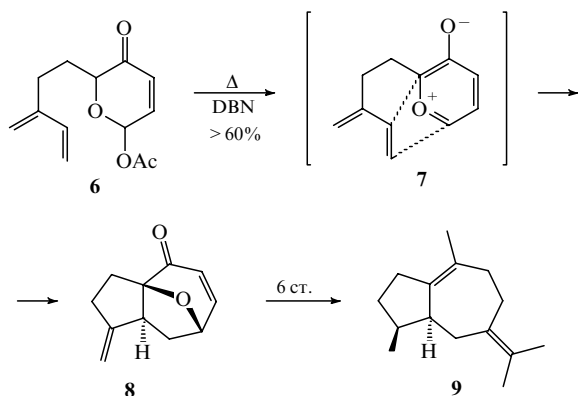
Область научных интересов авторов: выделение из природных источников и идентификация гвайянолидов, их химическая модификация и разработка методов синтеза.

**В.В.Веселовский.** Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории полинепредельных соединений ИОХ РАН. Телефон 135 – 8854. Область научных интересов: разработка методов синтеза природных соединений терпенового ряда.

Дата поступления 31 октября 1994 г.

неллола **2**. Ввиду высокой стереоселективности образования гидроазулена **5**, использование данного приема может оказаться исключительно эффективным для построения молекул *цис*-сочлененных ГС.<sup>15</sup>

Во втором методе ключевой стадией синтеза ( $\pm$ )- $\beta$ -бульнезена **9** (см.<sup>16,17</sup>) является стереоспецифическое превращение дигидропиранона **6** в *транс*-сочлененный гидроазуленон **8**, вероятно через пирилевый интермедиат **7**.



DBN — 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен

## II. Синтез гвайяновых сесквитерпеноидов на основе скелетной изомеризации моно-, би- и трициклических предшественников

Данный подход используется в настоящее время достаточно широко. Особенно эффективным он оказался в частичном синтезе гвайянолидов из гермакрановых и эвдесмановых сесквитерпеновых лактонов.

### 1. Биогенетически подобная трансформация производных циклодекана

Согласно Хендриксону,<sup>18</sup> ключевой стадией биогенеза ГС является антимарковниковская электрофильная циклизация (ЭЦ) их гермакрановых предшественников типа **10** (схема 1).

Эта гипотеза стимулировала интенсивный поиск адекватных ей моделей. Результатом такого поиска явилась разработка большого числа биогенетически подобных схем синтеза ГС.<sup>12,19</sup> Один из ранних примеров использования этого подхода базируется на инициируемой кислотой превращении бициклогермакрадиена **11** в смесь трициклических продуктов с существенным преобладанием гвайяна **12** (см.<sup>20</sup>). Другим примером антимарковниковской ЭЦ в ряду гермакранов является трансформация эпоксида **13** в смесь диола **14** и спирта **15**.<sup>21</sup>

Анализ стереохимических результатов подобных превращений позволяет сделать вывод о конформационном контроле протекающей по согласованному механизму биомиметической реакции.<sup>12</sup> Это подтверждают, например, результаты сольволитической ЭЦ галлицина **16 $\beta$**  (см.<sup>22</sup>) и его C(1)-эпимера **16 $\alpha$**  (см.<sup>23</sup>), легко протекающей в условиях тозилрования указанных вторичных спиртов (схема 2). При этом продуктом циклизации галлицина **16 $\beta$**  является *цис*-сочлененный гвайянолид **17 $\alpha$** , стереоспецифичность образования которого обусловлена, очевидно, предпочтительной конформацией **16 $\alpha$**  исходного аллилового спирта (и его тозилата) с экваториальной ориентацией уходящей группы и пространственно сближенным расположением центров C(1), C(4) и C(5). Сольволиз эпимера **16 $\alpha$** , ведущий к *транс*-**17 $\beta$** , трактуется с учетом предпочтительности конформера **16 $\beta$** .

Жесткий стереохимический контроль характерен также для термической либо катализируемой основаниями

Схема 1

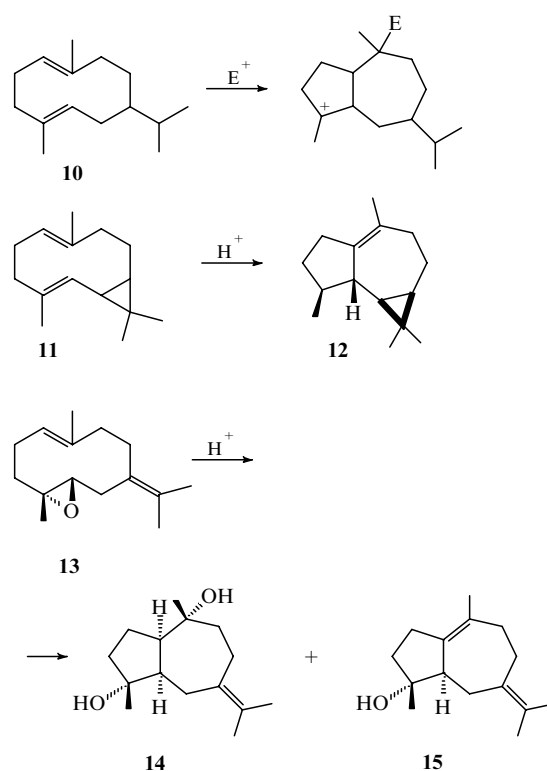
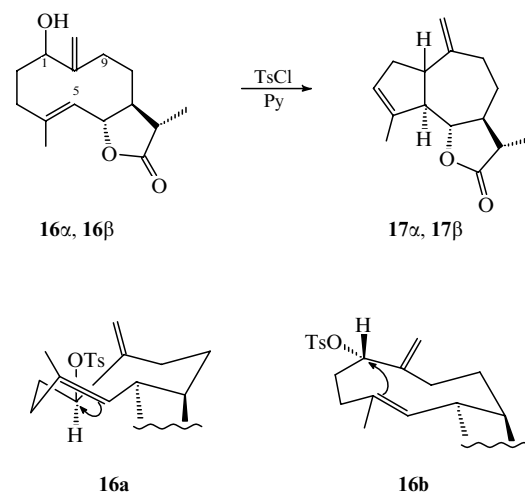


Схема 2



циклизации  $\Delta^{1,10}$ -5-кетогермакранов — вероятных биогенетических предшественников *транс*-сочлененных 5-гидрокси-гвайянов.<sup>12,24,25</sup> Так, под действием  $K_2CO_3$  в MeOH или основного  $Al_2O_3$  в среде PhH дегидрокурдион **18** гладко превращается в куркуменол **21**, очевидно, через стадию образования аллильного карбаниона **19** (схема 3).<sup>24</sup> Его региоизомер **22** получен с высоким выходом из дегидрокурдиона **18** в условиях термической реакции, протекающей по механизму енового типа через вероятное переходное состояние **20**. Аналогично термоллиз курдиона **23** приводит к курцимолу **24** также без эписмеризации соседнего с карбонильной группой центра.<sup>25</sup>

Описаны отдельные примеры стереоспецифической фотоциклизации соединений гермакранового ряда в ГС. Показано, в частности, что единственным продуктом фотолиза дигидрокостунолида **25** является *цис*-сочлененный гвайянолид **26** (см.<sup>26</sup>). Аналогично облучение гермакранолида **27** ведет к трициклическому лактону **28** (схема 4).<sup>27</sup>

Схема 3

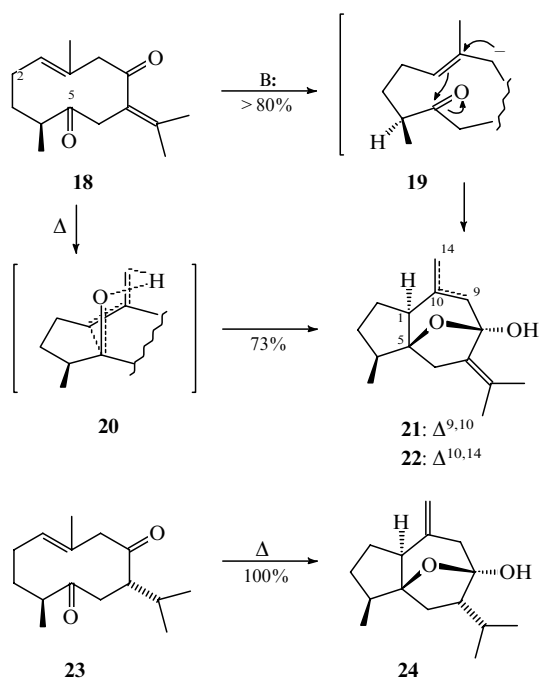
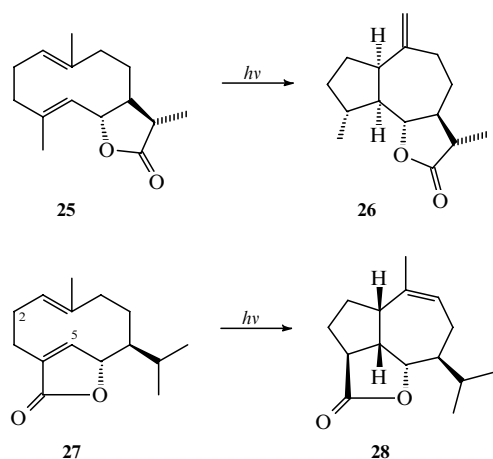
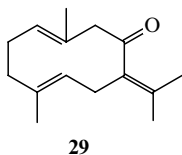


Схема 4



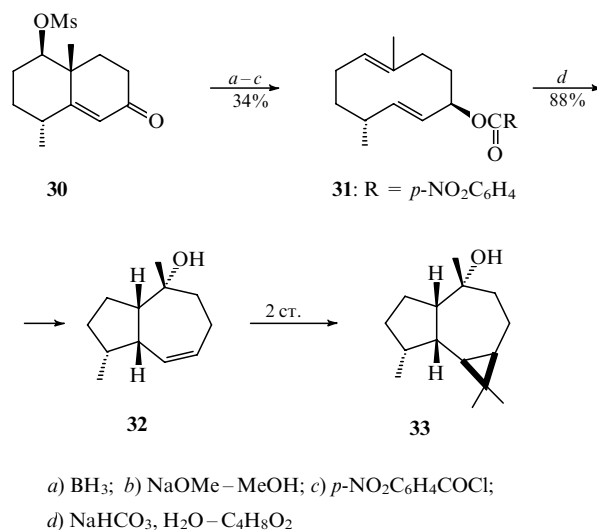
В настоящее время отсутствуют надежные методы окислительной трансформации функционализированного гермакранового скелета в гвайяновый. В предпринятой недавно с этой целью работе<sup>28</sup> показано, что при обработке гермактриенона **29**



раствором Pb(OAc)<sub>4</sub> в AcOH образуется сложная смесь веществ, содержащих преимущественно ненасыщенные *цис*-гвайяновые кетоацетаты.

