

# Сульфоны и сульфоксиды в полном синтезе биологически активных природных соединений

Е.Н.Прилежаева

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук  
117313 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 139–5328

Обсуждены и систематизированы по важнейшим типам реакций данные последних 15–20 лет об использовании сульфонов и сульфоксидов в полных стерео-, регио- и энантиоселективных синтезах природных соединений. Библиография — 420 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	403
II. Краткая характеристика реакций сульфонов и сульфоксидов, используемых в синтезе природных соединений	404
III. Синтезы на основе $\alpha$ -сульфонил- или $\alpha$ -сульфинилкарбанионов	405
IV. Образование C=C-связей термоллизом сульфоксидов	427
V. Синтезы на основе реакций ненасыщенных сульфонов и сульфоксидов	429
VI. Заключение	440

## I. Введение

В синтезе природных соединений все чаще используют сульфонил- и сулфинилсодержащие интермедиаты и их предшественники, так как эти группировки отвечают требованиям, которые предъявляют сложные многостадийные превращения. Важнейшие из этих требований сформулированы автором на основе принципов, высказанных прекрасным химиком и популяризатором науки — Блоком.<sup>1</sup>

1. Легкая доступность.
2. Высокая реакционная способность.
3. Способность осуществлять асимметрическую индукцию.
4. Возможность легкого удаления на запланированном этапе.

Сульфоксиды и сульфоны принадлежат к достаточно доступным соединениям. Методы их синтеза, как из соответствующих сульфидов, так и из других предшественников, хорошо разработаны.<sup>2–5</sup>

Благодаря высокой реакционной способности сульфоксиды и сульфоны могут индуцировать стерео-, регио- и энантиоселективное образование новых связей C–X, и что особенно важно, связей C–C.

Энантиомерно чистые сульфоксиды — прекрасные медиаторы в асимметрическом синтезе, но не только потому, что атом серы в сульфоксидах, содержащих разные заместители, является идеальным носителем асимметрии (впервые на это обратил внимание Монтанари<sup>6</sup> еще в 1970-е годы). В энантиоселективных синтезах, сопровождающихся 1 → 2, 1 → 3 и более удаленной передачей асимметрии,

используют склонность сулфинильной группы к образованию хелатов за счет комплексообразования с другими полярными группировками в молекуле и с катализаторами.<sup>5, 7–13</sup> Широкому применению хиральных сульфоксидов способствует и наличие удобных методов их получения в энантиомерно чистой (*S*)- или (*R*)-форме.<sup>5, 12</sup>

Сульфонильные группы не обладают собственной асимметрией и являются значительно менее активными комплексообразователями. Однако благодаря специфическим объемным и электронным свойствам, они могут осуществлять регио- и стереоконтроль. Так как реакции сульфонов идут в достаточно мягких условиях, создается возможность сохранения до конца процесса хиральных углеродных центров, даже близких к сульфонильной группе.

Существует множество хемоселективных методов удаления сульфонильных и сулфинильных групп (см., например, работу<sup>14</sup>). Все еще используют классический метод гетерогенного восстановления никелем Ренея (Ra/Ni). Часто применяют и мягкое гетерогенное десульфонирование (десульфинирование) амальгамами металлов (преимущественно Na/Hg). Однако большинство современных способов — гомогенные: действие солей переходных металлов, комплексов палладия(0), растворов щелочных металлов в аммиаке. В последнее время в связи с усилением интереса к использованию лантанидов,<sup>15, 16</sup> довольно часто применяют мягкое десульфонирование действием SmI<sub>2</sub> (см.<sup>16–19</sup>). Легко осуществляется как восстановительная десульфуризация, так и отщепление сульфеновых или сулфиновых кислот с образованием связей C=C, а также двойное элиминирование гидрокси- и сульфонильных групп из замещенных сульфонов. Для некоторых соединений найдены условия, в которых удастся заместить сульфонильную группу атакующим реагентом, хотя в большинстве реакций она является плохой уходящей группой (см., например,<sup>20</sup>).

Несмотря на наличие обзорных работ по синтетическому применению сульфонов (см., например,<sup>21, 22</sup>) их использование в синтезе природных соединений пока не систематизировано: освещено применение в этих целях отдельных типов сульфонов, таких как  $\gamma$ -гидроксвинилсульфоны,<sup>23, 24</sup>

Е.Н.Прилежаева. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник-консультант лаборатории химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)939–3621. Область научных интересов: химия и синтетическое использование сероорганических соединений.

Дата поступления 24 ноября 1999 г.

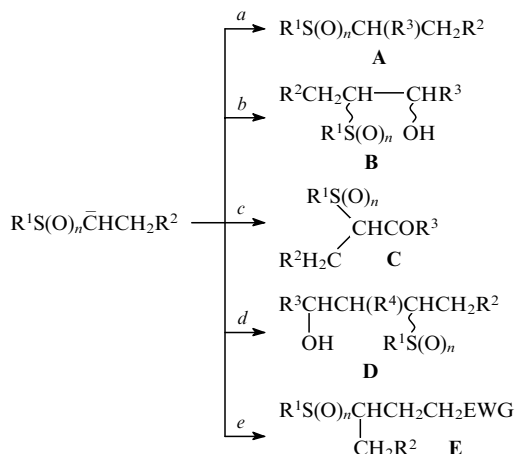
сульфолены.<sup>25,26</sup> примеры использования сульфонов упоминаются в обзорах, посвященных синтезу отдельных групп природных соединений (ювенильных гормонов,<sup>27</sup> линейных полипренолов<sup>28,29</sup>). Недавно Кареньо<sup>12</sup> опубликовала полный анализ применения сульфоксидов в асимметрическом синтезе биологически активных соединений. Это позволяет автору настоящего обзора сосредоточить основное внимание на сульфонилсодержащих и рацемических сульфинилсодержащих предшественниках и интермедиатах без исключительного акцента на асимметрический синтез, тем более, что в оригинальных работах не всегда указана стереохимия всех хиральных центров. Еще одна задача этого обзора — показать, насколько удачно сульфоны и сульфоксиды дополняют друг друга в синтезах природных соединений.

## II. Краткая характеристика реакций сульфонов и сульфоксидов, используемых в синтезе природных соединений

Даже краткий анализ реакций сульфоксидов и сульфонов дает представление об их богатых синтетических возможностях. Они успешно создают фундамент для построения здания синтеза природных соединений, которое Фукс с соавт.<sup>24</sup> справедливо сравнивает с величественной пирамидой.

В синтезе природных соединений чаще всего используют реакции карбанионов, стабилизированных  $\alpha$ -сульфонильной или (в меньшей степени)  $\alpha$ -сульфинильной группировкой. Среди различных реагентов, применяемых для  $\alpha$ -депротонирования,<sup>30,31</sup> преобладают литиевые основания (например, литийалкилы или ди(изопропил)амид лития). Мы иногда будем изображать эти частицы как C-литиированные, как это часто делают авторы оригинальных работ, хотя это не совсем верно. Так, в работе<sup>32</sup> было строго доказано, что в серосодержащих литийалкилах в кристаллическом состоянии металл скорее связан с кислородом сульфонильной (сульфинильной) группы, чем с  $\alpha$ -атомом углерода. Однако это не отражается на их реакциях в растворе. Атака электрофильных реагентов, в отличие от карбанионов, стабилизированных карбонильной группой, всегда направлена исключительно на атом углерода.

Схема 1

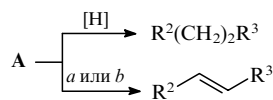


$n = 1, 2$ ; a)  $R^3X$ ,  $X = \text{Hal, OTs, OMs}$  ( $M_s = \text{MeSO}_2$ ); b)  $R^3\text{CHO}$ ;

c)  $R^3\text{CO}_2R^4$ ; d)  $R^3$  — циклопропановый фрагмент; e)  $\text{EWG}$  — электроноакцепторная группа.

Алкилирование действием алкил- и циклоалкилгалогенидов, -тозилатов или -мезилатов (схема 1, путь a) дает сульфоны или сульфоксиды A, восстановительная десульфуризация которых приводит к наращиванию насыщенной цепочки. В результате отщепления элементов кислот  $\text{RSO}_n\text{H}$  ( $n = 1, 2$ ) от производных A образуется связь  $\text{C}=\text{C}$ . Для боль-

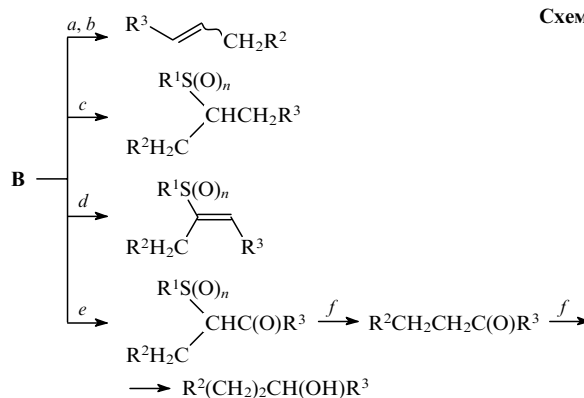
шинства сульфонов этот процесс осуществляется в достаточно жестких условиях. Многие сульфоксиды отщепляют сульфеновую кислоту при мягком термоллизе, что легло в основу предложенного Тростом<sup>33–35</sup> метода введения в сложные молекулы связей  $\text{C}=\text{C}$  E-конфигурации.



a)  $n = 2$ , B; b)  $n = 1$ , A.

Реакции с карбонильными соединениями или оксиранами приводят к 1,2-присоединению по карбонильной группе (схема 1, пути b и c) или к раскрытию оксиранового кольца (путь d). Особое значение имеет реакция  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов с альдегидами, так как образующиеся эфирные смеси 2-гидроксисульфонов B ( $n = 2$ ) — неисчерпаемый источник для создания новых функциональных группировок: винилсульфонильных, кетосульфониловых, насыщенных спиртовых или кетонных.

Схема 2



a)  $n = 2$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; b)  $\text{Na/Hg}$ ; c)  $n = 1, 2$ ; d)  $n = 2$ , B; e)  $n = 2$ , [O]; f) [H].

Особенно важна реакция «олефинирования по Жюлиа», приводящая после ацилирования гидроксильной группы к стереоизбирательному конструированию  $\text{C}=\text{C}$ -связи либо E- (см.<sup>36</sup>), либо Z-конфигурации (см.<sup>37</sup>) (схема 2, пути a, b).

Важнейшие предшественники в асимметрическом синтезе — 2-гидроксисульфоксиды (B,  $n = 1$ )<sup>12</sup> — необходимо применять лишь в энантиомерно чистой форме. Поэтому их обычно получают методами избирательного восстановления по Солладье<sup>38,39</sup> из 2-оксосульфоксидов C, наиболее удобным методом синтеза которых является взаимодействие  $\alpha$ -сульфинилкарбанионов с карбонильной группой сложных эфиров (схема 1, путь c).

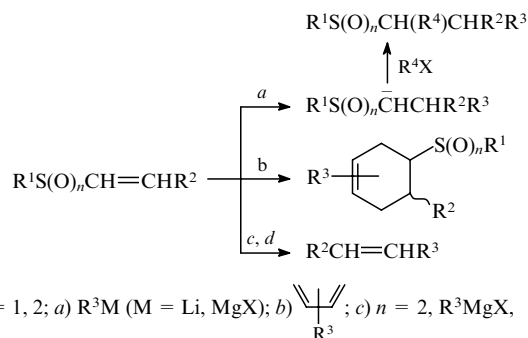
Являясь активными C-нуклеофилами,  $\alpha$ -сульфонил(сульфинил)карбанионы легко реагируют также с разнообразными электронодефицитными кратными связями (схема 1, путь e).

Заместители  $R^1$  в сульфонильных (сульфинильных) группах обычно являются либо арильными, либо (реже) трет-бутильными. Это диктуется не только необходимостью создания условий для региоспецифического депротонирования, но также и кинетическими причинами: например, в ходе термолиза сульфоксидов бензолсульфеновая кислота отщепляется при существенно более низких температурах, чем метансульфеновая.<sup>40</sup>

Среди ненасыщенных предшественников особого внимания заслуживают винилсульфоны, которые по мнению Фукса с соавт.,<sup>23,24</sup> являются идеальными исходными веществами для сложнейших синтезов, превосходящими даже еноны. Для создания новых связей  $\text{C}-\text{C}$  используют присоединение C-нуклеофилов (преимущественно металлалкилов) к активированным  $\text{C}=\text{C}$ -связям винилсульфонов и последующее взаимодействие электрофилов с возникшим при этом  $\alpha$ -сульфонилкарбанионным центром (схема 3, путь a). Для

успешной реакции с C-нуклеофилами C=C-связей еновых сульфоксидов в них вводят дополнительные акцепторы, например карбонильные группы. Используют реакции гетеронуклеофилов с еновыми сульфоксидами и сульфонами (см. раздел V.1.6), а также [4+2]-циклоприсоединение по Дильсу–Альдеру (схема 3, путь *b*). Реакции кросс-сочетания винилсульфонов с реактивами Гриньяра в присутствии солей переходных металлов позволяют заместить сульфонильную группу по Жюлиа,<sup>41</sup> не затрагивая C=C-связи (схема 3, пути *c*, *d*).

Схема 3



Для построения линейных и циклических полиненасыщенных структур успешно применяют разнообразные 1,3-диены, которые получают при хелетропном выбросе  $\text{SO}_2$  из замещенных сульфолонов-3.<sup>26</sup>

Аллилсульфоксиды и особенно аллилсульфоны — весьма реакционноспособные соединения. В результате отрыва подвижного аллильного водорода они легко образуют амбидентные анионы, способные алкилироваться как в  $\alpha$ -, так и (реже) в  $\gamma$ -положение, а в присутствии палладиевых катализаторов или кислот Льюиса сульфонильная группа в них замещается различными нуклеофилами.<sup>42, 43</sup> Из-за такого разнообразия превращений Трост<sup>44</sup> назвал аллилсульфоны «органическими хамелеонами».