Следует отметить, что рассмотренные выше синтезы ГС, базирующиеся на трансформации труднодоступных гермакранов, едва ли могут иметь препаративное значение. В этой связи определенный интерес представляет разработанный Маршалом<sup>29</sup> подход, благодаря которому родственные гермакранам циклодекадиены типа **31** становятся доступными из производных декалина **30**. Например, инициируемая силь-

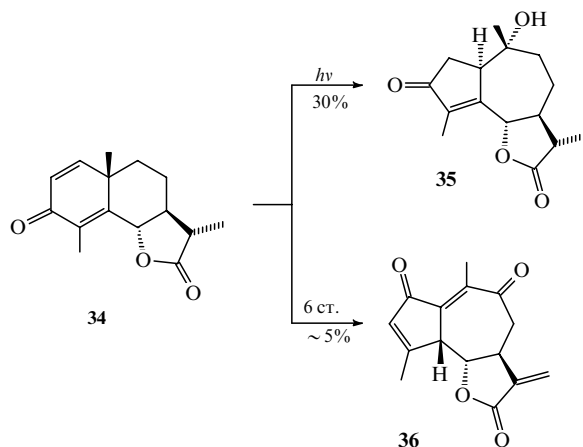
Схема 5



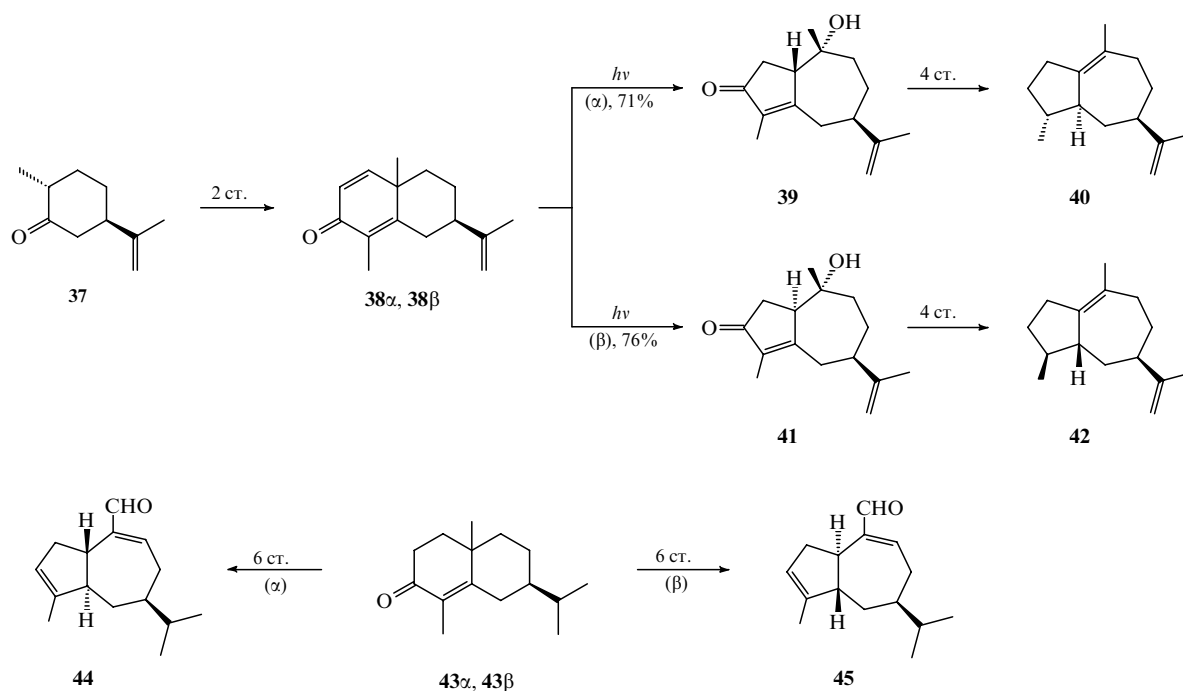
ным основанием фрагментация по Гроббу мезилата **30** легко дает триснорпроизводное гермакрана, сольволиз которого в форме нитробензоата **31** приводит стереоспецифически к гидроазуленолу **32**, превращенному впоследствии в (±)-глобулол **33** (см.<sup>30</sup>).

## 2. Скелетные перегруппировки производных бициклоалкенов

Скелетная перегруппировка бициклоалкенов как метод построения молекул ГС изучена в основном применительно к производным декалина, среди которых важное место занимают сесквитерпены эвдесманового ряда. Одним из первых примеров реализации такого подхода служит обнаруженная Бартоном фотоизомеризация α-сантонина **34** и некоторых его C(8)-производных в соответствующие гвайянолиды типа **35** (см.<sup>31, 32</sup>), использованные далее в частичном синтезе ряда природных объектов.<sup>33</sup> Стереоспецифический характер перегруппировки, отмеченный также для фотолиза родственных **34** кросс-сопряженных тетрагидронафталиенов,<sup>34–38</sup> позволяет рассматривать этот прием как надежное средство выхода к гидроазуленовым предшественникам ГС и некоторым их природным представителям. Например, таким способом исходя из α-сантонина **34** осуществлен синтез гвайянолида **36** (см.<sup>39</sup>). Имеются данные по использованию ряда производных α-сантонина **34** для получения (–)-эстифиатина.<sup>40</sup>



### Схема 6



Изложенная методология оказалась эффективной также в синтезах бульнезенов **40** и **42** (схема 6), ключевой стадией которых является фотолиз  $\alpha$ - и  $\beta$ -диенонов **38**, ведущий к эпимерным гваянам **39** и **41** соответственно.<sup>41, 42</sup> ( $\alpha$ - и  $\beta$ -Диеноны в свою очередь получаются из (+)-дигидрокарвона **37** по Робинсону.)

Дигидроаналоги гваянов **39** и **41**, синтезированные таким же способом из енонов **43**, использованы в синтезе соответствующих стереоизомерных альдегидов **44** и **45** с *транс*-сочлененным гидроазуленовым скелетом.<sup>43</sup>

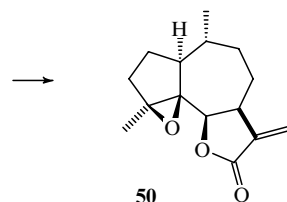
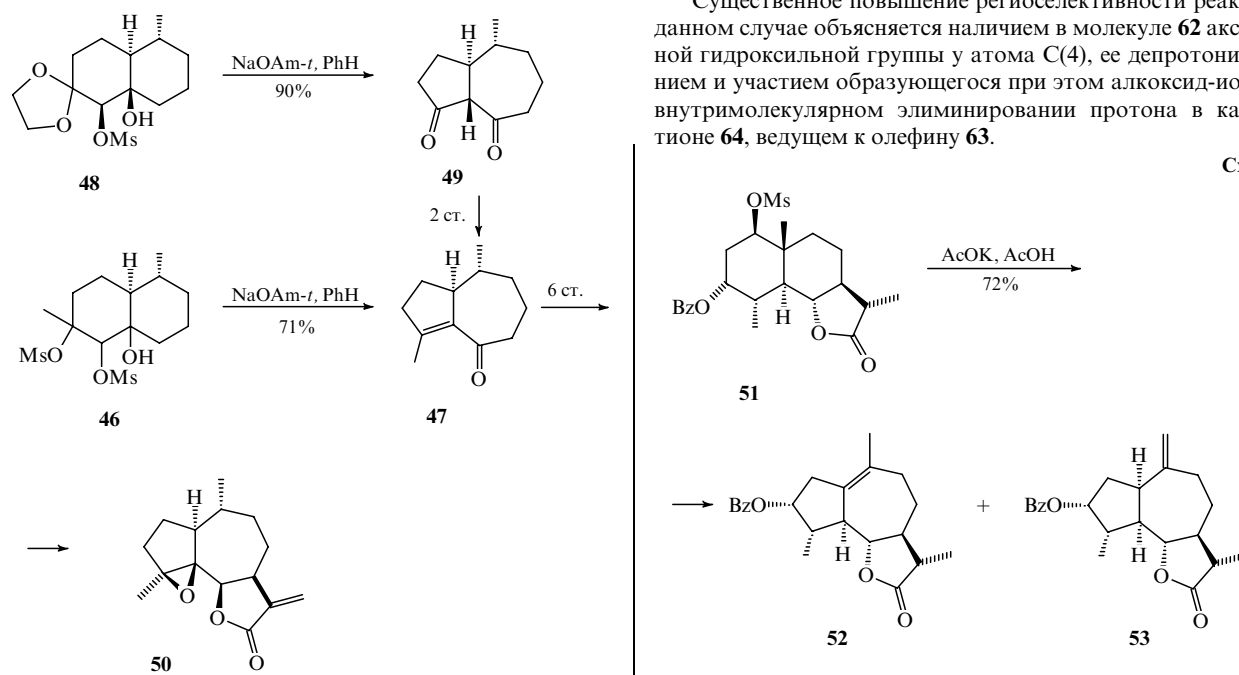
Альтернативный прием, обеспечивающий стереоспецифическое построение гидроазуленовых предшественников ГС на основе пергидронафталинов, состоит в использовании сольволитической перегруппировки подходящим образом функционализированных производных. Так, например, схема полного синтеза гваянолида **50** базируется на пере-

группировке пинаколинового типа суммы диастереомерных мезитатов **46**, приводящей к гидроазуленону **47**, причем последний может быть также получен из дикетона **49** — продукта сольволиза мезита **48** (см.<sup>44, 45</sup>).

Аналогично для построения молекул разнообразных представителей гваянолидов на основе  $\alpha$ -сантиона **34** использована скелетная изомеризация его производных **51**, **54** и **55** (см.<sup>46–50</sup>). Как оказалось, сольволиз указанных мезитолов под действием АСОН в АСОН, приводит к смесям соответствующих региоизомерных *эндо*-**52**, **56–59** и *экзо*-**53**, **60**, **61** гидроазуленов в сопоставимых пропорциях (схема 7). В этой связи особый интерес представляет наблюдение Груута и сотр.,<sup>51–53</sup> обнаруживших, что инициируемая *t*-AmONa скелетная перегруппировка тозилатов типа **62** практически количественно приводит к *экзо*-метиленовым продуктам, в частности, к ( $\pm$ )-эпинардолу **63** (схема 8).

Существенное повышение региоселективности реакции в данном случае объясняется наличием в молекуле **62** аксиальной гидроксильной группы у атома С(4), ее депротонированием и участием образующегося при этом алкоксид-иона во внутримолекулярном элиминировании протона в карбкатионе **64**, ведущем к олефину **63**.