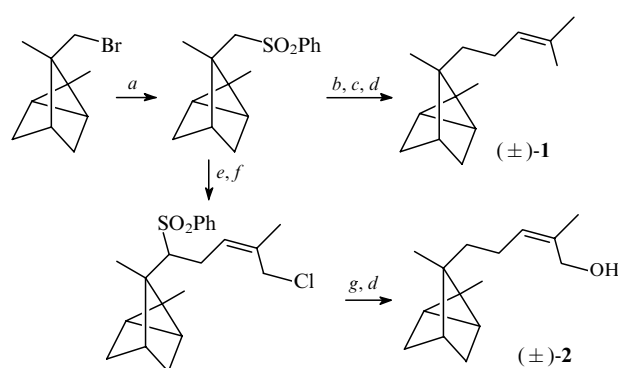
Из перегруппировок сульфоксидов и сульфонов в синтезе природных соединений применяют преимущественно сульфенил-сульфенатную перегруппировку Мислоу–Эванса<sup>45, 46</sup> (для создания аллил-спиртовых фрагментов); реакцию Пуммерера<sup>47, 48</sup> (имеет многостороннее применение, но преимущественно используется для построения циклических молекул); реакцию Рамберга–Беклунда<sup>49, 50</sup> (для введения C=C-связей). Из-за слишком большого объема информации синтеза с использованием перегруппировок сульфоксидов и сульфонов в этом обзоре подробно рассматриваться не будут.

### III. Синтезы на основе $\alpha$ -сульфонил- или $\alpha$ -сульфинилкарбанионов

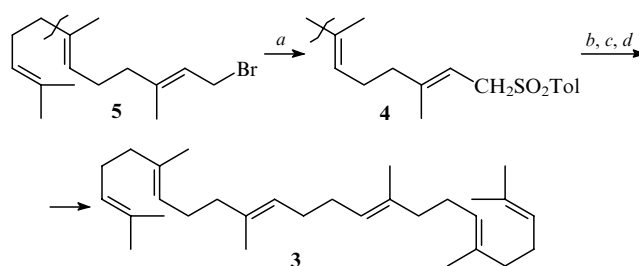
#### 1. Алкилирование

##### а. Алкилирование с последующим восстановительным удалением серосодержащих группировок

Алкилирование  $\alpha$ -сульфонил- или  $\alpha$ -сульфинилкарбанионов с последующим восстановительным удалением серосодержащих группировок является простейшим способом создания новых C—C-связей. Эта стратегия впервые использована в синтезах составных частей эфирных масел — рацемических  $\alpha$ -санталена (( $\pm$ )-1) и  $\alpha$ -санталола (( $\pm$ )-2),<sup>51</sup> а также при получении чистого *транс*-изомера сквалена (3)<sup>52</sup> алкилированием аниона из фарнезилфенилсульфона (4) фарнезилбромидом (5).

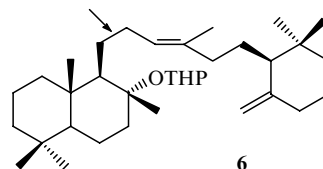


*a*)  $\text{PhSO}_2\text{Na}$ , DMF; *b*)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ , THF, гексаметилфосфортриамид (HMPT); *c*)  $\text{Cl-CH=CH-CH}_2\text{-Cl}$ ; *d*)  $\text{Na/Hg}$ , EtOH; *e*)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ; *f*)  $\text{Cl-CH=CH-CH}_2\text{-Cl}$ ; *g*)  $\text{AcO}^-$ .

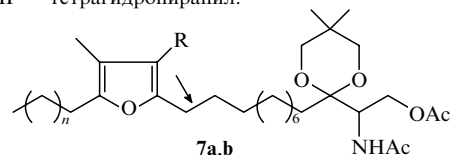


*a*)  $\text{TolSO}_2\text{Na}$  (Tol = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 97%; *b*)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ; *c*) 3; *d*)  $\text{Et}_2\text{NLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ .

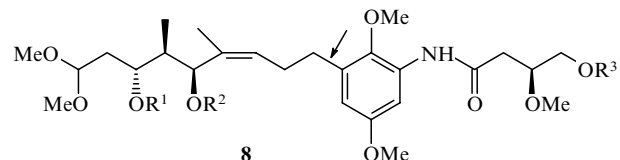
Подобный метод сшивки часто используют для соединения сложных полифункциональных фрагментов, содержащих многочисленные хиральные центры. Он был применен недавно для получения интермедиатов 6–8 в синтезе амбреина (интермедиат 6<sup>53</sup>) и полизамещенных биологически активных фурановых каликокоргинов А и С (интермедиаты 7a,b<sup>54</sup>), а также антибиотика микотриенина (интермедиат 8<sup>55</sup>) (места сшивки указаны стрелками).



THP — тетрагидропиранил.



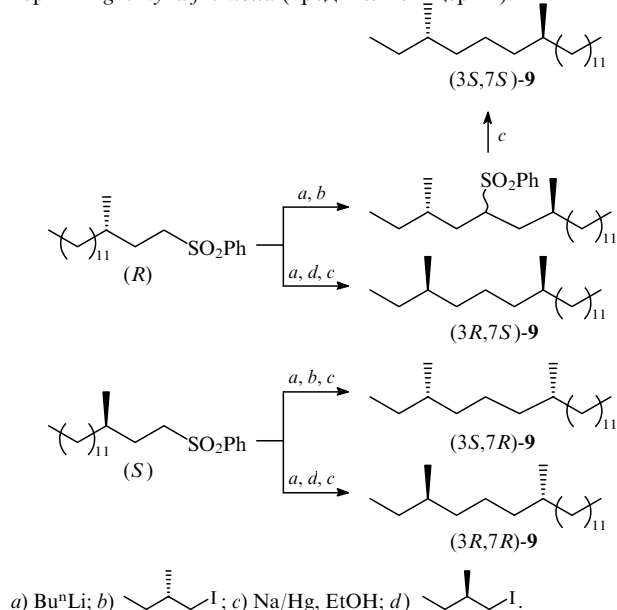
$n = 1$ , R = Me (*a*);  $n = 2$ , R = H (*b*).



$\text{R}^1 - \text{R}^3$  — защитные группы.

Этот метод используют и для построения линейных насыщенных или содержащих изолированные связи C=C энантиомерно чистых феромонов. В работах Мори с соавт.<sup>56–64</sup> конвергентные синтезы феромонов (*ee* 97–98%) проводили, исходя из двух и более энантиомерно чистых блоков. Если абсолютная конфигурация природного феромона не была известна, то синтезировали все возможные

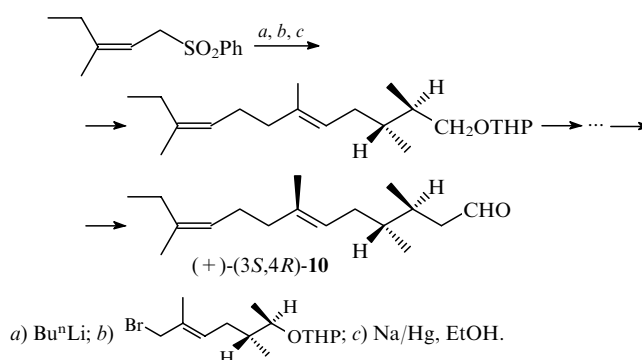
энантиомеры в количествах, достаточных для биологических испытаний. Ниже приведен синтез четырех возможных энантиомеров 3,7-диметилнонадекана (**9**) — феромона листовертки *Agromyza frontella* (вредителя люцерны).<sup>56</sup>



Другие феромоны, синтезированные Мори и соавт. с использованием метода алкилирования–десульфонирования, приведены в табл. 1. (Места сшивки блоков показаны стрелками.)

Если алкилирование–десульфонирование применяют для получения феромонов, молекулы которых содержат кратные связи, то исходят из аллилсульфонов и (или) аллил-

галогенидов. Таким путем синтезировали энантиомерно чистый фараналь (**10**) — феромон фараонова муравья.<sup>64</sup>



При получении феромона калифорнийской щитовки ( $\pm$ )-**11** в рацемической форме потребовался тройной избыток бромистого аллила, так как депротонирование и соответственно алкилирование исходного метилсульфона происходило не региоспецифично.<sup>65</sup>

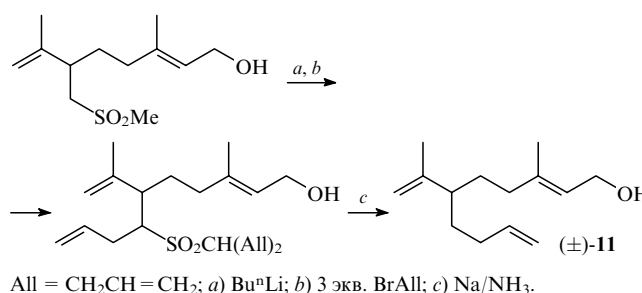
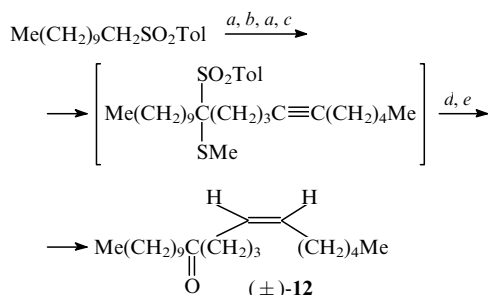


Таблица 1. Феромоны, синтезированные методом алкилирования–десульфонирования.

Название	Структура	Абсолютная конфигурация природного феромона	Биологическая характеристика	Число возможных энантиомеров (синтезировано энантиомеров)	Ссылки
13,17-Диметилнонатриаконтан		Неизвестна	Кайромон для осы <i>Trichogramma nubiale</i>	4(4)	57
3,13-Диметилгептадекан		»	Половой феромон бабочки-вредителя хвойных <i>Nepytia freemani</i>	4(4)	63
6,10,14-Триметилпентадекан-2-ол		(2R,6R,10R) <sup>a</sup>	Феромон рисовой моли <i>Corcyra cephalonica</i>	8(8)	58
6,10,13-Триметилтетрадекан-1-ол		Неизвестна	Феромон хищного зловонного жука <i>Stiretrus anchorago</i>	4(4)	59
6,12-Диметилпентадекан-2-он		»	Половой феромон самки вредителя огурцов <i>Diabrotica balteata</i> Le Conte	4(4)	60
4,8-Диметилдеканаль		(4R,8R)	Агрегационный феромон красного мучного жука <i>Tribolium castaneum</i>	4(2) <sup>b</sup>	61
Метил-2,6,10-триметилтридеканоат		Неизвестна	Половой феромон клопа-вредителя бобовых <i>Euschistus heros</i> / <i>E. obscurus</i>	8(8)	62

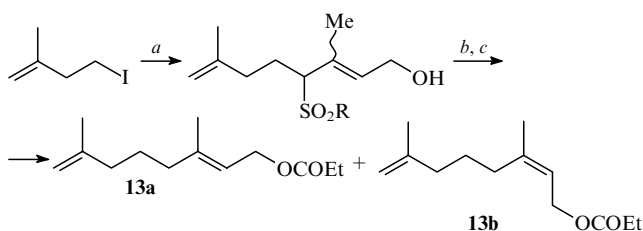
<sup>a</sup> Предварительные данные биологических исследований. <sup>b</sup> В работе<sup>61</sup> синтезированы энантиомеры, неактивные для *Tribolium castaneum*, но активные для других видов *Tribolium*.


При синтезе феромона елового мотылька Дугласа **12** для одновременного создания кетогруппы и удаления сульфонильной группы использовали  $\alpha$ -тиилирование с последующим гидролизом; связь  $C=C$  получали стереоспецифическим гидролизом тройной связи.<sup>66</sup>

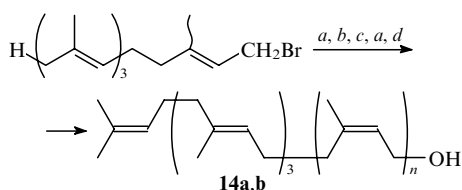



*a)* Bu<sup>n</sup>Li; *b)* 2 экв. Me(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>I; *c)* (MeS)<sub>2</sub>; *d)* CuCl<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>; *e)* H<sub>2</sub>, 5% Pd/BaSO<sub>4</sub>.

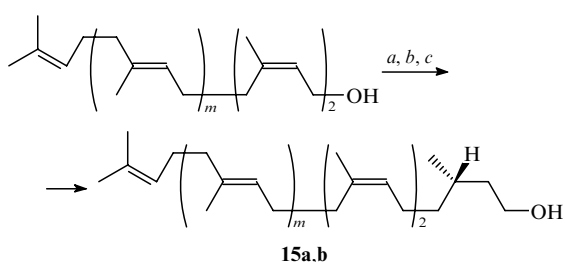
Изящный метод ступенчатого алкилирования, предложенный Моисеенковым с соавт.,<sup>28, 67–70</sup> позволяет синтезировать полиненасыщенные природные молекулы путем C<sub>5</sub>-гомологизации. Исходными веществами служат литиированные δ-гидроксиаллильные или насыщенные сульфоны (в том числе и с хиральным центром на углероде) и соответствующие ненасыщенные терпеноидные галогениды. Этим способом получены как сравнительно небольшие молекулы (например, феромонные компоненты щитовки Сан-Хозе — α-нерил- и α-геранилпропионаты (**13a,b**)<sup>67</sup>), так и длинноцепочечные природные регуляторы типа долихолоподобных спиртов **14**<sup>68</sup> или **15**.<sup>69</sup> Добавление краун-эфира — дибензо-




a)  (Mor — морфолинил); b) Na/NH<sub>3</sub>,  
DB-18-C-6; c) EtCOCl.



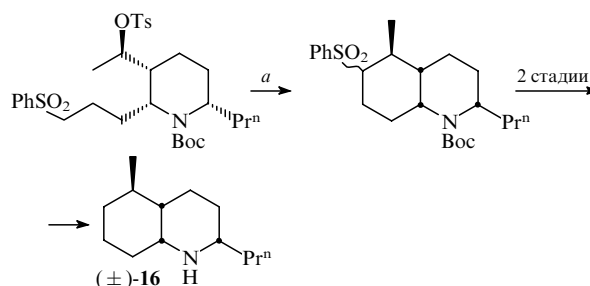
$n = 1$  (**a**), **2** (**b**); *a*) ; *b*) Na/NH<sub>3</sub>; *c*) PBr<sub>3</sub>, Py;  
*d*) Na/NH<sub>3</sub>, DB-18-C-6.



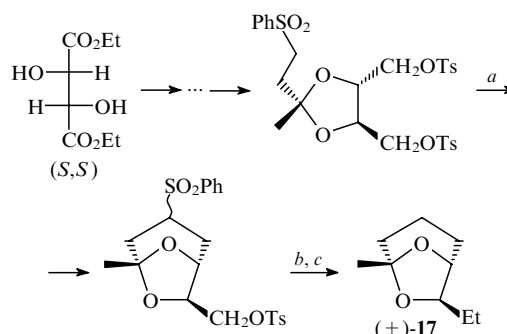
$m = 2$  (**a**),  $3$  (**b**);  $a$ )  $\text{PBr}_3$ ;  $b$ )  $\text{PhSO}_2\text{CHLi}$    $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OLi}$ ;  $c$ )  $\text{Na}/\text{NH}_3$ .

18-краун-6 (DB-18-C-6) — к натрию в жидком аммиаке на стадии восстановительного десульфирования позволило подавить нежелательную алильную изомеризацию соседней C=C-связи.<sup>70</sup>

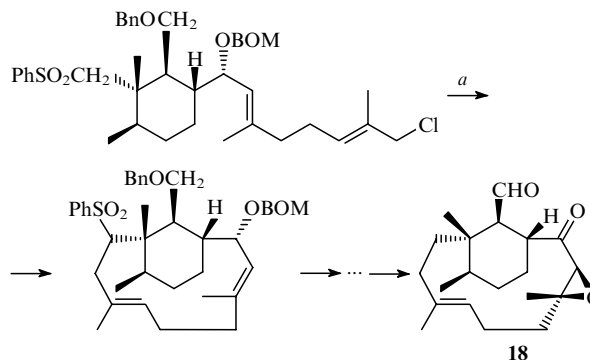
Алкилирование – восстановительное десульфонилирование во внутримолекулярном варианте приводит к замыканию циклов. Таким способом синтезирован рацемический пумилиотоксин **С** (**16**), который содержится в выделениях



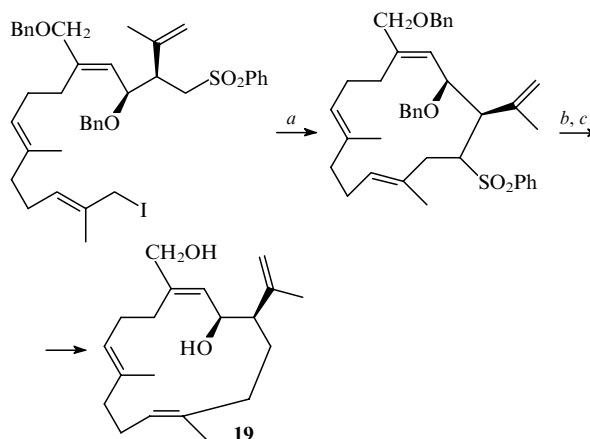
Вос — *трет*-бутоксикарбонил; а)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ , НМРТ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ .



a) Bu<sup>n</sup>Li, THF, -78°C; b) Me<sub>2</sub>CuLi, Et<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>S; c) Na, EtOH, THF.

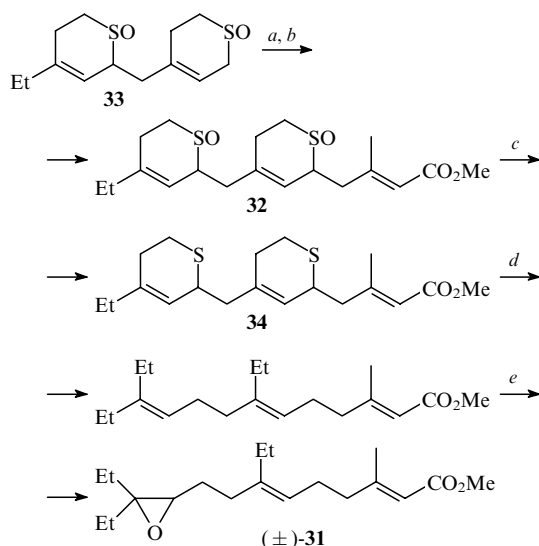


ВOM —  $\text{VnOCH}_2$ ; а) бис(триметилсилил)амид калия (гексаметилдисилазанид калия,  $\text{KHMDS}$ ), THF.



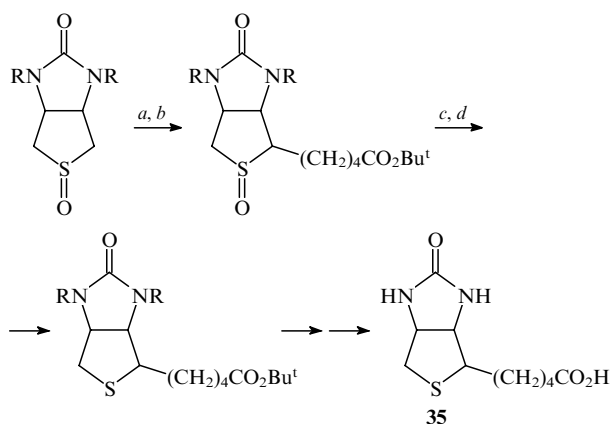
a) KHMDS; b)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , Na/Hg, MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-70^\circ\text{C}$ .





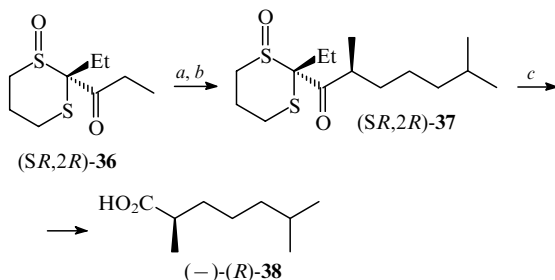
*a)* LDA; *b)* BrCH<sub>2</sub>CH=CHCO<sub>2</sub>Me; *c)* SnCl<sub>2</sub>, AcCl, DMF; *d)* Ra/Ni, DMSO; *e)* *m*-хлорпербензойная кислота (MCPBA).

При полном синтезе рацемического биотина **35**<sup>87</sup> интермедиат, полученный алкилированием сульфоксида, восстанавливают до сульфида. Снятие защит с amino- и карбоксильных групп в две стадии приводит к (±)-биотину **35**.



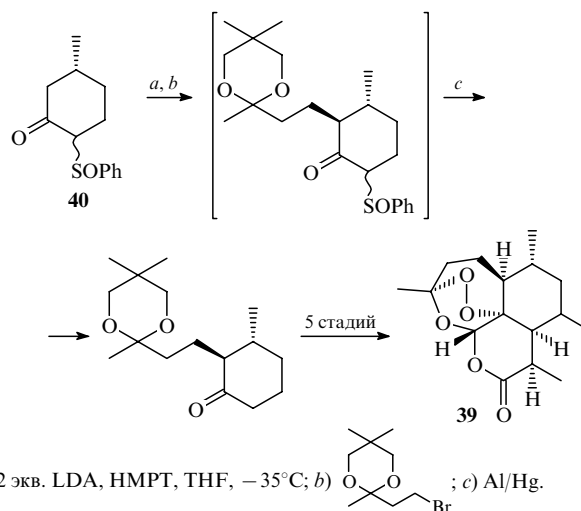
R = Bn, All; *a)* MeLi; *b)* I(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup>; *c)* TiCl<sub>3</sub>; *d)* HBr.

Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют использование алкилирования анионов, полученных из кетосульфоксидов за счет депротонирования α-положения по отношению к кетогруппе. Алкилирование энантимерно чистого производного 1,3-дитиан-1-оксида (**36**), благодаря индукции, оказываемой сульфинильной группой, проходит селективно с образованием соединения **37**. Продуктом гидролиза соединения **37** является природная (–)-(*R*)-2,6-диметилгептановая кислота ((–)-(*R*)-**38**).<sup>88</sup>



*a)* (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NLi; *b)* (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I; *c)* NaOH, 39%.

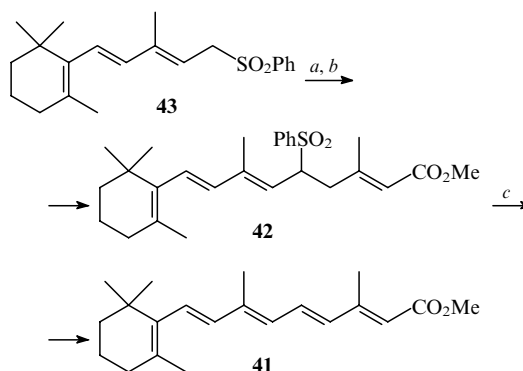
В полном синтезе антималярийного препарата — сексвитерпеноидного (+)-артемизинина (**39**) — исходили<sup>89</sup> из сульфоксида **40**, полученного из пулегона. Сульфинильная группа играет роль активатора, облегчающего алкилирование енолята.



*a)* 2 экв. LDA, HMPT, THF, –35°C; *b)* BrCH<sub>2</sub>CH=CHCO<sub>2</sub>Me; *c)* Al/Hg.

#### б. Алкилирование α-сульфонилкарбанионов с последующим элиминированием сульфоновой кислоты

Перспективными исходными соединениями для введения C=C-связей путем алкилирования α-сульфонилкарбанионов с последующим элиминированием сульфоновой кислоты являются гомоаллильные сульфоны. Этот подход был впервые применен к синтезу природного объекта Жюлиа и Арно,<sup>90</sup> которые осуществили конвергентный (C<sub>15</sub> + C<sub>5</sub>)-синтез метилретиноата (**41**) — соединения, близкого к витамину А, исходя из β-иона. Ключевой стадией этой схемы являлось дегидросульфинилирование гомоаллильного сульфона **42**, полученного алкилированием сульфона **43**. Однако *E*-конфигурация всех C=C-связей конечного продукта реакции **41** была доказана<sup>90</sup> недостаточно строго.



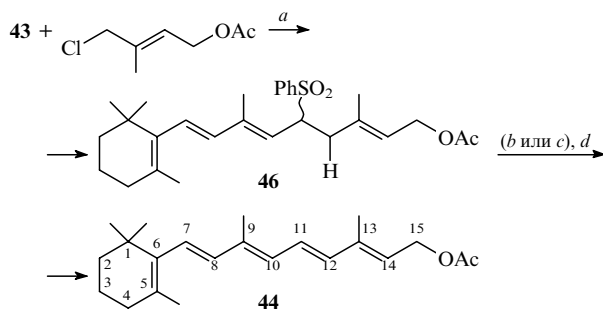
*a)* Bu<sup>n</sup>Li; *b)* BrCH<sub>2</sub>CH=CHCO<sub>2</sub>Me; *c)* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 73%.

После появления работы<sup>90</sup> начались интенсивные исследования по поиску сульфонильной методики получения витамина А в виде ретинолацетата (**44**) (см. обзор<sup>91</sup>). Метод казался перспективным благодаря небольшому числу стадий и возможности рециркуляции отщепляемого сульфината. Наиболее существенные результаты получены сотрудниками концерна Рон-Пуленк совместно с Жюлиа,<sup>92,93</sup> а также в фирме Хофман-ля-Рош.<sup>94,95</sup> Были разработаны два варианта<sup>92,93,95</sup> конвергентных схем (C<sub>15</sub> + C<sub>5</sub>) (схема 4, путь I, II), а также схема (C<sub>13</sub> + C<sub>7</sub>) (схема 4, путь III)<sup>94</sup> и несколько вариантов отщепления сульфоновой кислоты. Основные трудности были связаны с образованием примеси не проявляющего биологической активности изомера **45** с

(*Z*)-C(9)=C(10)-связью, по-видимому, в результате изомеризации промежуточного сульфона **46**, а также изомера **47**, возникающего при длительном действии оснований. Оптимальные результаты были получены с использованием мягкого гетерогенного отщепления сульфоновой кислоты (Pr<sup>i</sup>ONa, гексан, путь I, *b*), однако для получения чистого ретинолацетата (**44**) требовалась перекристаллизация.<sup>92</sup> Применение других методов отщепления (путь I, *c*, путь II, *e* и путь III, *h*) сопровождалось рядом дополнительных операций. Так, при использовании NaOH в Me<sub>2</sub>NH содержание изомера **45** в смеси достигало 34%. После изомеризации действием PdCl<sub>2</sub> и перекристаллизации чистый ретинолацетат получили с выходом 70%. Ни один из сульфонильных методов не был применен в промышленности, по крайней мере, до 1984 г.<sup>96</sup>

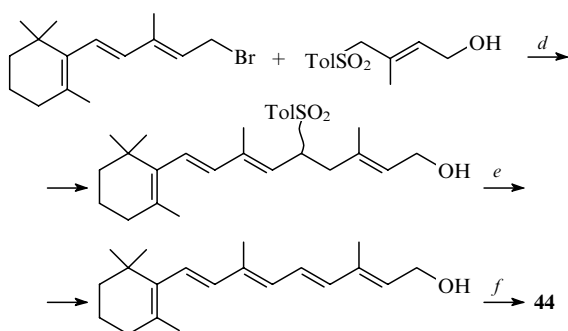
Схема 4

Путь I



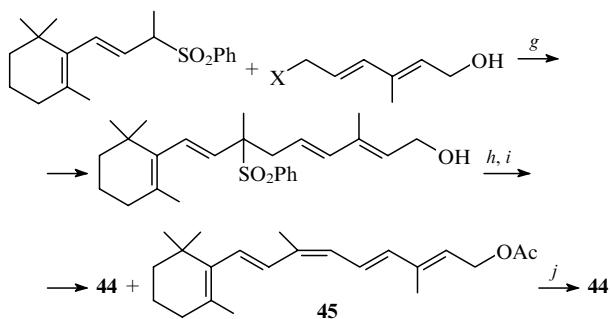
*a*) Bu<sup>t</sup>OK, THF; *b*) Pr<sup>i</sup>ONa, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, 30°C, 1 ч, 82–86%;  
*c*) EtONa, EtOH, Δ, 13 ч, 83%; *d*) Ac<sub>2</sub>O, Py.

Путь II

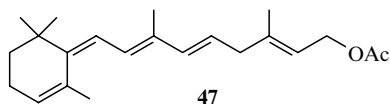


*d*) LDA, THF; *e*) NaNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (ж), –30°C, 50 мин, 85%;  
*f*) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N.

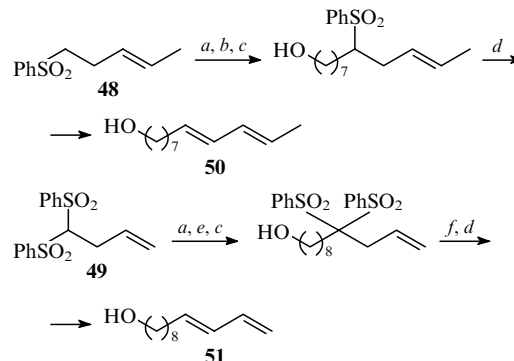
Путь III



X = Cl, Br; *g*) Bu<sup>t</sup>OK; *h*) NaOH, Me<sub>2</sub>NH, 20°C, 16 ч, 75%  
 (соотношение **44**:**45** ~ 1:2); *i*) AcCl, Py; *j*) PdCl<sub>2</sub>, 70%.