### Схема 7



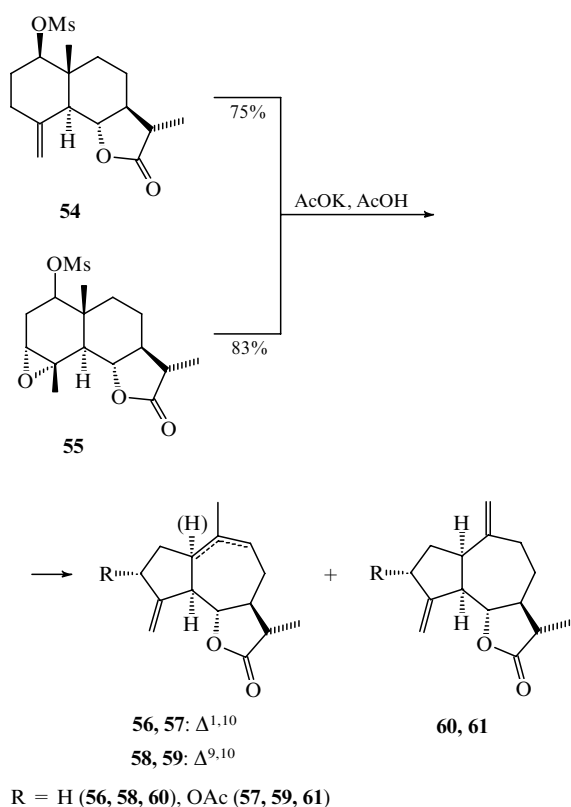
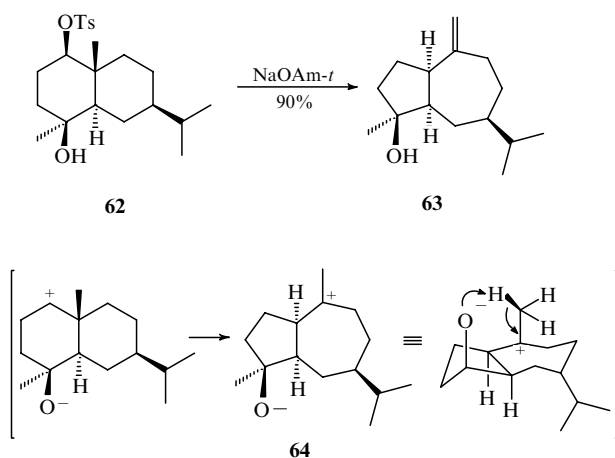
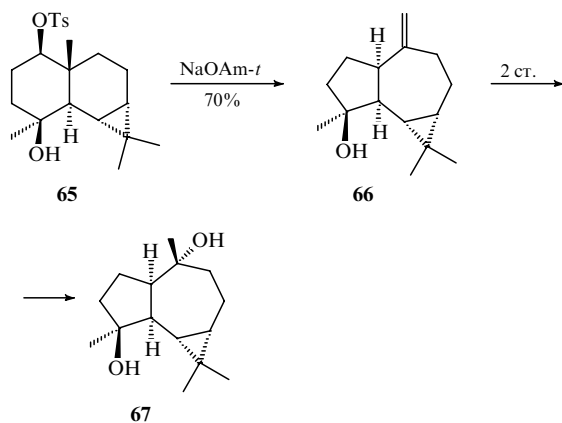


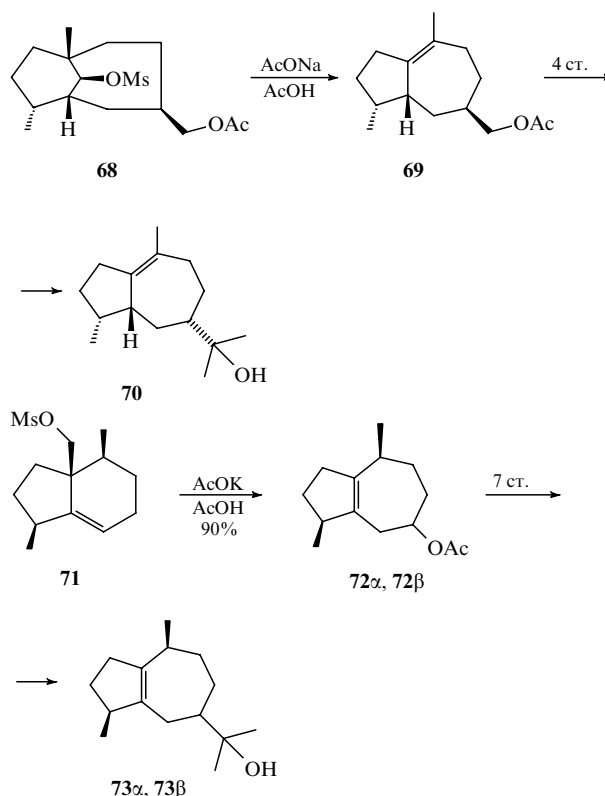
Схема 8



Аналогично изомеризация трициклического тозилата **65** (см.<sup>53</sup>) приводит исключительно к гвайяну **66** — ключевому соединению в полном синтезе природного диола **67**.



Таким образом, скелетная изомеризация декалинов достаточно широко используется в синтезе гидроазуленов. Применение для той же цели скелетной перегруппировки других бициклоалканов ограничивается пока лишь отдельными примерами (см. также<sup>8,9</sup>). Так, например, при сольволизе бициклического мезилата **68** гладко образуется гидроазуленоид **69**, на основе которого далее был получен (±)-бульнезол **70** (см.<sup>54</sup>), а в схеме полного синтеза гвайюла **73β** и его эпимера **73α** в качестве ключевой стадии использована сольволитическая изомеризация производного бицикло[4.3.0]нона **71** в смесь эпимерных ацетатов **72**.<sup>55</sup>



Другой оригинальный метод получения бульнезола **70** базируется на обнаруженной Сакаи и сотр.<sup>56</sup> способности δ-дикетон типа **74** в условиях инициируемой  $F_3B \cdot OEt_2$  этиленкетализации претерпевать перегруппировку с расширением цикла, ведущую к производным циклопентана. Данное превращение дикетона **74** включает, очевидно, образование промежуточных альдоля **75** и этиленкетеля β-гидроксикетона **76** и расщепление последнего до гидроазулена **77** под действием кислоты Льюиса (схема 9).

Необходимо также упомянуть о разработанной недавно схеме синтеза гвайянового фитоалексина леттуцинина А (**78**),<sup>57</sup> в которой используется известная способность дибромметилциклогексадиенонов типа **79** под действием  $HSnBu_3$  (в присутствии источника радикалов) превращаться в замещенные тропоны. В случае гексадиенонов **79** данная реакция приводит к смеси продуктов **80–83** (схема 10) с преобладанием **81**. Последний в три простые стадии был переведен к гвайянолид **78**.

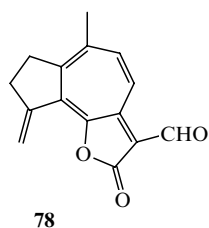


Схема 9

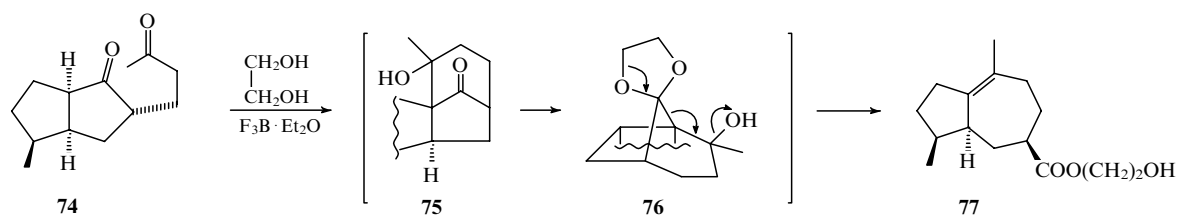
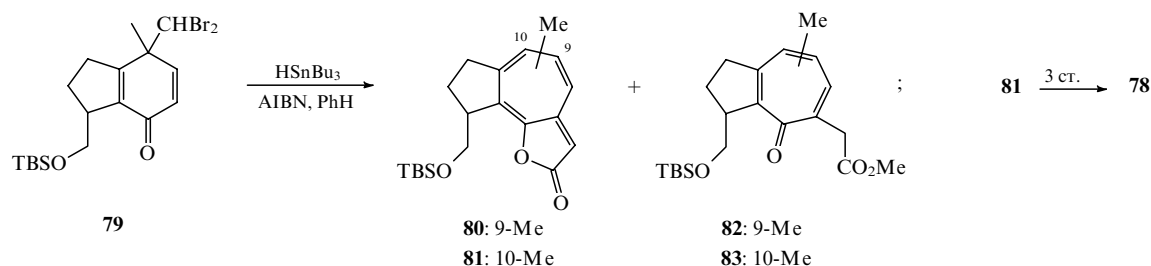


Схема 10

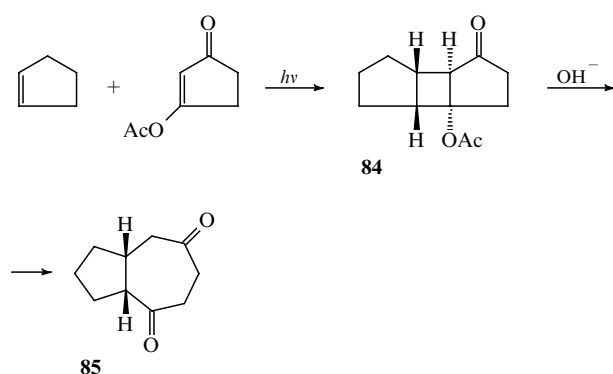


Таким образом, использование скелетной изомеризации бициклоалканов является достаточно универсальной стратегией, приложимой для синтеза разнообразных представителей ГС.

### 3. Скелетная изомеризация трициклодеканов

Скелетная изомеризация функционализированных трициклодеканов, включающая деградацию их циклобутанового фрагмента, служит эффективным методом синтеза ГС. Перспективность этого подхода впервые продемонстрировали де Майо и сотр.<sup>58</sup> на примере двухстадийного синтеза дикетона **85**, включающего расщепление ретроальдольного типа фотоаддукта циклопентена и енолацетата циклопентадиона.

Очевидным достоинством данного подхода является доступность соединений типа **84**, синтезированных реакцией [2 + 2]-циклоприсоединения простых исходных веществ.



Так, в полном синтезе (±)-5-эпиксана **91** (см.<sup>59</sup>), для построения углеродного скелета ключевого трициклодекана **89** использовалась фотохимическая реакция [2 + 2]-циклоприсоединения замещенных циклопентенов **86** и **87**, ведущая преимущественно к циклоаддукту **88**. Далее енон **88** в три стадии, включая метилирование по Михаэлю, оказавшееся в данном случае стереоспецифичным, был переведен в диол **89**, который в условиях сольволиза гладко расщепляется в гидрозуленон **90** — предшественник (±)-5-эпиксана **91** (схема 11).

Аналогичным образом, исходя из производных циклопентена **92** и **93**, получены трициклические диол **94** и триол **95**,

окислительная деградация которых, сопровождаемая в случае триола **95** дегидратацией третичного спирта, гладко дает дикетон **96** (схема 12), использованный затем в синтезе (±)-эстафиадина **97** и (±)-компрессонолида **98** (см.<sup>60–62</sup>).