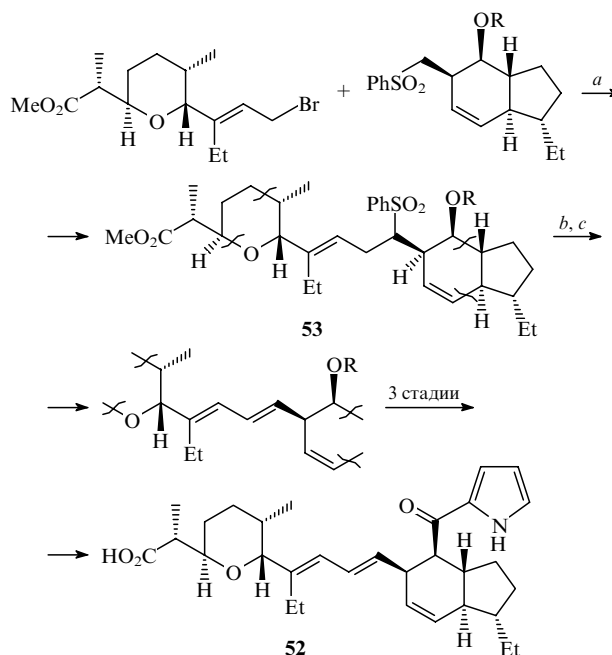


В менее сложных молекулах, например при построении (*E,E*)-ди-1,3-енов, изомеризация в ходе синтеза не происходит, поэтому (*E*)-гомоаллильные сульфоны типа **48**, **49** являются в этом случае удобными исходными веществами. Элиминирование сульфоновой кислоты использовали для синтеза компонентов феромонов **50**, **51**.<sup>97</sup>



*a*) Bu<sup>n</sup>Li; *b*) THPO-CH<sub>2</sub>I; *c*) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; *d*) Bu<sup>t</sup>OK, Bu<sup>t</sup>OH, Δ;  
*e*) THPO-CH<sub>2</sub>I; *f*) Na/Hg.

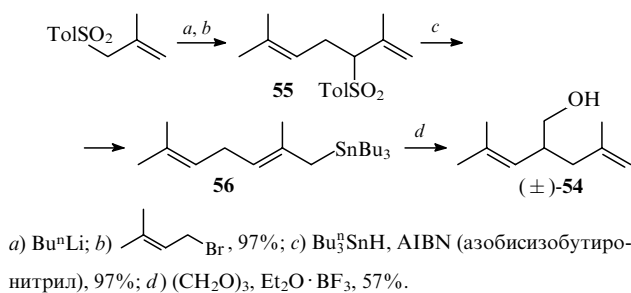
В ходе полного конвергентного синтеза ионофорного антибиотика инданомидина **52**<sup>98</sup> при создании (*E,E*)-диенового мостика между двумя циклическими фрагментами молекулы отщепление сульфоновой кислоты происходит с участием только водорода ациклической части молекулы промежуточного сульфона **53**.



R = SiMe<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup>; *a*) LDA, THF, –78°C, 97%;  
*b*) тритон В (BnMe<sub>2</sub>NOH), MeOH, 40°C; *c*) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C.

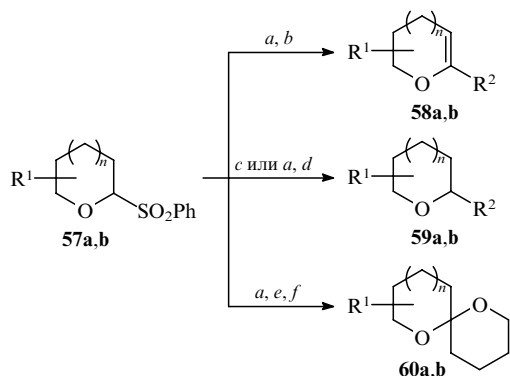
В синтезе рацемического лавандулола ( $\pm$ )-**54** использовано формальное замещение сульфонильной группировки.<sup>99</sup> Промежуточный сульфид **55** гидростаннилировали с одновременным отщеплением сульфоновой кислоты. Последующая реакция станнана **56** с триоксаном в присутствии эфира трехфтористого бора сопровождалась отщеплением Bu<sub>3</sub>SnH и миграцией двойной связи.





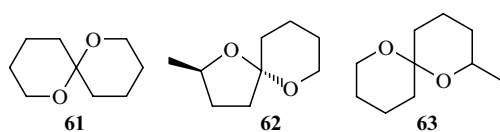
### в. Алкилирование α-сульфонилкарбанионов с синхронным отщеплением сульфоновой кислоты

В насыщенных молекулах алкилирование α-сульфонилкарбанионов с отщеплением сульфоновой кислоты представлено реакцией с алкилирующими реагентами α-карбанионов, полученных из 2-сульфонилзамещенных циклических эфиров — тетрагидропиранов или тетрагидрофуранов **57a,b**. Сульфонильная группа в тетрагидропиранах и -фуранах индуцирует легкое α-депротонирование, однако Лей с соавт.<sup>100</sup> нашел, что в ходе последующей реакции с электрофилом стабилизация промежуточного продукта происходит за счет синхронного отщепления сульфоновой кислоты. Движущей силой этого процесса, по-видимому, является образование эндоциклической енольной C=C-связи в продуктах реакции **58a,b**.



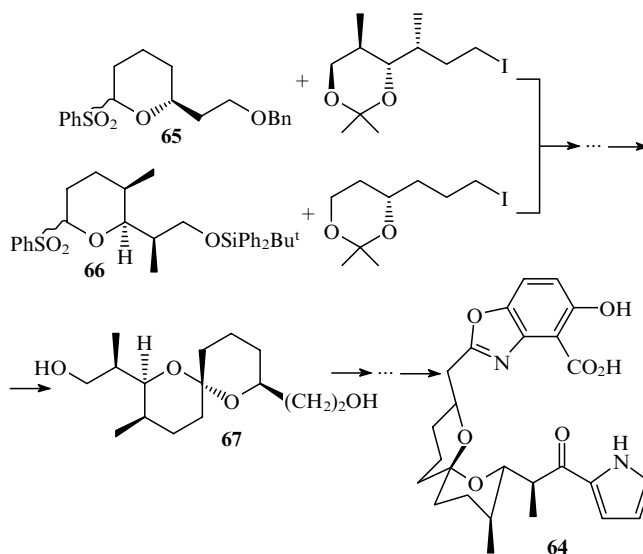
*n* = 0 (**a**), 1 (**b**); *a)* Bu<sup>n</sup>Li; *b)* R<sup>2</sup>X; *c)* R<sup>2</sup>MgX, ZnBr<sub>2</sub>; *d)* R<sup>2</sup>X, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Na; *e)* I(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OTHP; *f)* H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

При действии реактивов Гриньяра в присутствии соли цинка или галогеналкилов в присутствии нафталида натрия вместо дигидропиранов или -фуранов **58a,b** получают тетрагидропроизводные **59a,b** — формальные продукты замещения сульфонильной группы. Для синтеза природных соединений наибольший интерес представляет реакция сульфонов **57** с электрофилами, содержащими в ω-положении защищенную гидроксильную группу. При этом образуются спирокетали **60**, так как при последующем снятии защиты в кислой среде гидроксильная группа заместителя в промежуточном соединении **58** мгновенно реагирует с нуклеофильной двойной связью. Простейшие примеры такого подхода — синтез 1,7-диоксаспиро[5.5]ундекана (**61**) — компонента феромона *Dacus Olea*<sup>101</sup> и так называемых фруктовых мух, особенно распространенных в тропических странах,<sup>102</sup> а также аналогичных соединений **62** и **63**.<sup>101</sup>



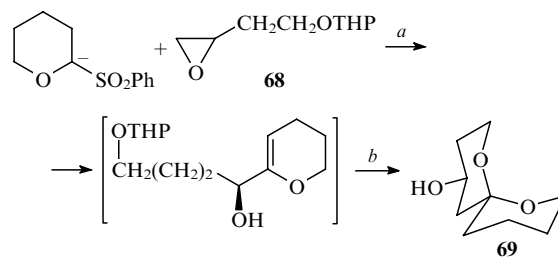
Задача построения спирокетального фрагмента при полном энантиоселективном синтезе ионофорного роутиенноцина (**64**) — переносчика двухвалентных катионов — была несколько сложнее.<sup>103</sup> Для ее решения использовано алкили-

рование анионов из сульфонилтетрагидропиранов **65** или **66**. В обоих случаях получали необходимый в этом синтезе предшественник — спирокеталь **67**.



Однако кульминацией работ Лея с соавт. стали полные синтезы полифункциональных макролидов группы авермектинов-мельбемицинов, открытых около 20 лет тому назад.<sup>†</sup> Они обладают настолько широким спектром противопаразитарного, в том числе антигельминтного действия, что их использование в медицинской практике оценивается как крупнейшее достижение.<sup>104</sup>

Работа Лея с соавт. в этой области началась с создания метода синтеза замещенных спирокеталей реакцией анионов, полученных из 2-сульфонилтетрагидропиранов, с новыми реагентами — алкоксизамещенными эпоксидами типа **68**. Таким способом синтезирован, например, минорный компонент феромона оливковой моли **69**.<sup>105</sup>



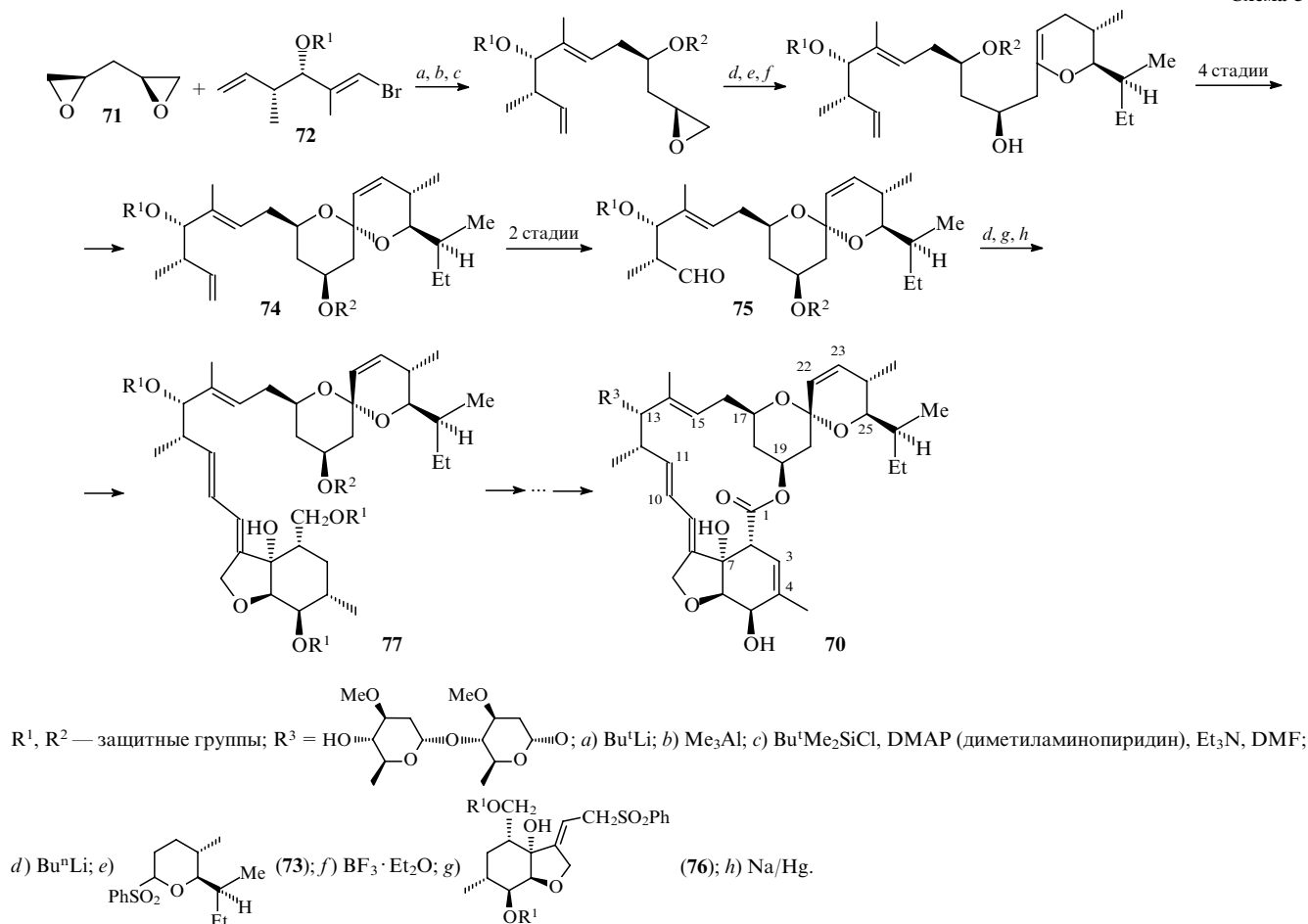
*a)* Bu<sup>n</sup>Li, −78 → 20°C; *b)* (−)-камфорсульфоновая кислота.

Синтезы важнейших представителей ряда — авермектина В1а (**70**) (см.<sup>106</sup>) и мельбемицина β<sub>1</sub> (в виде агликана)<sup>107</sup> — отличаются стройностью и универсальностью использования сульфонильных и других синтонов.

Ключевые стадии полного синтеза авермектина (**70**), содержащего 30 стереогенных центров, пять связей C=C с фиксированной конфигурацией и множество функциональных групп, приведены на схеме 5. На разных стадиях синтеза интермедиаты сравнивали с продуктами деградации природного авермектина. Первой стадией синтеза макролида **70** является реакция энантиомерно чистого диэпоксида **71** (важного синтона для участка C(17)–C(19)) и дважды ненасыщенного бромида **72** с образованием замещенного эпоксида. Далее, в результате взаимодействия с замещенным 2-сульфонилтетрагидропираном **73** и последующих модификаций для построения связи C(22)–C(23) образуется спирокеталь **74** — «северный» (C(11)–C(25)) полусферический фрагмент конечного макролида **70**. Концевую связь C=C

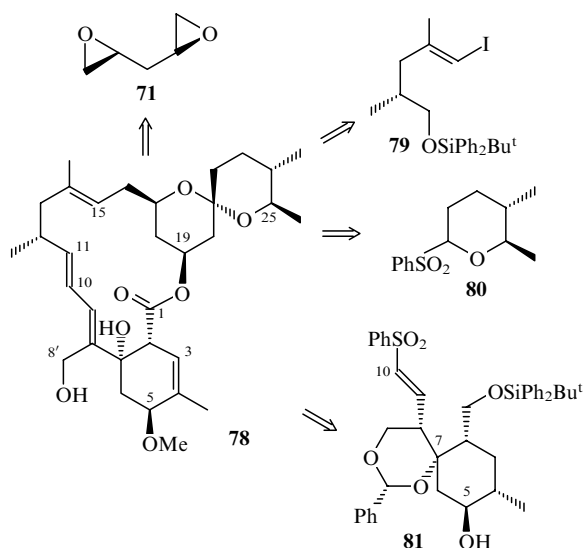
<sup>†</sup> Авермектин выделен в 1978 г. из актиномицета MA-46650.<sup>104</sup>

Схема 5



соединения **74** в две стадии превращают в альдегидную группу. При взаимодействии интермедиата **75** с анионом, полученным из аллилсульфонильного синтона **76** образуется связь (*E*)-C(10)=C(11) (олефинирование по Жюлиа, раздел III.2.a). Соединение **77** содержит ~12% примеси изомера *Z*-C(10)=C(11). Синтез завершается макроциклизацией, осуществляемой в интермедиате **77** с образованием лактонной связи после окисления по C(1), одновременным созданием связи C(3)=C(4) и последующей пришивкой по C(13) дисахаридного остатка  $R^3$ , полученного из олеандрозы.

По аналогичному плану осуществлен синтез мельбемицина  $\beta_1$  (**78**) — несколько менее сложной молекулы.<sup>107</sup>



Основные синтоны в этой схеме тождественны соединениям, использованным для получения авермектина **11a** (**70**) (например, диэпоксид **71**), или отличаются лишь функциональными группами (синтон **79** соответствует **72**, а синтоны **80** и **81** — **73** и **76**). Образование спирокетала также является основой при создании северного фрагмента. Сшивка «северного» и «южного» фрагментов с образованием связи (*E*)-C(10)=C(11) осуществляется реакцией альдегидной группы северного фрагмента с  $\alpha$ -сульфонилкарбанионом южного. Эта реакция не является стандартным олефинированием по Жюлиа, так как происходит превращение двойной связи C(9)=C(10) в необходимую связь C(10)=C(11).<sup>107</sup>

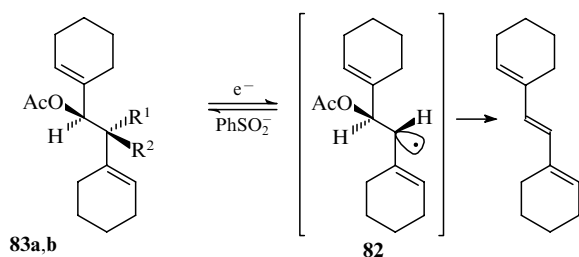
Общим для синтезов макролидов **70** и **78** является способ образования тризамещенной связи C(14)=C(15): ее вводят вместе с галогенидными синтонами **72** или **79**. Это позволяет избежать тех трудностей, которые встретились в более ранних исследованиях (см. раздел III.2.a.) при попытках построения этой связи с помощью сульфониловых или сульфониловых предшественников.

## 2. Присоединение к кислородсодержащим электрофилам

### а. Присоединение $\alpha$ -сульфонилкарбанионов к карбонильным группам альдегидов и кетонов

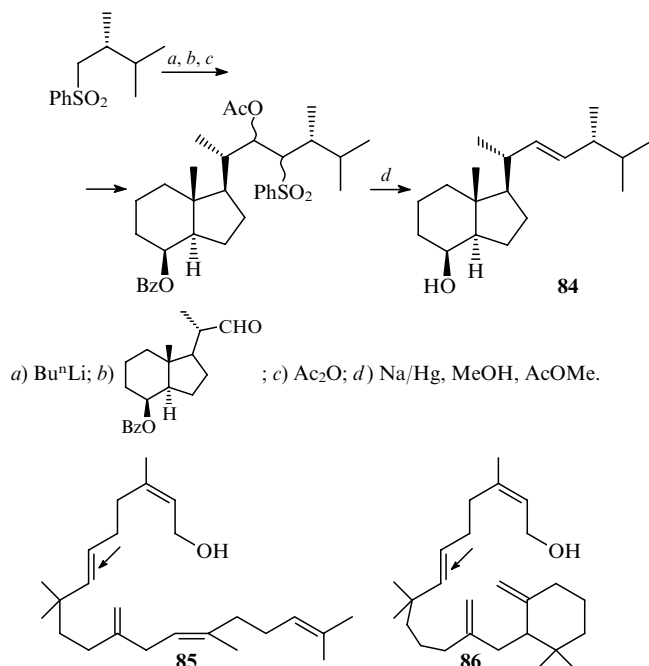
Косиенски и Литго нашли,<sup>108–111</sup> что для решения важной проблемы олефинирования (связывание синтонов со стереоспецифическим созданием связи C=C) прекрасной альтернативой фосфонатному методу Виттига может служить предложенный Жюлиа и Пари<sup>36</sup> способ восстановительного элиминирования 2-гидроксисульфонов, полученных реакцией альдегидов с  $\alpha$ -сульфонилкарбанионами. Авторами работы<sup>36</sup> предложены оптимальные условия для осуществ-

ления олефинирования: ацелирование или бензоилирование по гидроксильной группе, использование для восстановительного элиминирования амальгамы натрия в смеси спирта с диоксаном или в сложном эфире.<sup>112</sup> В ходе изучения области применения и ограничений этой реакции показано, что (*E*)-дизамещенные двойные связи удается построить со стереоселективностью ~80–100%; при этом разветвление цепочки в β-положении к двойной связи повышает стереоселективность, а заместитель в α-положении затрудняет реакцию.<sup>113</sup> Тризамещенные связи C=C образуются с трудом и с малой стереоселективностью, а четырехзамещенные не удается получить вовсе.<sup>109</sup> Так как на стереоизбирательность образования связи C=C не влияет стереохимия исходного ацилосульфона (*трео*-, *эритро*-, или смесь обеих форм), то возникло предположение, что этот процесс идет через общий интермедиат **82**, образующийся путем отщепления сульфинат-аниона или радикала от диастереомеров **83a** или **83b**.<sup>109, 113</sup> Интермедиат **82** находится в равновесии с исходными соединениями, поэтому при наличии пространственных затруднений он может не успеть принять конформацию, необходимую для отщепления ацилокси группы. Отсюда становится понятным, почему олефинирование с использованием ацилосульфониловых производных, полученных из кетонов, идет не всегда успешно. Недавно был предложен<sup>114</sup> более сложный механизм олефинирования, однако ни одна из предложенных реакционных схем пока не подтверждена количественными, например кинетическими методами.



R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = SO<sub>2</sub>Ph (a); R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup> = H (b).

Ниже суммированы результаты использования этой методологии в синтезах природных соединений, осуществленных Косиенски и Литго с соавт. Таким способом была создана связь (*E*)-C=C в спирте **84** — ключевом интермедиате для получения кальциферола;<sup>115</sup> синтезированы раз-

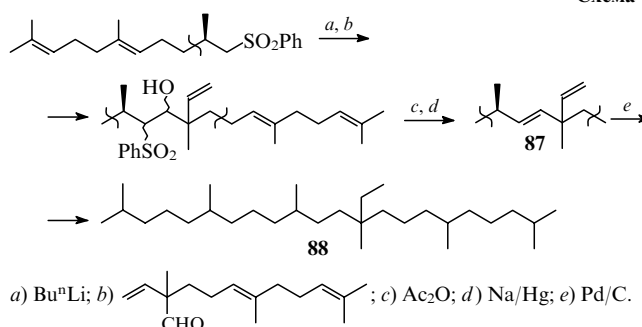


a) Bu<sup>n</sup>Li; b) ; c) Ac<sub>2</sub>O; d) Na/Hg, MeOH, AcOMe.

личные модификации витамина D, в том числе α-гидроксивитамин D<sub>3</sub> (см.<sup>116</sup>) и витамин D<sub>4</sub>.<sup>117</sup> (Позже<sup>118</sup> аналогичную методику с использованием для депротонирования вместо BuLi этилмагнийбромида применили для получения 25-гидроксипроизводного витамина D<sub>2</sub>). По этой схеме синтезированы главные сегменты C<sub>25</sub> (**85**, **86**) для получения антибиотиков моеноцинола<sup>119</sup> и диумицинола.<sup>120</sup>

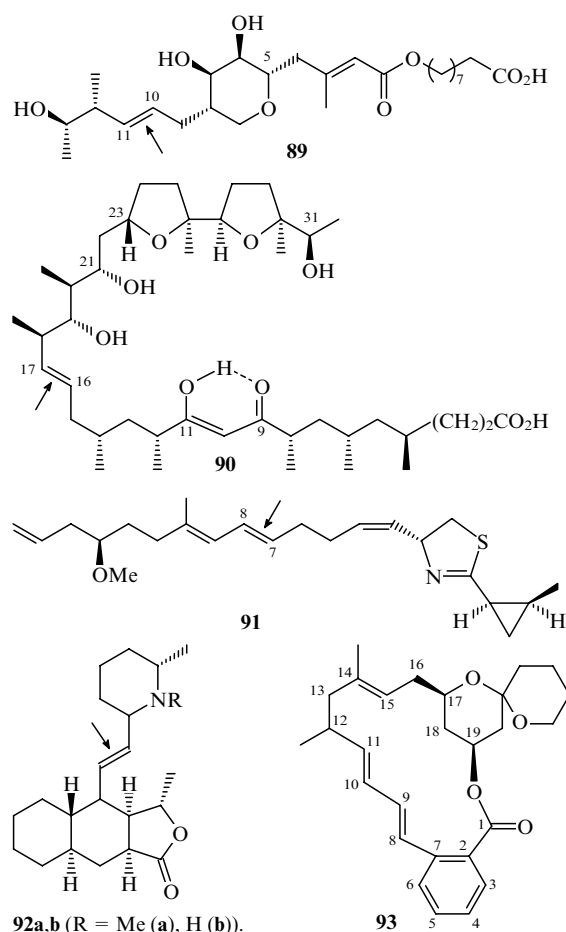
Впоследствии олефинирование по Жюлиа (иногда называемое олефинированием по Жюлиа–Косиенски или Жюлиа–Литго) становится широко распространенным синтетическим приемом. Так, оно использовано в синтезе содержащегося в водорослях ботриоккокена **87** (схема 6) — соединения с оригинальной разветвленной структурой, продукт истощающего гидрирования которого **88** перспективен для биологической маркировки при добыче нефти.<sup>121</sup>

Схема 6



a) Bu<sup>n</sup>Li; b) ; c) Ac<sub>2</sub>O; d) Na/Hg; e) Pd/C.

Олефинирование является главной стадией в полных синтезах ряда биологически активных длинноцепочечных соединений. Этим способом создана связь (*E*)-C(10)=C(11) антибиотика псевдомониевой кислоты **С (89)**;<sup>122, 123</sup> связь C(16)=C(17) антибиотика иономицина (**90**), отвечающего за транспорт ионов Ca<sup>2+</sup> (см.<sup>124, 125</sup>), а также связь C(7)=C(8) в



92a,b (R = Me (a), H (b)).

диеновом фрагменте обладающего противораковым действием курацина (**91**).<sup>126</sup> В синтезе алкалоидов (+)-химбацина (**92a**) и (+)-химбелина (**92b**) при построении двойной связи между пиперидиновым и декалиновым фрагментами альдегидная группа должна быть связана с пиримидиновым, а сульфонильная — с декалиновым синтоном.<sup>127</sup> В противном случае возникают пространственные препятствия, затрудняющие олефинирование. Этим способом создана также одна из двойных связей 1,3-диеновой системы инданомидина.<sup>128</sup>

Олефинирование по Жюлиа часто применяют для введения связей  $C=C$  в исходные соединения, используемые впоследствии в полных синтезах. Например, так созданы двойные связи: фрагмента  $C(1)-C(22)$  для получения иммунодепрессанта FK;<sup>129</sup> фрагмента  $C(22)-C(31)$  в интермедиате для макролидного антибиотика роксатицина;<sup>130</sup> в триеновой группировке фрагмента  $C(10)-C(27)$  при синтезе иммунодепрессанта рапамицина.<sup>131, 132</sup> В полном синтезе противоракового макролида априлонина сшивка за счет реакции  $\alpha$ -сульфониланиона и альдегидной группы применена дважды.<sup>133</sup> При построении фрагмента  $C(3)-C(17)$  в синтезе боромидина промежуточное 2-гидроксисульфонильное звено было использовано не для введения двойной связи, а для стереоселективного образования гидроксигруппы.<sup>134</sup>

Олефинирование по Жюлиа применяли также при полных синтезах большинства макролидов группы авермектинов — мельбемицинов; например, авермектина B1a (Лей,<sup>106</sup> Ханесиан,<sup>135</sup> Уайт<sup>136</sup> с соавт.). Простейший из них — мельбемицин  $\beta_3$  (**93**) — служил излюбленным объектом более ранних синтетических работ Косиеньски,<sup>137</sup> Бейкера,<sup>138</sup> Барета<sup>139</sup> с соавт.