Схема 11

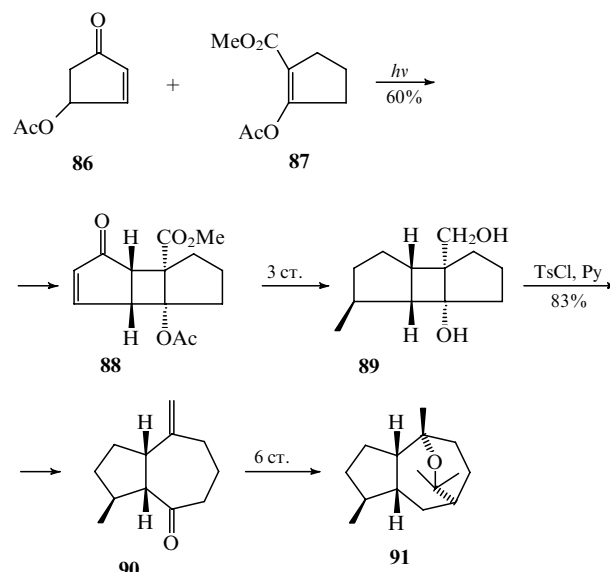
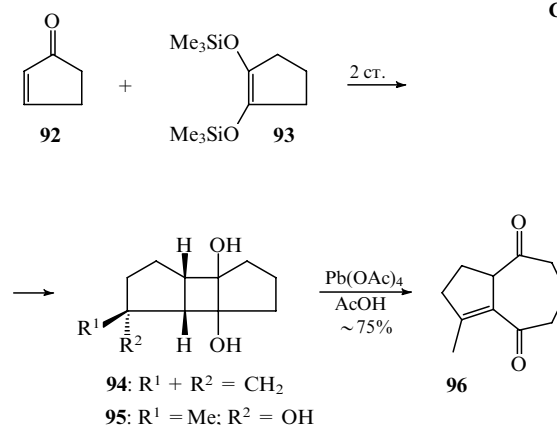
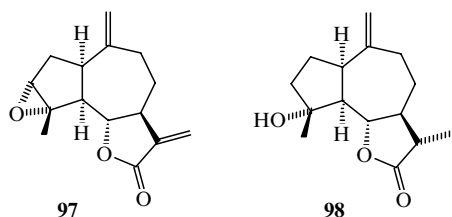
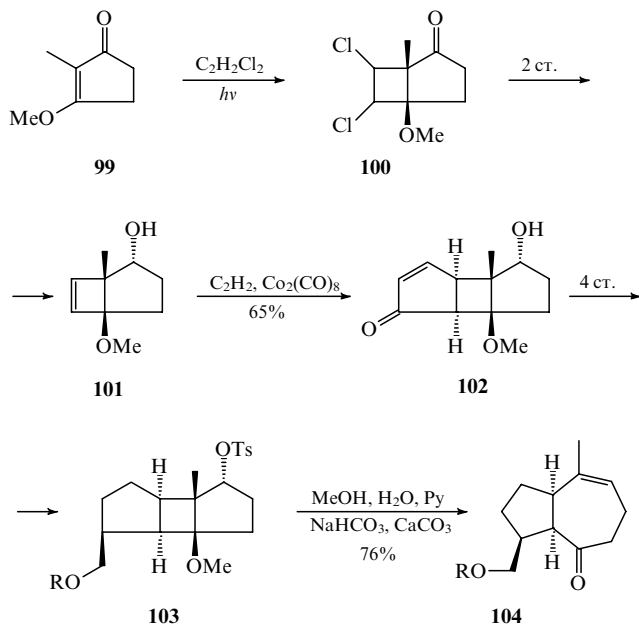


Схема 12



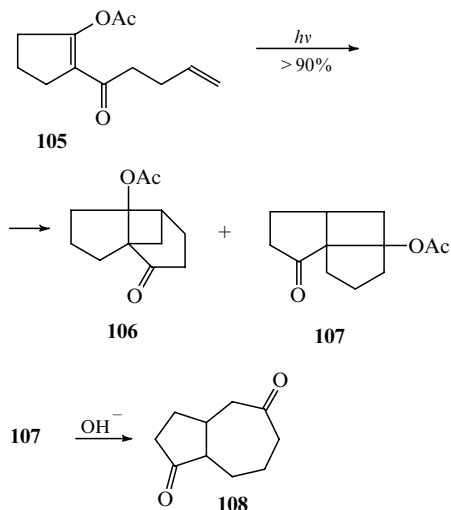


Альтернативный метод построения трициклодеканового соединения типа **84** успешно применен в синтезе предшественника ГС — гидроазуленона **104**.<sup>63</sup>



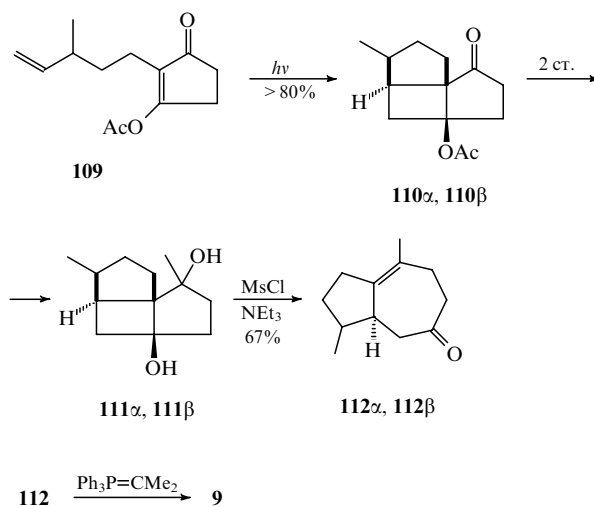
Так, ключевой стадией синтеза гидроазуленона **104** является получение трициклического енона **102** в условиях реакции Посона – Кханда ацетилена с бициклопентеном **101**, который в свою очередь образуется из фотоаддукта **100** метоксициклопентенона **99** и *транс*-1,2-дихлорэтилена.

Еще одной разновидностью данного подхода является использование для построения трициклических предшественников гидроазуленонидов реакций внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения. Впервые это было продемонстрировано Паттенденом и сотр.<sup>64</sup> на примере фотолиза енолацетата **105**.

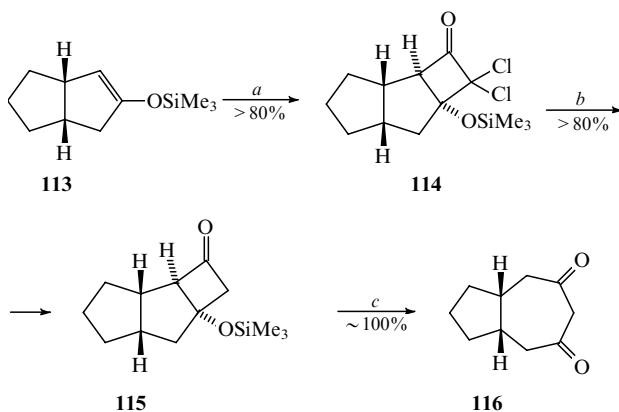


Эффективность этой схемы в синтезе гидроазуленона **108** оказалась, однако, невысокой в связи с низкой региоселективностью фотоциклизации енолацетата **105**, ведущей к смеси изомерных трициклоалканов **106** и **107** в соотношении, приблизительно равном 3:2, из которой лишь минорный компонент **107** при ретроальдольном расщеплении дает целевой дикетон **108**.

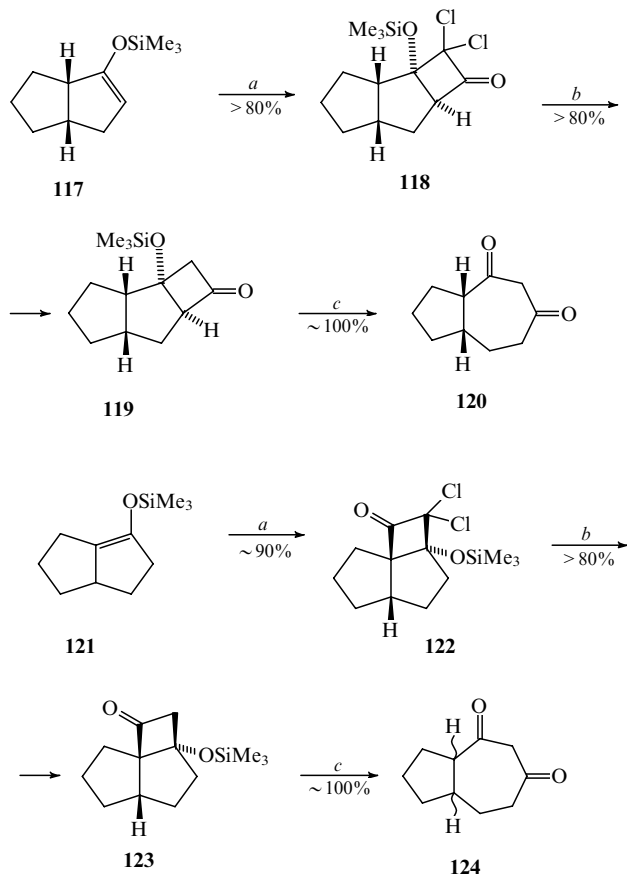
Фотохимическая реакция [2+2]-циклоприсоединения енолацетата **109** протекает региоспецифично и приводит к сумме эимерных трициклодеканов **110** с выходом более 80%.<sup>65</sup> Последние далее переводятся в диолы **111**, которые в условиях сольволиза гладко превращаются в смесь эимерных гидроазуленонов **112** в соотношении, приблизительно равном 3:1. Олефинированием кетонов **112** получены эимерные (±)-β-бульнезены **9**.



Интересным развитием данной методологии является недавнее исследование корейских химиков,<sup>66</sup> синтезировавших серию гидроазуленонов **116**, **120** и **124** на основе легкодоступных винилсилиловых эфиров **113**, **117** и **121**. Термическая реакция [2+2]-циклоприсоединения последних с генерируемым *in situ* дихлоркетеном регио- и стереоспецифически приводит к трициклическим дихлоридам **114**, **118** и **122**. Восстановление этих дихлоридов *n*-Bu<sub>3</sub>SnH в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) приводит к трициклодеканам **115**, **119** и **123**, которые в условиях мягкого десилилирования под действием F<sup>-</sup> практически количественно расщепляются, давая дикетоны **116**, **120** и **124** соответственно.



a) Cl<sub>2</sub>CCOCl, Zn; b) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN; c) *n*-Bu<sub>4</sub>NF



Таким образом, привлекательной особенностью данного подхода является возможность его реализации на основе доступных исходных веществ, причем выбор ключевой трициклической структуры обеспечивает необходимую функционализацию образующегося при ее изомеризации гидроазуленового предшественника ГС.

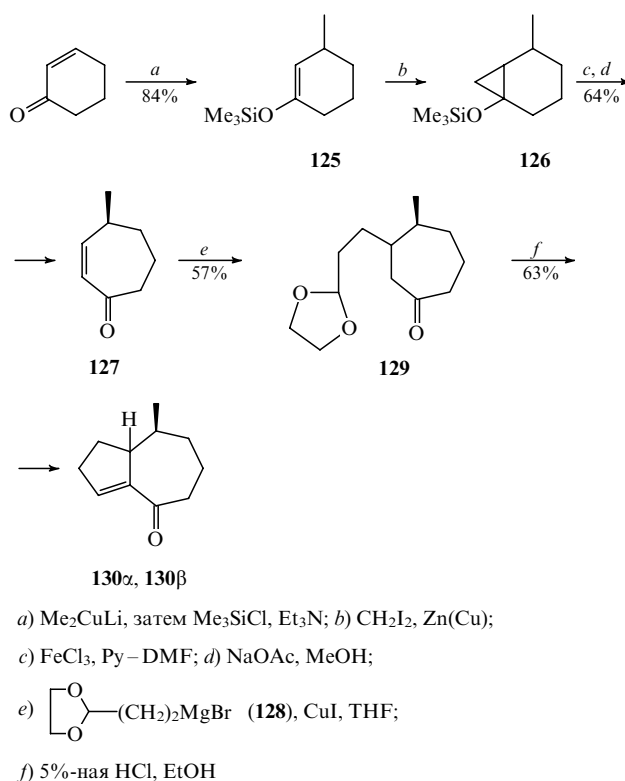
### III. Пентааннелирование производных циклогептана

Стратегия синтеза ГС, базирующаяся на построении их гидроазуленового скелета пентааннелированием производных циклогептана, впервые была реализована лишь в 1982 г.<sup>67</sup> Ее последующее развитие было обусловлено разработкой эффективных методов синтеза подходящим образом функционализированных циклогептановых предшественников.

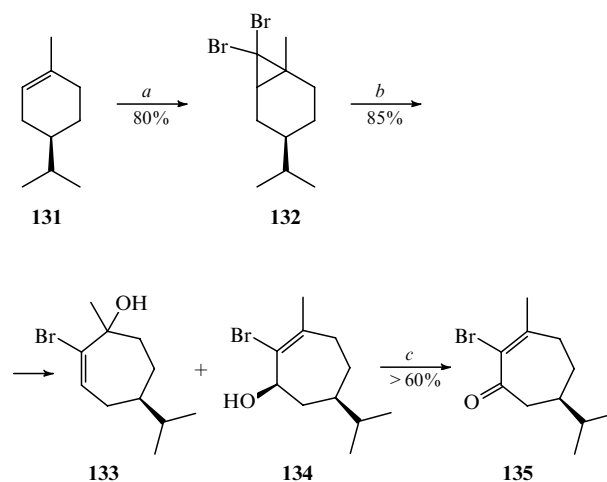
Так, Хичкок и сотр.<sup>67</sup> для получения циклогептенона **127** использовали циклогексенон, который через стадию винилсилилового эфира **125** переводили в бициклическое соединение **126**. Последнее в результате скелетной изомеризации превращается в циклогептенон **127** (схема 13). Катализируемое CuI сочетание по Михаэлю енона **127** и реактива Гриньяра **128** протекает стереоселективно и приводит к смеси изомерных этиленкеталей **129** (*транс*:*цис*  $\approx$  4:1). Последние в условиях мягкого гидролиза и в результате протекающей при этом внутримолекулярной кротоновой конденсации гладко превращаются в эпимерные гидроазулены **130** в том же соотношении.

Особый интерес данная методология может приобрести в связи с недавними исследованиями Броксона и сотр.,<sup>68</sup> использовавших промышленно доступный (+)-ментен **131** для приготовления бициклогептана **132**. Образующиеся при катализируемой ионами  $\text{Ag}^+$  скелетной перегруппировке

Схема 13



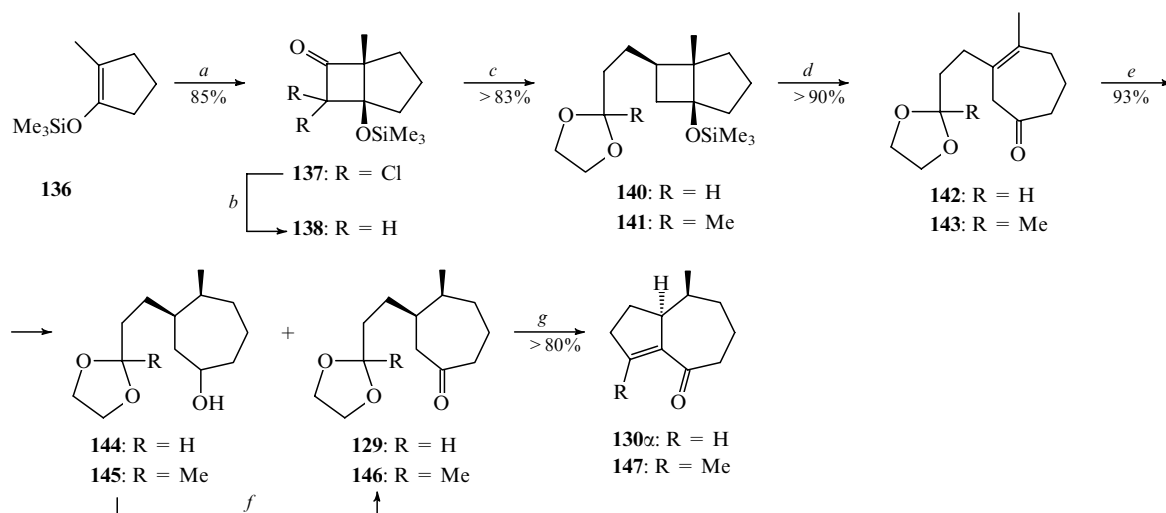
последнего региоизомерные спирты **133** и **134** при окислении гладко дают хиральный циклогептенон **135** в качестве единственного продукта.



В опубликованной недавно работе<sup>69</sup> родственные этиленкеталы **129** циклогептеноны **142** и **143** были получены изомеризацией в условиях сольволиза производных бицикло[3.2.0]гептана **140** и **141** соответственно (схема 14). Последние оказались доступными на основе термической реакции [2+2]-циклоприсоединения дихлоркетена к винилсилилому эфиру **136**.<sup>70</sup> Дегалогенирование образующегося при этом бициклогептанона **137** под действием  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  в присутствии AIBN и сочетание полученного кетона **138** с соответствующими магнийорганическими реагентами **128** и **139** приводят к соединениям **140**, **141**. Гидрирование олефинов **142** и **143** над родиевым катализатором, сопровождаю-



Схема 14



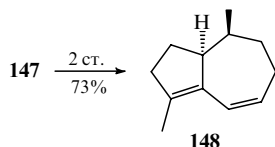
a)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , Zn; b)  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN;

c)  $\left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right] (\text{CH}_2)_2 \text{MgBr}$  (128: R = H, 139: R = Me), THF

d)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{EtOAc}$ ; f)  $(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

g) 5%-ная  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$

щесся частичным восстановлением кетонов **129** и **146** в спирты **144** и **145**, а затем циклизация последних привела в итоге к описанному выше гидроазуленону **130α** и азуленону **147** — ключевому соединению в синтезе (±)-клавукина **A** (**148**).

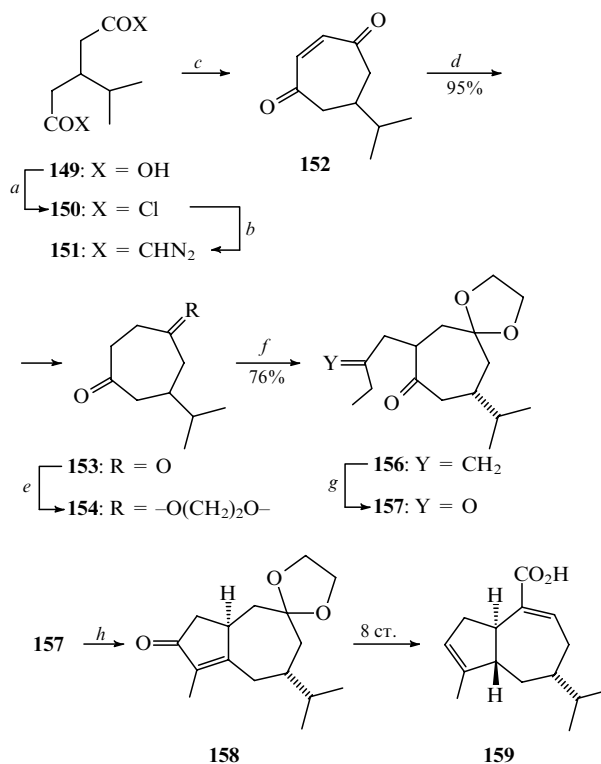


Мори и сотр.<sup>71</sup> разработали оригинальную схему полного синтеза гвайяна **159**. Циклогептеновый предшественник **149** — соединение **152** — получали с выходом 14%, исходя из алкилглутаровой кислоты **149** через промежуточный бисдизазодикетон **151**, циклизующийся в присутствии ацетилацетоната меди в ендийон **152** (схема 15). Продукт гидрирования **152** — циклогептандион **153** — далее был переведен в монокеталь **154**, регио- и стереоселективное алкилирование которого бромидом **155** и последующий озонлиз образующегося олефина **156** привели в итоге к дикетону **157**. Последний под действием основания гладко циклизуется в гидроазуленон **158**, восьмистадийной трансформацией которого получен целевой продукт (±)-**159**.

Структурно родственный дикетону **157** γ-дикетон **167**, использованный недавно<sup>72</sup> в полном синтезе (±)-гнидидиона **168**, синтезировали на основе ангидрида метилглутаровой кислоты **160** (схема 16). Сочетанием **160** с дилитиевым производным **161** получен кетодиэфир **162**. Последний далее превращался в гидразон **163**, гладко претерпевающий внутримолекулярную конденсацию по Дикману с образованием бициклического соединения **164**. Алкилирование полученного из соединения **164** кетона **165** бромидом **166** потребовало применения двукратного избытка депротонирующего реагента и дало в качестве единственного продукта желаемый дикетон **167**, существующий в енольной форме.