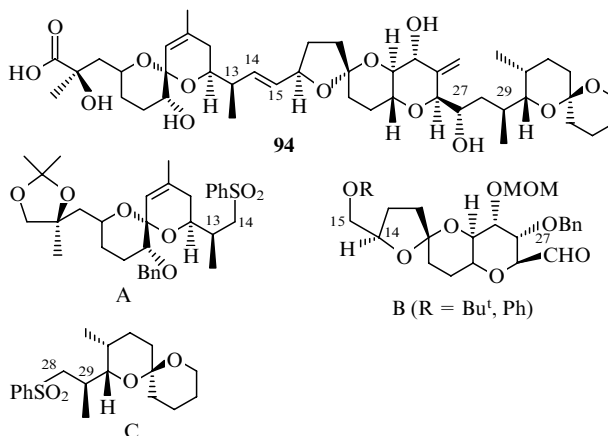
Методика Жюлиа использована для сшивки заранее синтезированных крупных фрагментов, уже содержащих необходимые хиральные центры. Макролактонизацию осуществляют на последней стадии синтеза. При синтезе этих сложнейших систем ранее установленные закономерности в общих чертах сохраняются. Наиболее легко и с высокой стереоселективностью образуется диазамещенная связь  $C(10)=C(11)$ , особенно в тех случаях, когда альдегидная группа находится у атома  $C(11)$  северного сегмента, а сульфонильная группа — у атома  $C(10)$  южного.<sup>106, 137</sup> Несколько худшие результаты получены в случае обратного размещения функциональных групп.<sup>135, 138</sup> При использовании в работе<sup>136</sup> кетона вместо альдегида для построения связи  $C(8)=C(9)$  авермектина B1a (кетогруппа у атома  $C(8)$  южного сегмента, а сульфонильная — у атома  $C(9)$  северного) реакция осложнялась за счет лактонизации интермедиата. Построение тризамещенной связи  $C(14)=C(15)$  с использованием как кето-варианта олефинирования,<sup>136</sup> так и альдегидного<sup>139</sup> происходит с низким выходом и с образованием примеси нежелательного региоизомера. Для конструирования этой связи пришлось применить более сложные пути, но также на основе реакций сульфоксидов и сульфонов.<sup>136, 139</sup>

Еще Косиеньски отметил,<sup>109</sup> что использованию олефинирования для синтеза больших количеств вещества препятствует необходимость применения для десульфирования значительных количеств амальгамы. В настоящее время опубликован ряд методов, в которых устранен этот недостаток. Так, восстановление магнием в этаноле при катализе небольшими количествами сулемы, как полагают,<sup>140</sup> происходит за счет образования *in situ* амальгамы магния. Предложено также использовать  $SmI_2$  в ТГФ<sup>141</sup> или в ГМФА.<sup>141, 142</sup> В последнем варианте из кетонов и первичных сульфонов удалось успешно построить тризамещенную двойную связь, однако пока только в низкомолекулярных модельных соединениях.

Реакции  $\alpha$ -сульфониланионов с альдегидными группами применяют и для сшивки объемных, например циклоалифатических, сегментов, причем не всегда за счет образования

$C=C$ -связи, но и за счет функционализированных гидроксильными или кетогруппами насыщенных звеньев.

Ключевыми стадиями более чем 100-стадийного энантио- и стереоспецифического полного синтеза окадаевой кислоты **94**<sup>‡</sup> — потенциального противоракового препарата — Исобе с соавт.<sup>144–147</sup> выбрал сшивку сегментов A, B, C, полученных в соответствии с ретросинтетическим подходом, в порядке  $(B+C)+A$  (приведена нумерация атомов по окадаевой кислоте).



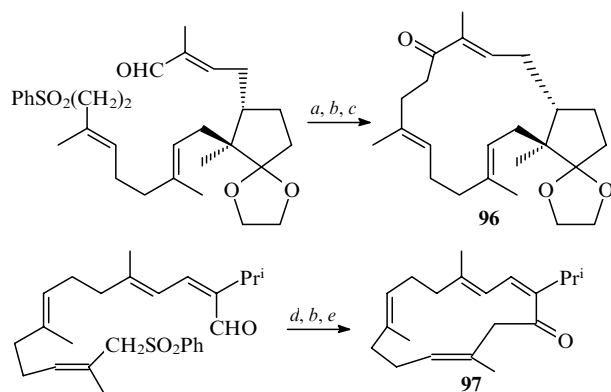
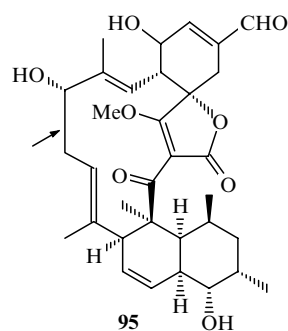
MOM — метоксиметилловый эфир.

Хиронами для построения сегментов A, B, C служили энантиомерно чистые производные глюкозы. Группу OH при  $C(27)$  создавали трансформацией 2-гидроксисульфонильного звена, полученного при взаимодействии альдегидной группы сегмента B с анионом из сульфона A, а двойную связь  $C(14)=C(15)$  — по Жюлиа с участием сульфонильного центра сегмента A. Для стереоселективного введения метильных групп при атоме  $C(13)$  в A<sup>145</sup> и атоме  $C(29)$  в C<sup>147</sup> применяли метод «гетероконъюгативного» присоединения к  $\alpha$ -силлвинилсульфонам, разработанный Исобе с соавт. (подробнее см. в разделе V.1). Полный синтез кислоты **94** с построением всех 17 хиральных центров завершается снятием защит с функциональных групп и трансформацией 1,2-ацетонида в гидроксикислоту.

Примерами использования внутримолекулярной реакции  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов с альдегидными группами<sup>148–151</sup> могут служить синтезы тетранолида **95** — агликона противоракового антибиотика тетрокарина,<sup>148, 149</sup> а также построение бицикло[13.3.0]октадеканового остова **96** для синтеза терпестацина и 14-членного остова **97** для получения саркофитола A.<sup>150</sup> Синтез соединений **96** и **97** завершался окислением гидроксильной группы до карбоксильной с последующим восстановительным удалением сульфонильной, а синтез соединения **95**, включал дополнительную стадию стереоспецифического гидрирования оксогруппы до гидроксильной (схема 7). Такой поход в синтезе противоракового антибиотика ланкацидина не привел к успеху. Возможно, это связано с использованием авторами работы<sup>152</sup> имидазолсульфонильной группы.

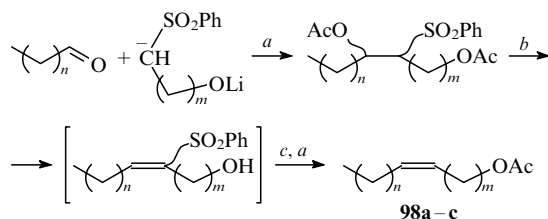
Метод (Z)-олефинирования, также созданный Жюлиа,<sup>37</sup> применяется несколько реже. В этом случае смесь образовавшихся первоначально эпимерных ацилоксисульфонов обрабатывают сильным основанием с последующим десульфонированием промежуточного (Z)-винилсульфона в (Z)-олефин. Этим способом получены компоненты феромонов **98a–c** (98% (Z)-изомеров),<sup>37</sup> а также дегидро-(Z)-12-скавален (**99a**) и (Z)-16-фитоен (**99b**) (оба с селективностью ~87%).<sup>153</sup> В

<sup>‡</sup> Считают,<sup>143</sup> что кислота **94** и ее эфиры, выделенные из морских водорослей, являются токсинами, вызывающими в результате отравления моллюсками болезнь типа гастроэнтерита.

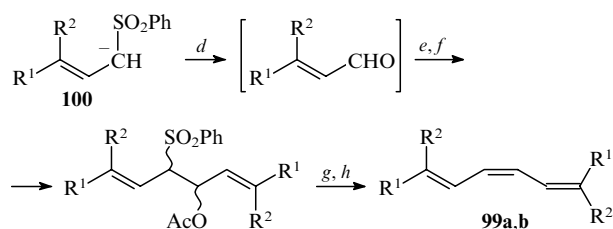


*a)* LiHMDS, PhH, 25°C; *b)* окисление; *c)* Al/Hg; *d)* LiHMDS, PhH, 22°C, 5 мин; *e)* SmI<sub>2</sub>, THF.

последнем случае альдегидную компоненту создавали *in situ* окислением части α-сульфонильных карбанионов **100**.



*n* = 2, *m* = 7 (**a**); *n* = 1, *m* = 8 (**b**); *n* = 3, *m* = 8 (**c**).



**99a:** R<sup>1</sup> = , R<sup>2</sup> = Me;

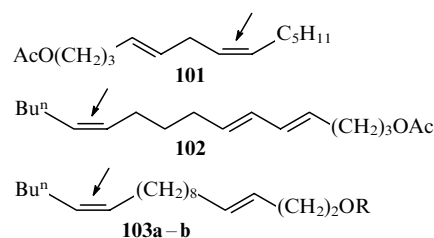
**99b:** R<sup>1</sup> = , R<sup>2</sup> = Me;

*a)* Ac<sub>2</sub>O; *b)* NaOH; *c)* Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub>O<sub>6</sub>; *d)* MoO<sub>5</sub>, Py, HMPT; *e)* **100**; *f)* Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N; *g)* NaH, THF; *h)* Bu<sup>n</sup>MgX, Ni(acac)<sub>2</sub>.

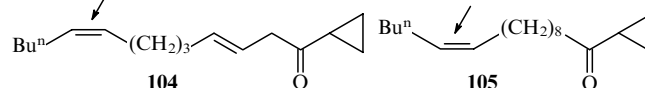
Впоследствии (Z)-олефинирование в несколько усовершенствованной форме применили Моисеенков и Нефедов с соавт.<sup>154–156</sup> для синтеза ацетата тридецен-(4E),(7Z)-диенола (**101**) (феромона картофельной моли),<sup>155</sup> а также (E,Z)- и (E,E,Z)-ацетогениновых феромонов **102** и **103a,b**.<sup>155</sup> Ключевыми соединениями для синтеза последних являлись ранее неизвестные циклопропановые кетоны **104** и **105** (на

Схема 7

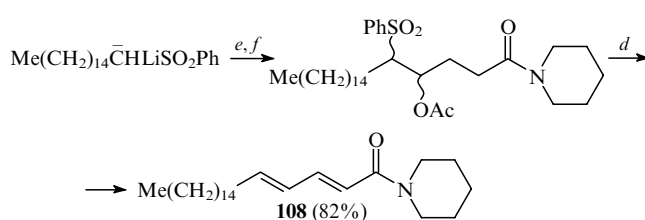
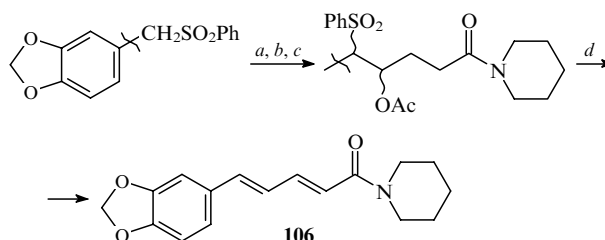
схемах стрелками показаны двойные связи, созданные с помощью α-сульфонильных карбанионов).



R = Ac (**a**), H (**b**).



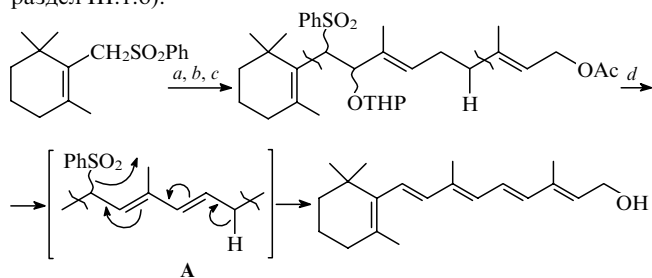
Отера с соавт.<sup>157–160</sup> разработал трансформацию эфиров 2-гидроксисульфонов путем двойного элиминирования. Этот способ расширяет возможности использования реакций сульфонилкарбанионов с альдегидами. Сначала ацил или алкоксигруппы в эфирах 2-гидроксисульфонов отщепляют действием сильного основания (как правило, Bu<sup>t</sup>OK), а затем проводят дегидросульфинирование винилсульфона. При этом образуется ацетиленовая связь. Если на стадии получения непредельного сульфона возможна аллильная изомеризация, то образуется (E,E)-диеновая система. Последний вариант применили<sup>159</sup> для синтеза пиперина **106** — одного из компонентов черного перца, — исходя из альдегида **107**. По этому способу получен также еще один природный диенамид — трихонин (**108**, 85% (2E,4E)-, 10% (2E,4Z)- и 5% (2Z,4E)-изомера).<sup>160</sup>



*a)* Bu<sup>n</sup>Li; *b)* (**107**); *c)* Ac<sub>2</sub>O; *d)* Bu<sup>t</sup>OK, Bu<sup>t</sup>OH; *e)* **107**; *f)* Ac<sub>2</sub>O, Py.

Создана оригинальная конвергентная схема (C<sub>10</sub> + C<sub>10</sub>) синтеза витамина А.<sup>161, 162</sup> Оптимальными исходными веществами в этой последовательности реакций оказались тетрагидропирановые эфиры 2-гидроксисульфонов. На первой стадии создают вторую аллильную связь рядом с сульфонильной группой. Отщепление сульфоновой кислоты от интермедиата **A** происходит с участием удаленного атома водорода при атоме C(12), находящегося между двумя аллильными связями. Образовавшийся витамин А содержит

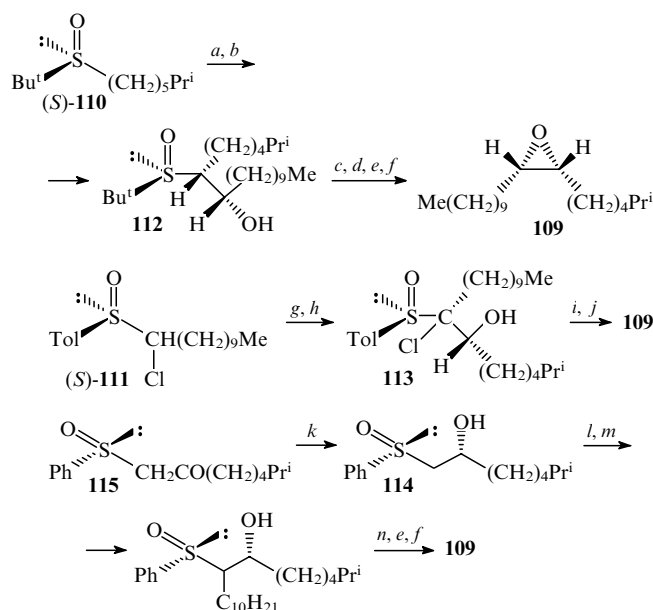
> 85% полностью *транс*-изомера, что значительно больше, чем при применении других сульфонильных методов (см. раздел III.1.6).



a)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ; b)  $\text{OHC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{OAc}$ ; c)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ ,  $\text{H}^+$ ; d)  $\text{MeOK}$ ,  $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{12}$ ,  $35^\circ\text{C}$ .