Еще одно направление в рамках рассматриваемого подхода, развитие которого представляется особенно привлекательным, состоит в использовании промышленно

Схема 15



a)  $\text{PCl}_5$ ; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2 - \text{Et}_2\text{O}$ ; c)  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ,  $\text{PhH}$ ; d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ ;

e)  $\text{TsOH}$ ,  $\left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{Et} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{Me} \end{array} \right]$ ,  $\text{PhH}$ ;

f)  $\text{LiN}(\text{Pr}-i)_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{EtCCH}_2\text{Br}$  (**155**),  $\text{CH}_2$

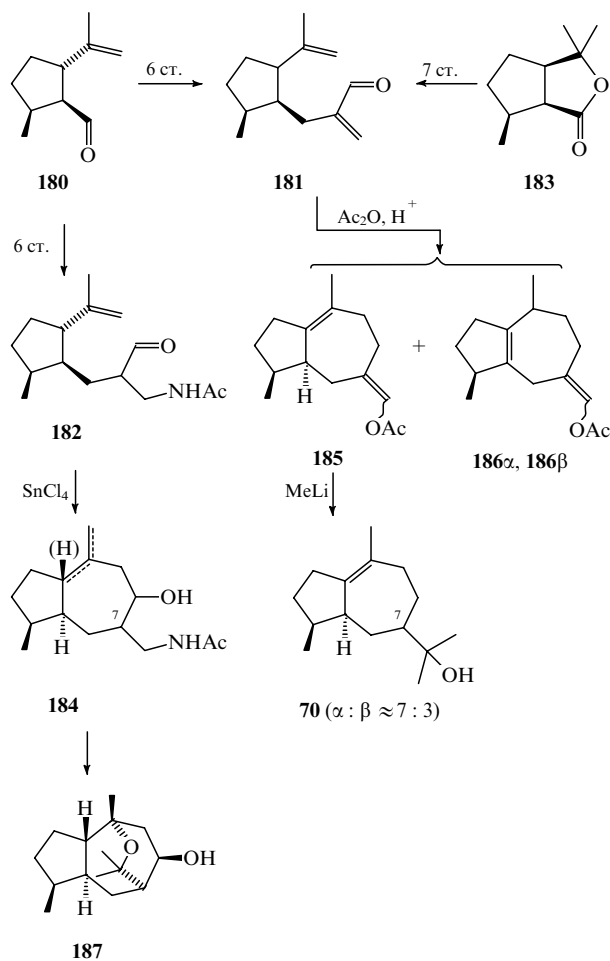
g)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ ; h)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O} - \text{EtOH}$



#### IV. Гептааннелирование производных цикlopentана

Данный подход, в противоположность описанному в предыдущем разделе, состоит в построении гидроазуленового скелета ГС замыканием в семичленный цикл боковых цепей подходящим образом функционализированных цикlopentanовых предшественников. Например, Андерсен и сотр., впервые реализовавшие эту стратегию в полном синтезе некоторых природных гвайянов,<sup>77–79</sup> использовали в качестве цикlopentanовых предшественников ненасыщенные альдегиды **182** и *транс*- и *цис*-**181**. Альдегиды **182** и *транс*-**181** были синтезированы на основе продукта **180** фотоциклизации цитраля, а *цис*-**181** получен исходя из лактона **183**. Основные результаты данных исследований, анализ которых содержится в обзоре<sup>9</sup>, иллюстрирует схема 18.

Схема 18

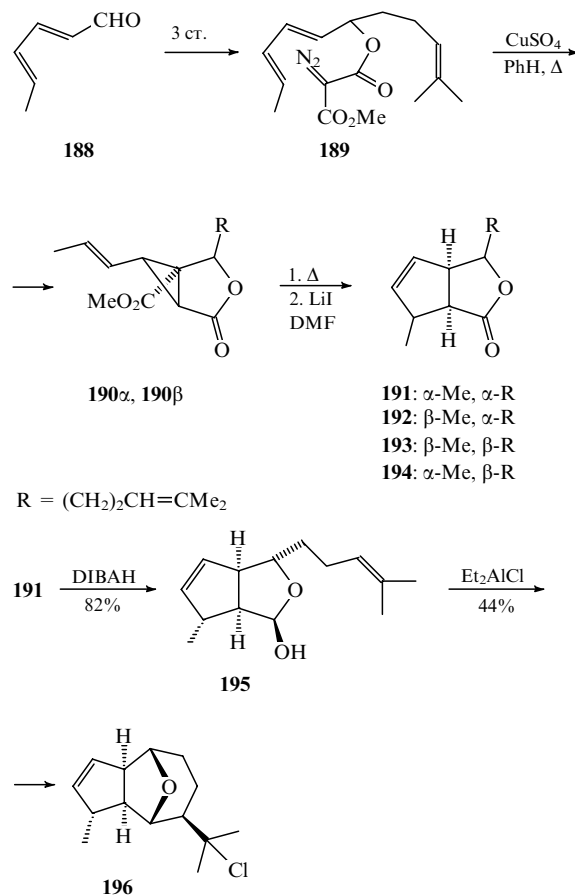


В частности, региоселективность ЭЦ ненасыщенного альдегида *транс*-**181** оказалось невысокой, что существенно снизило общую эффективность синтеза (±)-бульнезолов **70**. Последние получены в результате дальнейшей трансформации преобладающего в смеси **185**:**186α** (~2:1) гидроазуленового предшественника **185** (см.<sup>77</sup>). Аналогичным образом циклизуется ненасыщенный альдегид *цис*-**181**, давая сумму региоизомеров **185** и **186β** (~3:1).<sup>78</sup> Внутримолекулярный вариант реакции Принса в случае альдегида **182** также приводит к смеси регио- и стереоизомерных гидроазуленов **184**. Используемые далее в синтезе (±)-кессанола **187** экзo-метиленовые 7α-эпимеры выделялись хроматографически, и их общий выход составлял ~40%.<sup>79</sup>

С целью дальнейшего развития данной методологии Худлицкий и сотр.<sup>80</sup> изучили возможность выхода к гвайяновым структурам на основе бициклического полуацетала

**195**, полученного из соответствующим образом замещенного диазокетона **189** (схема 19). Приготовленный из сорбинового альдегида **188** диазокетон **189** в присутствии ионов Cu<sup>2+</sup> гладко циклизуется с образованием эпимерных циклопропанолидов **190** (α:β≈2:1), легко разделяемых хроматографически. Каждый из них далее подвергался термолитизу и декарбометоксилированию, в результате чего были получены смеси стереоизомерных цикlopentanолоидов **191**:**192**≈2:1 и **193**:**194**≈3:1. Возможность использования

Схема 19



лактонов этого типа в качестве предшественников ГС продемонстрирована на примере выделенного хроматографически в индивидуальном состоянии лактона **191**, который восстанавливался диизобутилалюминийгидридом (DIBALH) в полуацеталь **195**, стереоспецифически циклизующийся под действием Et<sub>2</sub>AlCl в гидроазуленовид **195**.

Аналогично внутримолекулярная реакция Принса ненасыщенного альдегида **198**, полученного из хирального цикlopentanолоида **197** (см.<sup>81</sup>), была использована недавно<sup>82</sup> в энантиоселективном синтезе гидроазуленоида **199**, гомохирального гроссгемину **170** (схема 20). Образование энантиомерно чистого гидроазуленоида **199** в качестве единственного продукта циклизации смеси диастереомеров **198** объясняется их первоначальным расщеплением под действием EtAlCl<sub>2</sub> и стабилизацией возникающего в результате такого расщепления катиона **200** в виде оксониевого иона **201**. Электрофильная атака последнего по кратной связи боковой цепи той же молекулы и взаимодействие образующегося карбокатиона **202** с избытком EtAlCl<sub>2</sub> приводит в итоге к хлориду **199** с выходом ~65%.

Два варианта гептааннелирования замещенных цикlopentanов были реализованы с использованием в качестве моноциклического предшественника ГС доступного из метилгептенона *транс*-кетозефира **203** (см.<sup>83</sup>). Так, цикlopentanон **203** первоначально был превращен в этиленкеталь,

Схема 20

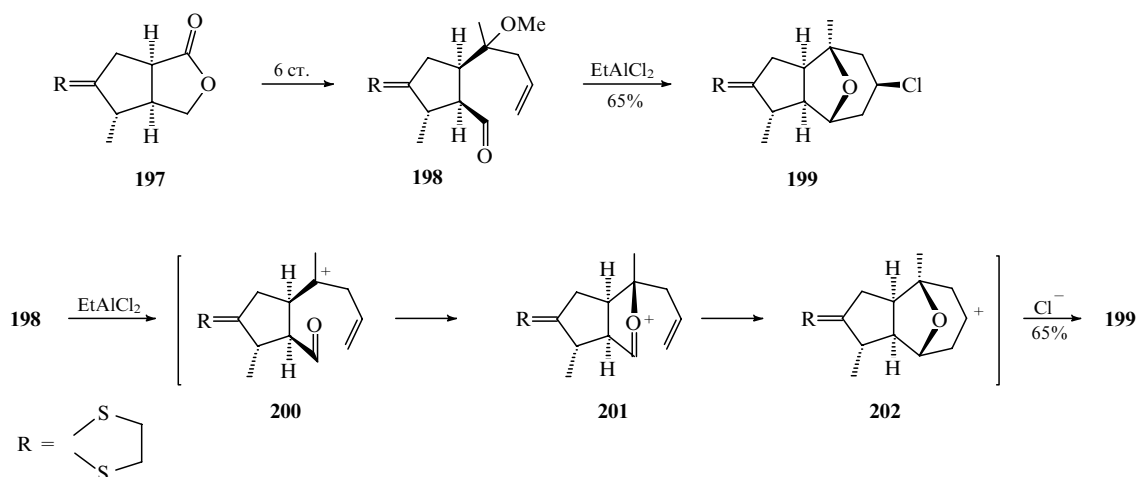
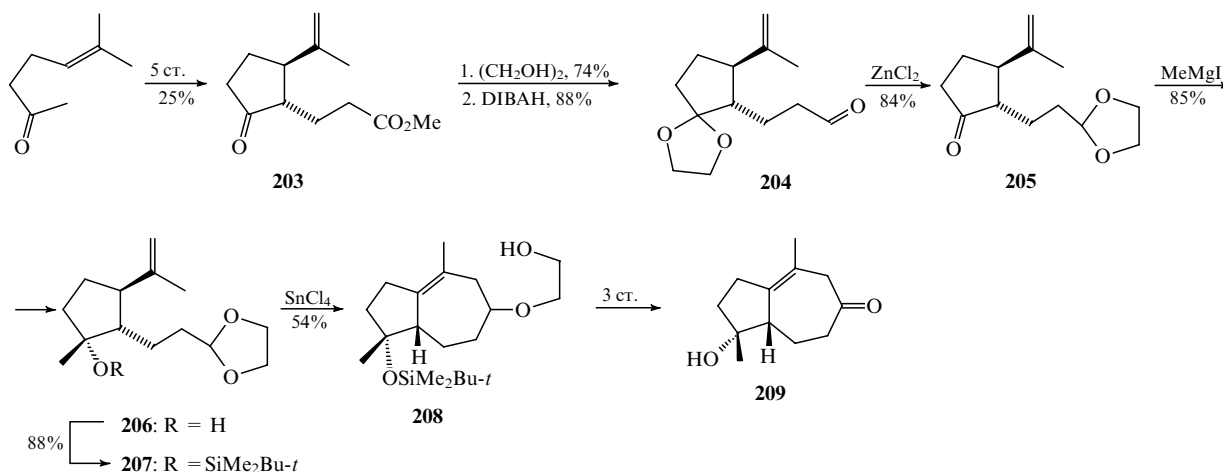


Схема 21



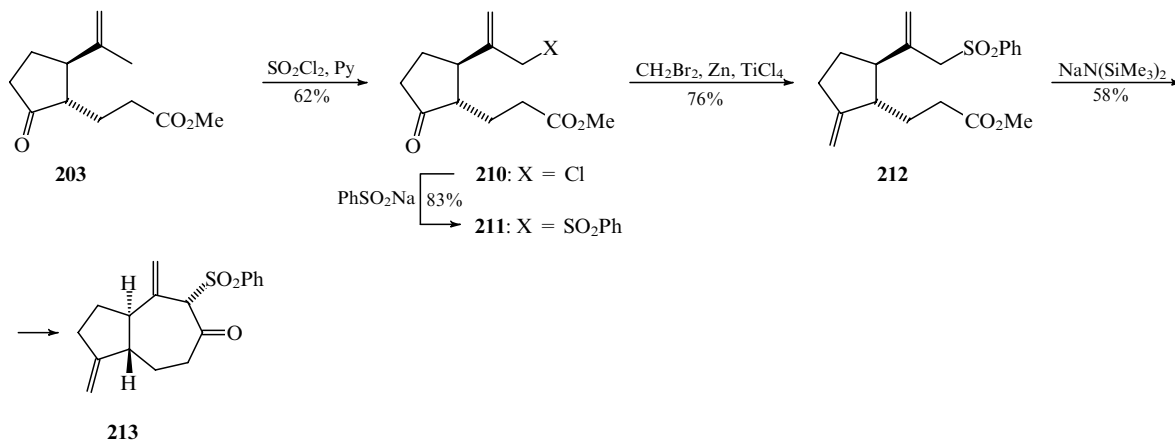
восстановление которого с помощью DIBALH гладко дает альдегид **204** (схема 21).<sup>84</sup>

Попытка циклизации последнего в условиях катализируемой кислотами Льюиса реакции Принса неожиданно привела к продукту внутримолекулярной перекетализации — кетону **205**, который далее в две стадии, включая оказавшуюся высоко стереоселективной реакцией с MeMgI, был переведен в силиловый эфир **207**. Обработка последнего SnCl<sub>4</sub> приво-

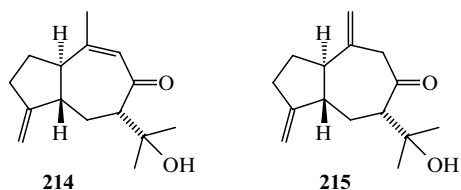
дит к бициклическому продукту **208**, превращение которого в гидроазуленон **209** осуществляется в три стадии.

Более короткий путь построения гвайяновых структур на основе кетозифра **203** оказался возможным<sup>85,86</sup> благодаря использованию внутримолекулярной циклизации по Дикману сульфокрбксилата **212** (схема 22). Последний получали из кетозифра **203** в три стадии через хлорид **210** и сульфон **211**. Обработка сульфокрбксилата **212** *N,N'*-

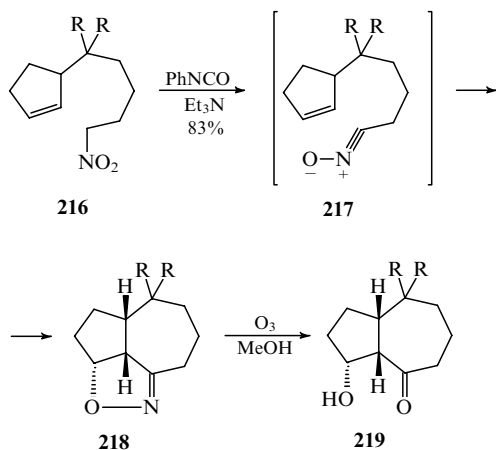
Схема 22



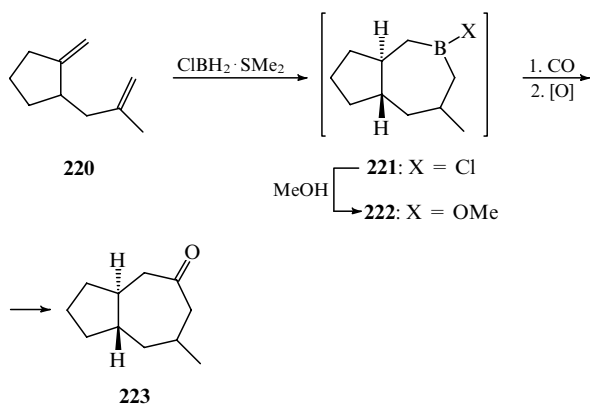
бистриметилсилиламидом натрия в бензоле стереоспецифически приводит к гидроазуленону **213**, использованному далее в синтезе обладающих гваяновым скелетом кетоспиртов **214** и **215**.



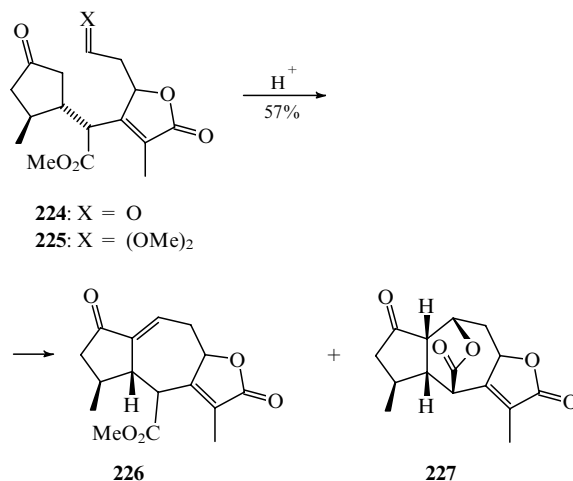
Из других известных методов гептааннелирования замещенных циклопентанов определенный интерес для построения гидроазуленовых предшественников ГС может представлять оригинальный прием, использованный в синтезе гидроазуленона **219** и заключающийся во внутримолекулярной реакции [3 + 2]-циклоприсоединения нитрилоксида **217**, генерируемого *in situ* из нитроолефина **216**.<sup>87</sup>



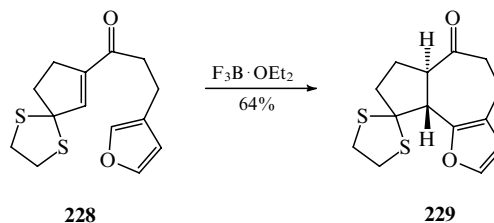
Еще один вариант нетрадиционного достижения той же цели продемонстрировали недавно Стевенсон и сотр.<sup>88</sup> При гидроборировании диена **220** ClBH<sub>2</sub>·SMe<sub>2</sub> гладко образуется борациклан **221**, перевод которого в гидроазуленон **223** осуществлен стандартным карбонилированием.



На внутримолекулярной конденсации кетоальдегида **224** кротонового типа базируется разработанная Винтерфелдтом и сотр.<sup>89</sup> схема полного синтеза гваянолидов, в которой стадия расщепления ацетала **225** в альдегид **224** CF<sub>3</sub>COOH сопровождается образованием диастереомерных енонов **226** и незначительного количества продукта перегидрирования **227**.

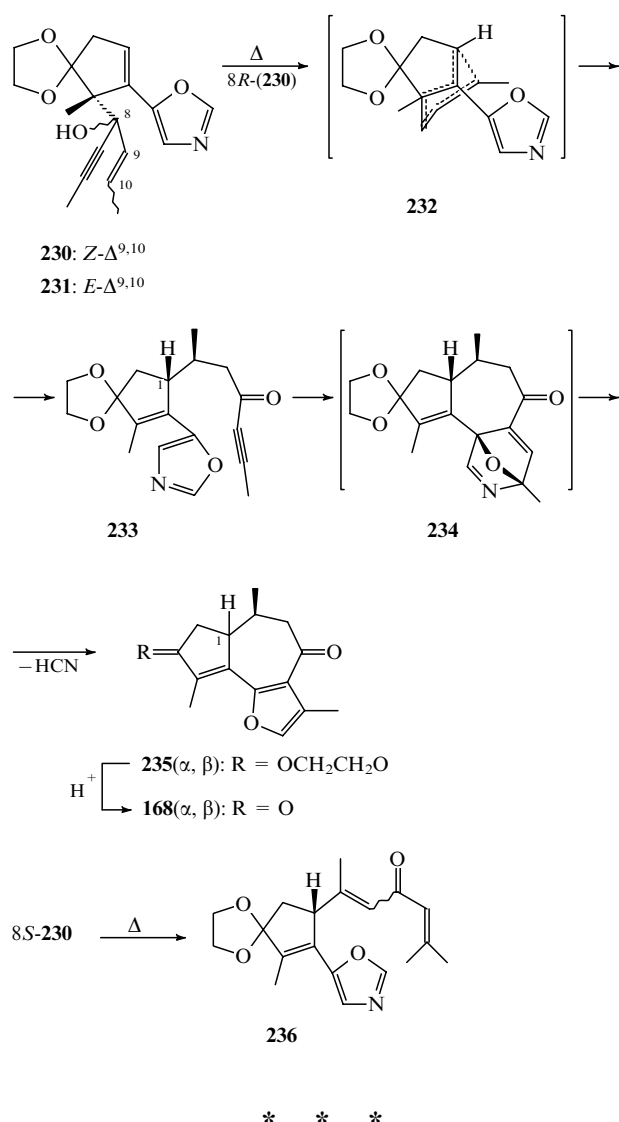


Следует отметить, что гептааннелирование замещенных циклопентанов, несущих в боковой цепи уже сформированное лактонное кольцо или его синтетический эквивалент, рассматривается в настоящее время<sup>89–91</sup> как перспективный подход к построению трициклического скелета гваянолидов и родственных им фуранотерпеноидов. Один из вариантов реализации данной стратегии состоит, например, в терминированной фурановым заместителем ЭЦ производного циклопентана **228**, дающей в качестве единственного продукта фураногидроазуленон **229**.<sup>90</sup>



В этой связи заслуживает внимания опубликованная недавно работа<sup>91</sup>, посвященная полному синтезу (±)-гнидидона **168**, ключевой стадией которого является внутримолекулярная реакция [4 + 2]-циклоприсоединения оксазола **233** — продукта перегруппировки окси-Коупа третичного спирта **230** (схема 23). Оказалось, что реализации креслообразного переходного состояния **232**, ведущего к секогидроазуленоиду **233**, благоприятствует R-конфигурация центра C(8) карбинола **230**. В случае термолитиза S-карбинола **230** наблюдается преимущественное образование диенона **236**, возникающего за счет вовлечения в перегруппировку ацетиленового фрагмента молекулы **230**. В более жестких условиях превращение карбинола **230** не ограничивается образованием оксазола **233**, который в результате термической реакции [4 + 2]-циклоприсоединения превращается в нестабильный циклоаддукт **234**, расщепляющийся далее в целевой фуранотерпеноид в виде его этиленкетала **235β**. Следует отметить, что относительная конфигурация заместителей при атоме C(1) кетала **235** контролируется Z-геометрией бутенильного остатка исходного спирта **230**. Как оказалось, при использовании карбинола **231** с транс-связью данная последовательность превращений позволяет получить C(1)-эпимер гнидидона **168β** — гидроазуленон **168α**.

Схема 23



В заключение следует отметить, что поиск путей целенаправленного синтеза сесквиизопrenoидов гваяногового ряда вносит существенный вклад в развитие фундаментальных и методологических аспектов современной органической химии. Кроме того, дальнейшие исследования в этой области представляются актуальными, поскольку позволяют выявить надежные источники получения этих труднодоступных из природного сырья терпеноидов, а также их аналогов, включая соединения, которые имеют определенный интерес для медицины и сельского хозяйства.