### б. Присоединение $\alpha$ -сульфинилкарбанионов к карбонильным группам альдегидов и кетонов

Как указывалось выше (раздел II), эпимерные смеси 2-гидроксисульфоксидов, образующиеся при реакции альдегидов с  $\alpha$ -сульфинилкарбанионами, используют в синтезе природных продуктов сравнительно редко. Один из немногих примеров — синтез энантимерно чистого феромона (+)-(7*R*,8*S*)-диспарлюра (**109**) реакцией соответствующих альдегидов с энантимерно чистым (*S*)-*т*-реп-бутил-(6-метилгептил)сульфоксидом (**110**)<sup>163</sup> или (*S*)- $\alpha$ -хлордодецилсульфоксидом (**111**).<sup>164</sup>

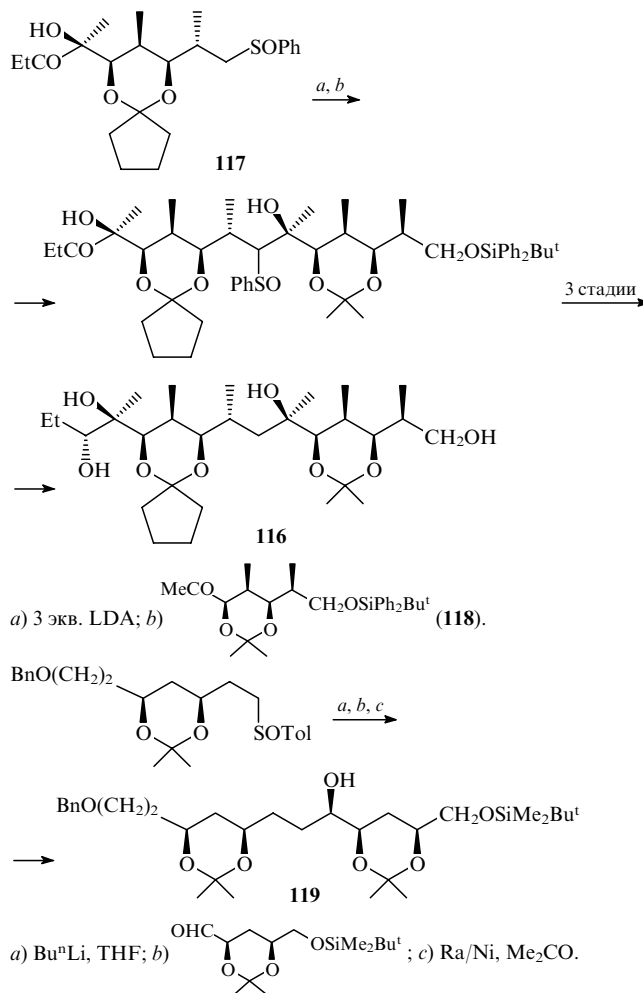


a)  $\text{Bu}^t\text{Li}$ ; b)  $\text{Me}(\text{CH}_2)_9\text{CHO}$ , 45%; c)  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{AcCl}$ ; d)  $\text{LiAlH}_4$ ; e)  $\text{Me}_3\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ; f)  $\text{NaOH}$ ; g)  $\text{LDA}$ ; h)  $\text{Pr}^i(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$ , 39%; i)  $\text{Bu}^t\text{OK}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OH}$ ; j)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-100^\circ\text{C}$ ; k)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ; l)  $\text{MeLi}$ ; m)  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{I}$ ; n)  $\text{Zn}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ .

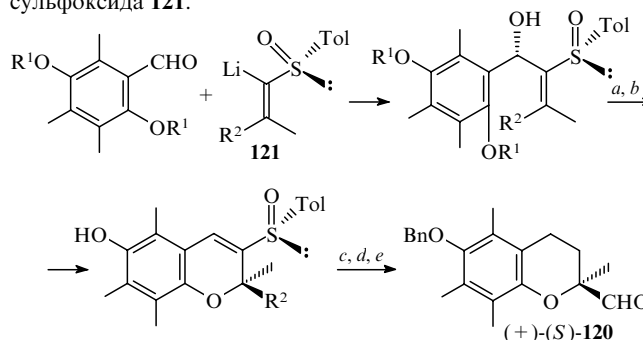
Суммарный выход соединения **109** был невысоким, поскольку гидроксисульфоксиды **112** и **113** получались в виде смесей диастереомеров. Путь, при котором исходили из энантимерно чистого 2-гидроксисульфоксида **114**, полученного стереоселективным восстановлением кетосульфоксида **115**, примерно вдвое эффективнее.<sup>165</sup>

Соотношение диастереомеров в смеси 2-гидроксисульфоксидов зависит от природы заместителей в исходном сульфоксиде и в альдегиде. Сторк с соавт.<sup>166</sup> сообщает, что при сравнительно простом синтезе защищенного хирального полиола **116**, содержащего все 10 асимметрических центров

секокислоты агликона эритромицина, в котором использована реакция сульфоксида **117** с кетоном **118**, на этой стадии образуется смесь 2-гидроксисульфоксидов с содержанием необходимого эпимера 80%. В ходе конструирования агликона амфотерицина В образовалось соединение **119** (фрагмент C(1)—C(12) необходимой конфигурации с примесью < 7% другого изомера).<sup>167</sup>



Исключительная стерео- и энантиоселективность при образовании бензильного эфира (*S*)-хроман-2-карбоксальдегида ((+)-(*S*)-**120**) — ключевого интермедиата для синтеза витамина E<sup>168</sup> — по-видимому, обусловлена влиянием соседней связи C=C на карбанионный центр литиированного сульфоксида **121**.



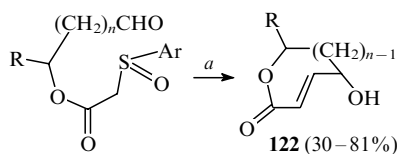
$\text{R}^1 = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_2$ ; a)  $\text{Bu}_4^t\text{NF}$ ; b)  $\text{MeONa}$ ,  $\text{MeOH}$ ;

c)  $\text{Ra/Ni}$ ; d)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; e)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

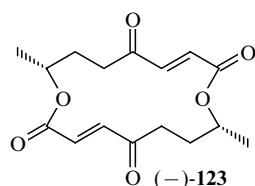
Стерео- и энантиоселективность реакции  $\alpha$ -сульфинилкарбанионов с альдегидами увеличивается при наличии

соседних с карбанионным центром алкоксикарбонильных групп.<sup>12</sup> Это было использовано в синтезах энантиомерно-чистых феромонных лактамов<sup>169</sup> и мейтанзина,<sup>170</sup> обладающего противораковым действием.

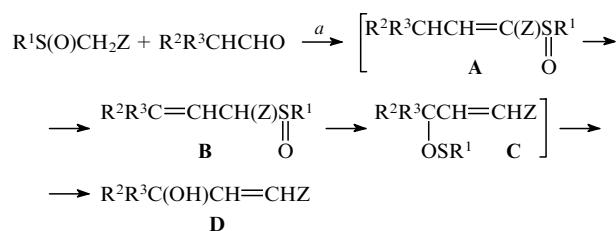
Макроциклические лактоны типа **122**, в частности 16-членный (–)-пиренофорин (**123**), синтезировали<sup>171</sup> с использованием внутримолекулярного замыкания за счет реакции  $\alpha$ -сульфинилкарбаниона и альдегидной группы.



Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = H, Me; n = 8, 10; a) NH, MeCN, 20°C, 2–6 дн.



Эта реакция, идущая в очень мягких условиях, не является тривиальным 1,2-присоединением по карбонильной группе, а проходит более сложным образом и характерна для сульфоксидов, содержащих электроакцепторную группу в  $\alpha$ -положении. Полагают, что реакция идет через  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный сульфоксид **A**, в котором происходит аллильная изомеризация в сульфоксид **B** и последующая сульфоксид-сульфенильная перегруппировка в сульфенат **C**. Последний в присутствии основания образует продукт реакции **D**.<sup>172–174</sup>



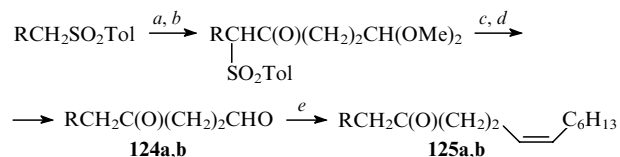
Z = CO<sub>2</sub>R, CN, COR; a) NH, 20°C.

Так как исходными веществами для этой реакции чаще всего служат  $\alpha$ -сульфинилзамещенные карбонильные соединения, ее описывают аббревиатурой SPAC (Sulfoxide Piperidine and Carbonyl).

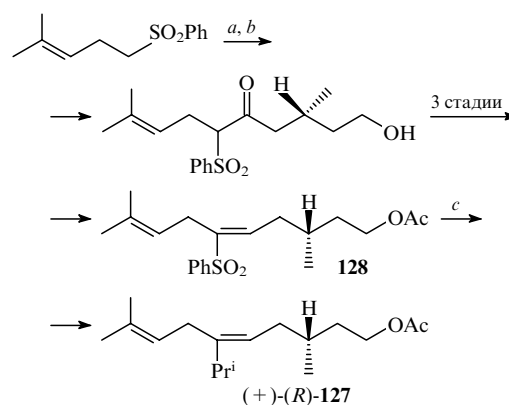
#### в. Реакции $\alpha$ -сульфонилкарбанионов со сложными эфирами

Если в молекуле имеется и альдегидная, и сложноэфирная группы, то с  $\alpha$ -сульфонилкарбанионом сначала реагирует альдегидная, как это происходит, например, при синтезе альтернативной кислоты<sup>175</sup> или антибиотика A-8558G.<sup>176</sup>

При отсутствии такой конкуренции реакции с участием сложноэфирных групп, включая лактонные, проходят легко. Взаимодействие  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов со сложными эфирами применяли для построения интермедиатов **124a,b** при синтезе компонентов феромонов персиковой моли: (Z)-18-эйкозен-10-она (**125a**) и (Z)-12-нонадецен-9-она (**125b**).<sup>177</sup> Жюлиа с соавт.,<sup>178</sup> исходя из энантиомерно чистого лактона (R)-**126**, получили феромон желтой щитовки (**127**). В ходе этого синтеза была использована еще одна интересная реакция, открытая в той же лаборатории, — замещение сульфониальной группы в интермедиате **128** под действием изопропилмагнийхлорида в присутствии FeCl<sub>3</sub>.<sup>41</sup>



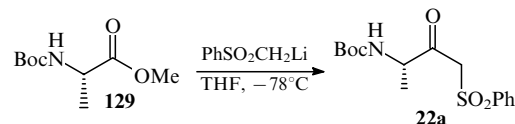
R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a**), C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (**b**); a) LDA; b) MeO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OMe)<sub>2</sub>; c) Al/Hg; d) 3%-ная HCl, H<sub>2</sub>O; e) C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>C = PPh<sub>3</sub>.



a) Bu<sup>n</sup>Li; b) ((R)-**126**); c) Pr<sup>i</sup>MgCl, FeCl<sub>3</sub>.

Реакция сульфонила-аниона со сложноэфирной группой является ключевой стадией<sup>179</sup> в стереоконтролируемом синтезе псевдоаннонацина **A**.

Кетосульфон **22a** — продукт реакции литиированного метилфенилсульфоксида с защищенным эфиром аланина **129**.<sup>180</sup> — предложено<sup>80</sup> использовать в синтезе изомеров пептидов.



Реакцию  $\alpha$ -сульфонил-анионов со сложными эфирами в качестве ключевой стадии применили при конструировании молекул родственного простагландина макролида брефельдина **A** (**130**) — высокоактивного противогрибкового и противоопухолевого препарата<sup>181,182</sup> — и соответствующей ему секоислоты **131**.<sup>183</sup>

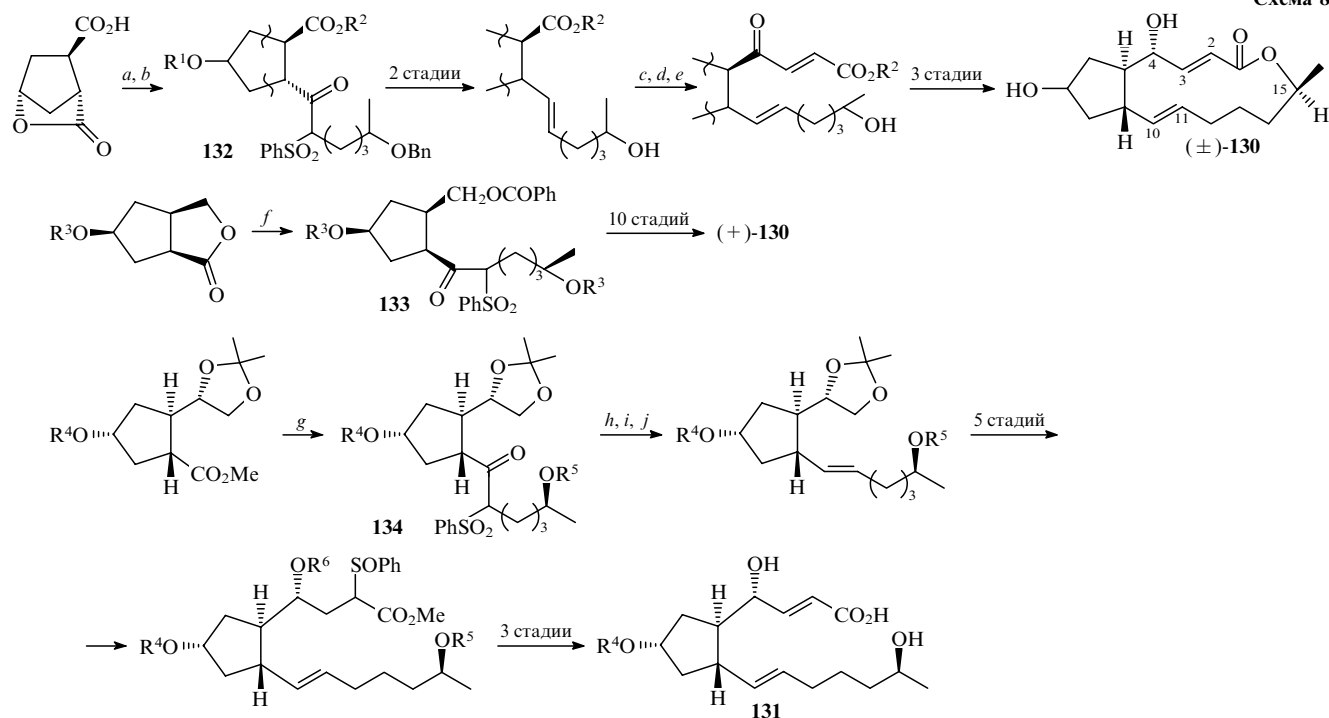
Соединение **130** было получено как в рацемической, так и в оптически активной форме, а кислота **131** — в оптически-активной форме. Во всех трех случаях нижнюю ветвь строили через замещенные кетосульфоны **132–134** аналогичным путем (схема 8).