### Литература

- П. де Майо. *Терпеноиды*. (Под ред. В.Ф.Кучерова). Изд-во иностр. лит., Москва, 1963
- К.С.Рыбалко. *Природные сесквитерпеновые лактоны*. Медицина, Москва, 1978
- N.H.Fischer, E.T.Olivier, H.D.Fischer. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **38**, 47 (1979)
- А.Д.Кагарлицкий, С.М.Адекенов, А.Н.Куприянов. *Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана*. Наука, Алма-Ата, 1987.
- E.Rodrigues, G.H.N.Towers, J.C.Mitchel. *Phytochemistry*, **15**, 1573 (1976)
- A.K.Picman. *Biochem. Syst. Ecol.*, **14**, 225 (1986)
- J.A.Marshall. *Synthesis*, 517 (1972)
- C.H.Heathcock. In *Total Synthesis of Natural Products*. V.2. (Ed. I.Apsimon). Wiley, New York, 1973. P.395
- C.H.Heathcock, S.L.Graham, M.C.Pirrung, F.Plavac, C.T.White. In *Total Synthesis of Natural Products*. V.5. (Ed. I.Apsimon). Wiley, New York, 1983. P.333
- M.Vandewalle, P.DeClercq. *Tetrahedron*, **41**, 1767 (1985)
- J.H.Rigby. In *Studies in Natural Products Chemistry*. V.1. (*Stereo-selective Synthesis, Part A*). (Ed. A.Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1988. P.547
- A.G.Gonzalez, A.Galindo, H.Mansilla. *Heterocycles*, **28**, 529 (1989)
- С.М.Адекенов, А.Д.Кагарлицкий. *Химия сесквитерпеновых лактонов*. Гылым, Алма-Ата, 1990
- R.J.Giguere, S.M.Duncan, J.M.Bean, L.Purvis. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6071 (1988)
- R.J.Giguere, S.M.Tassely, M.I.Rose, V.V.Krishnamurthy. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4577 (1990)
- P.G.Sammes, L.J.Street. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 666 (1983)
- S.M.Bromidge, P.G.Sammes, L.J.Street. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1725 (1985)
- J.B.Hendrickson. *Tetrahedron*, **7**, 82 (1959)
- W.Parker, J.S.Roberts, R.Ramage. *Quart. Rev.*, **21**, 331 (1967)
- K.Nishimura, N.Shinoda, Y.Hirose. *Tetrahedron Lett.*, 3097 (1969)
- E.D.Brown, J.K.Sutherland, T.W.Sam. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2332 (1975)
- A.G.Gonzalez, A.Galindo, H.Mansilla. *Tetrahedron*, **36**, 2015 (1980)
- A.G.Gonzalez, A.Galindo, H.Mansilla, J.A.Palenzuela. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 969 (1983)
- Y.Shiohara, T.Iwata, M.Kodama, Y.Asakawa, T.Takemoto, Y.Fukazava. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 913 (1985)
- X.Li, L.Wu, Z.Ji, Y.Harigaya, Y.Konda, M.Iguchi. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1403 (1988)
- R.E.K.Winter, R.F.Lindauer. *Tetrahedron*, **32**, 955 (1976)
- G.L.Lange, M.Lee. *J. Org. Chem.*, **52**, 325 (1987)
- E.Tsankova, V.Enev. *Tetrahedron*, **43**, 4425 (1987)
- J.A.Marshall, W.F.Huffman, J.A.Ruth. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4691 (1972)
- J.A.Marshall, J.A.Ruth. *J. Org. Chem.*, **39**, 1971 (1974)
- D.H.R.Barton, P.de Mayo, M.Shafiq. *J. Chem. Soc.*, 929 (1957)
- D.H.R.Barton, J.E.D.Levisalles, J.T.Pinhey. *J. Chem. Soc.*, 3472 (1962)
- D.H.R.Barton, J.T.Pinhey, R.J.Wells. *J. Chem. Soc.*, 2518 (1964)
- D.Caine, J.B.Dawson. *J. Org. Chem.*, **29**, 3108 (1964)
- P.J.Kropp. *J. Org. Chem.*, **29**, 3110 (1964)
- D.Caine, J.F.DeBardeleben, Jr. *Tetrahedron Lett.*, 4585 (1965)
- D.Caine, J.F.DeBardeleben, Jr., J.B.Dawson. *Tetrahedron Lett.*, 3627 (1966)
- K.Schaffner. In *Advances in Photochemistry*. V.4. Interscience, New York, 1966. P.81
- A.E.Greene, M.T.Edgar. *J. Org. Chem.*, **54**, 1468 (1989)
- M.T.Edgar, A.E.Greene, P.Crabbe. *J. Org. Chem.*, **44**, 159 (1979)
- E.Piers, K.F.Cheng. *Can. J. Chem.*, **45**, 1591 (1967)
- E.Piers, K.F.Cheng. *Can. J. Chem.*, **48**, 2234 (1970)
- T.Kumonaka, Y.Kanai, M.Yanagiya, T.Matsumoto. *Chem. Lett.*, 1715 (1982)
- G.H.Posner, G.L.Loomis, R.D.Mittal, W.J.Frasee, D.M.Schmit, K.A.Babiak. *Tetrahedron Lett.*, 4213 (1978)
- G.H.Posner, K.A.Babiak, G.L.Loomis, W.J.Frasee, R.D.Mittal, I.L.Karle. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7498 (1980)
- M.Ando, A.Akahane, K.Takase. *Chem. Lett.*, 727 (1978)
- M.Ando, H.Yamaoka, K.Takase. *Chem. Lett.*, 501 (1982)
- M.Ando, A.Akahane, H.Yamaoka, K.Takase. *J. Org. Chem.*, **47**, 3909 (1982)
- M.Ando, A.Ono, K.Takase. *Chem. Lett.*, 493 (1984)
- M.Ando, H.Kusaka, H.Ohara, K.Takase, H.Yamaoka, Y.Yanagi. *J. Org. Chem.*, **54**, 1952 (1989)
- J.B.P.A.Wijnberg, Ae. de Groot. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3007 (1987)
- J.B.P.A.Wijnberg, L.H.D.Jenniskens, G.A.Brunekreef, Ae. de Groot. *J. Org. Chem.*, **55**, 941 (1990)
- L.H.D.Jenniskens, J.B.P.A.Wijnberg, Ae.de Groot. *J. Org. Chem.*, **56**, 6585 (1991)
- J.A.Marshall, J.J.Partridge. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1090 (1968)
- J.A.Marshall, A.E.Greene. *J. Org. Chem.*, **37**, 982 (1972)

56. M.Tanaka, H.Suemune, K.Sakai. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1733 (1988)
57. K.Monde, M.Takasugi, N.Katsui, T.Masamune. *Chem. Lett.*, 1283 (1990)
58. H.Hikino, P. de Mayo. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3582 (1964)
59. H.-J.Liu, S.P.Lee. *Tetrahedron Lett.*, 3699 (1977)
60. D.Termont, P.DeClercq, D.DeKeukeleire, M.Vandewalle. *Synthesis*, 46 (1977)
61. A.A.Devreese, M.Demuynck, P.J.DeClercq, M.Vandewalle. *Tetrahedron*, **39**, 3039 (1983)
62. A.A.Devreese, M.Demuynck, P.J.DeClercq, M.Vandewalle. *Tetrahedron*, **39**, 3049 (1983)
63. V.Sampath, E.C.Lund, M.J.Knudsen, M.M.Olmstead, N.E.Sc-hore. *J. Org. Chem.*, **52**, 3595 (1987)
64. M.J.Begley, M.Mellor, G.Pattenden. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 235 (1979)
65. W.Oppolzer, R.D.Wylie. *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1198 (1980)
66. C.S.Pak, S.K.Kim, H.K.Lee. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6011 (1991)
67. C.H.Heathcock, C.M.Tice, T.C.Germroth. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6081 (1982)
68. T.J.Brockson, E.T.C.Pesquero, F.T.Lopes. *Synth. Commun.*, **20**, 1181 (1990)
69. S.K.Kim, C.S.Pak. *J. Org. Chem.*, **56**, 6829 (1991)
70. C.S.Pak, S.K.Kim. *J. Org. Chem.*, **55**, 1954 (1990)
71. K.Okada, K.Koseki, T.Katahara, K.Mori. *Agric. Biol. Chem.* **49**, 487 (1985)
72. C.D.Buttery, A.G.Cameron, C.P.Dell, D.W.Knight. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1601 (1990)
73. J.H.Rigby, J.Z.Wilson. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8217 (1984)
74. J.H.Rigby, C.Senanayake. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3147 (1987)
75. J.H.Rigby, J.Z.Wilson. *J. Org. Chem.*, **52**, 34 (1987)
76. M.Saha, B.Bagby, K.M.Nicholas. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 915 (1986)
77. N.H.Andersen, H.Uh. *Synth. Commun.*, **3**, 115 (1973)
78. N.H.Andersen, H.Uh. *Tetrahedron Lett.*, 2079 (1973)
79. N.H.Andersen, F.A.Golec. *Tetrahedron Lett.*, 3783 (1977)
80. T.Hudlicky, S.V.Govindan, J.O.Frazier. *J. Org. Chem.*, **50**, 4166 (1985)
81. H.-J.Schäfer, K.-H.Baringhaus. *Liebigs Ann. Chem.*, 351 (1990)
82. H.-J.Schäfer, K.-H.Baringhaus. *Liebigs Ann. Chem.*, 355 (1990)
83. В.В.Веселовский, Б.Т.Жузбаев, К.М.Турдыбеков, С.М.Адекенов, Ю.Т.Стручков, А.М.Моисеенков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 118 (1993)
84. Б.Т.Жузбаев, В.В.Веселовский, А.В.Бувич, А.М.Моисеенков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 122 (1993)
85. V.V.Veselovsky, B.T.Zhuzbaev, A.M.Moiseenkov. *Mendeleev Commun.*, 167 (1992)
86. А.М.Моисеенков, Б.Т.Жузбаев, В.В.Веселовский, К.М.Турдыбеков, А.В.Бувич, С.М.Адекенов, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 126 (1993)
87. A.P.Kozikowski, B.B.Mugrage, B.C.Wang, Z.Xu. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3705 (1983)
88. J.W.S.Stevenson, T.A.Bryson. *Chem. Lett.*, 5 (1984)
89. W.Kübler, O.Petrov, E.Winterfeldt, L.Ernst, D.Schomburg. *Tetrahedron*, **44**, 4371 (1988)
90. S.P.Tanis, G.M.Johnson, M.C.McMills. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4521 (1988)
91. P.A.Jacobi, H.G.Selnick. *J. Org. Chem.*, **55**, 202 (1990)

## APPROACHES TO THE TOTAL SYNTHESIS OF GUAIANE SERIES SESQUIISOPRENOIDS

**B.T.Zhuzbaev, S.M.Adekenov, V.V.Veselovsky**

*Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Kazakh National Academy of Sciences,*

*1, Ul. 40 Years of Kazakh Republic, 470061 Karaganda, Republic of Kazakhstan*

*N.D.Zelinskii Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,*

*47, Leninskii prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328*

Approaches to the synthesis of guaiane sesquiosprenoids are considered. The special attention is devoted to the more general methods of its hydroazulen carbon sceleton construction.

Bibliography — 91 references.

*Received 31st October 1994*