В работах<sup>181,182</sup> для построения связи (E)-C(10)=C(11) в брефельдине (**130**) был использован фосфонатный метод. Трост с соавт.<sup>183</sup> создавал эту связь в соединении **131** по Жюлиа<sup>§</sup> после восстановления оксогруппы в интермедиате **134** в спиртовую. Для построения связи C(2)=C(4) и хирального центра при C(4) были применены различные варианты введения сульфониальной группы<sup>181,183</sup> и последующий термолит. Более подробно эта методология описана в разделе IV.

Внутримолекулярные реакции рассматриваемого типа использовали также для получения полициклических терпеноидов, например триноранастрептена<sup>185</sup> или исходных соединений для синтеза гвайяновых терпеноидов.<sup>186,187</sup> Предложен также<sup>188</sup> общий метод синтеза терпеноидов с

§ Аналогичная методика для построения нижней ветви использована и в более поздних синтезах брефельдина.<sup>184</sup>

Схема 8



$R^1 - R^5$  — защитные группы; а)  $\text{PhSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OBn})\text{Me}$ ; б)  $\text{R}^2\text{Cl}$ ,  $\text{EtPr}_2\text{N}$ ; в)  $\text{Me}_2\text{SO}$ ,  $\text{NaOH}$ ; г)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ; д)  $\Delta$ ; е)  $\text{PhSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OR}^5)\text{Me}$  (90–96%); ж)  $\text{NaBH}_4$ ; з)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; и)  $\text{Na/Hg}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 65%.

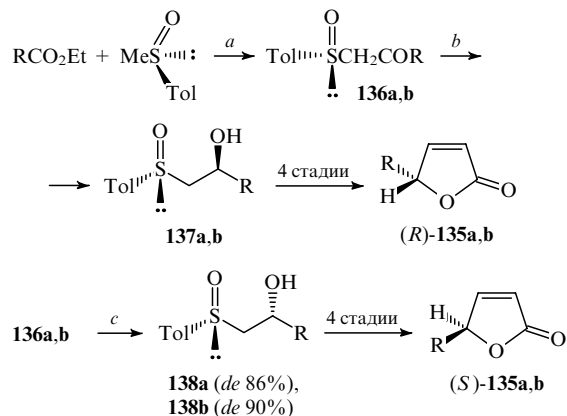
конденсированными средними циклами, включающий внутримолекулярную реакцию  $\alpha$ -сульфонилкарбаниона со сложной эфирной группой.

#### г. Реакции $\alpha$ -сульфинилкарбанионов со сложными эфирами

Благодаря разработке энантиоселективных методов восстановления кетосульфоксидов,<sup>12,27</sup> которые легко получаются при взаимодействии  $\alpha$ -сульфинилкарбанионов со сложными эфирами, хиральные энантиомерно чистые 2-гидроксисульфоксиды стали легко доступными и нашли широкое применение в асимметрическом синтезе, в том числе для получения биологически активных соединений.<sup>12</sup>

Так, замещенные в положении 4 бутенолиды **135a,b**, имеющие как (*R*)-, так и (*S*)-конфигурацию асимметрического центра, получены из одного и того же кетосульфоксида **136a** или **136b**.<sup>189</sup>

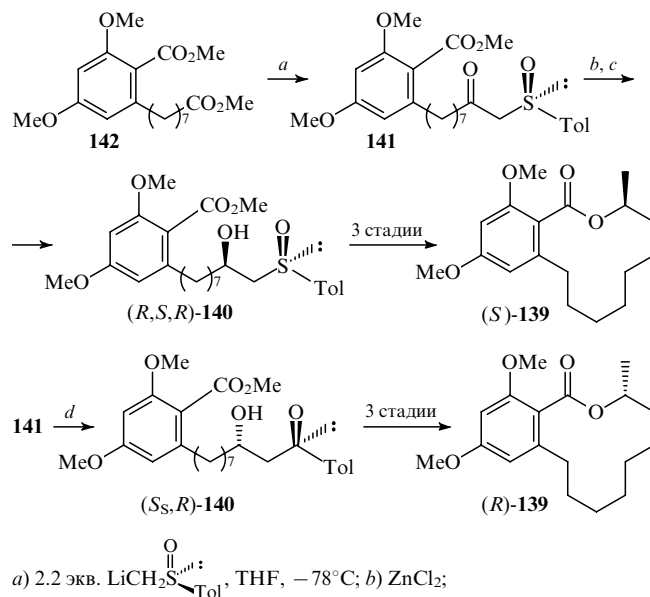
Высокая энантиоселективность в синтезе гидроксисульфоксидов **137a,b**, необходимых для получения (*R*)-энантиомеров бутенолидов **135a,b**, достигается добавлением  $\text{ZnCl}_2$  при



$R = \text{Bu}^t$  (а),  $\text{C}_8\text{H}_{17}$  (б); а)  $\text{LDA}$ ; б)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ; в)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ .

гидридом восстановления кетосульфоксидов **136a,b**. При этом образуется жесткий хелатный комплекс цинка с участием обеих функциональных групп кетосульфоксида, вследствие чего атака гидрида происходит с нужной стороны. Восстановление кетосульфоксидов **136a,b** без добавления  $\text{ZnCl}_2$  дает с высокой диастереоселективностью гидроксисульфоксиды **138a,b**, которые трансформируют в (*S*)-энантиомеры бутенолидов **135a,b**.

Аналогичный прием был применен в синтезе макролидов для получения энантиомерно чистых диэфиров лазиодиплодинов (*R*)- и (*S*)-**139**.<sup>190</sup> Эпимерные 2-гидроксисульфоксиды **140** синтезированы восстановлением кетосульфоксида **141** в присутствии или в отсутствие  $\text{ZnCl}_2$ . Следует отметить, что при получении соединения **141** из диэфира **142** и хирального



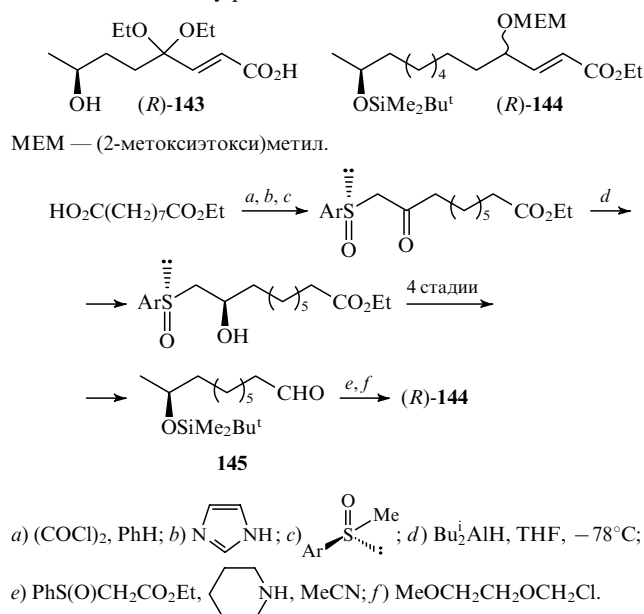
а) 2.2 экв.  $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{ZnCl}_2$ ;

в)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $de > 95\%$ ; г)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $de$  86%.

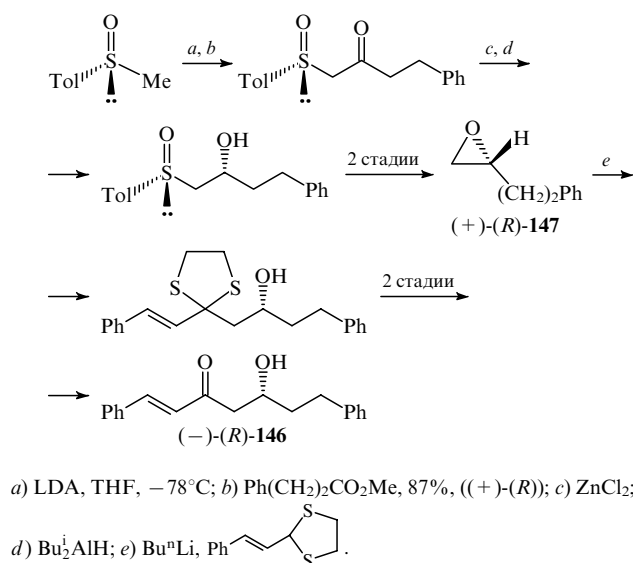


сульфинил-аниона в реакцию вступала только метоксикарбонильная группа алифатической цепочки. В ароматическом кольце метоксикарбонильная группа не затрагивалась и была затем использована для построения макролидного лактонного фрагмента.

Хиральные сульфинильные группы 2-гидроксисульфоксидов послужили индукторами в диастереоспецифических синтетах защищенных секокислот **143** и **144** — продуктов расщепления макролидных (*R,R*)-пиренофорина и (*R*)-патулолида А соответственно.<sup>191</sup> При построении  $\gamma$ -гидрокси- $\alpha,\beta$ -ненасыщенного фрагмента секокислоты **144** использовано взаимодействие альдегида **145** с анионом сульфинилэтилацетата по типу реакции SPAC.<sup>172–174</sup>

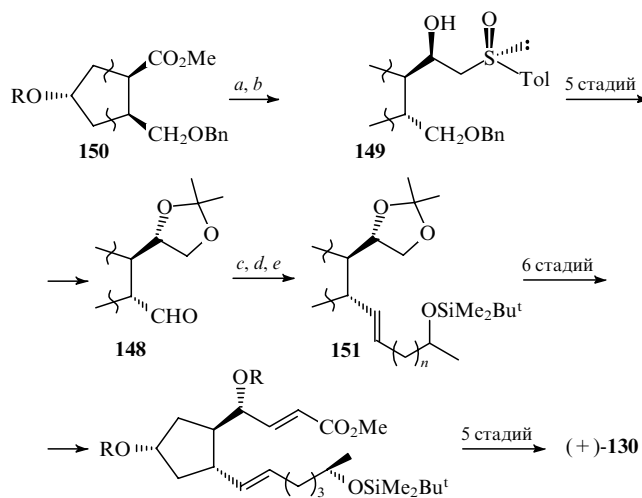


В синтезе (–)-(*R*)-яшабушкетолы **146** — редкого представителя природного соединения с хиральной гидроксильной группой в  $\beta$ -положении к карбонильной группе — гидроксисульфонильный промежуточный продукт переводили в целевой кетол через стадии образования и раскрытия хирального эпоксида **147**.<sup>192</sup>



Ниже представлены синтезы брефельдина А (**130**), в которых использованы преимущественно сульфонирующие интермедиаты или вспомогательные реагенты. Так, для получения хирального циклопентанового предшественника **148** Солладе с соавт.<sup>193</sup> применил энантимерно

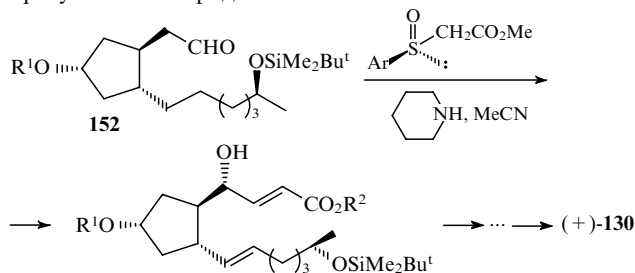
чистый 2-гидроксисульфоксид **149**, синтезированный в две стадии из замещенного циклопентана **150**. Сульфинильная группа в соединении **149** полностью контролирует создание хиральных центров при атомах C(4) и C(15) в молекуле брефельдина. Для построения связи (*E*)-C(10)=C(11) во фрагменте **151** в работе<sup>193</sup> применено олефинирование по Жюлиа с участием альдегидной группы предшественника **148**.



R = MEM; а) 2 экв.  $\text{LiCH}_2\text{S(O)Tol}$ ; б)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ;

в)  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ; г)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; д)  $\text{Na/Hg}$ , 80%.

В двух аналогичных схемах, предложенных Кори ( $\text{R}^1 = \text{MOM}$ , Ar = Tol;  $\text{R}^2 = \text{Me}$ )<sup>194</sup> и Наками ( $\text{R}^1 = \text{MEM}$ , Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $\text{R}^2 = \text{Et}$ )<sup>195</sup> для создания  $\gamma$ -гидрокси- $\alpha,\beta$ -ненасыщенного фрагмента C(4)–C(15) молекулы брефельдина, применен упрощенный подход с использованием реакции SPAC. Ключевой стадией является взаимодействие альдегида **152** с хиральными арилсульфонилацетатами в присутствии пиперидина.

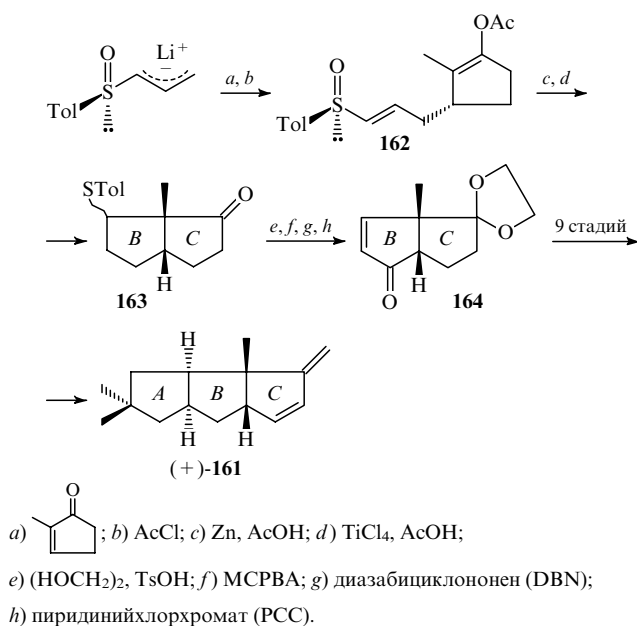


2-Гидроксисульфоксиды в качестве предшественников были применены при разработке нового подхода к синтезу сахаров,<sup>196</sup> а также для получения (+)-нонактовой и 8-эпи-нонактовой кислот — исходных веществ для макролидного антибиотика нонактина.<sup>197</sup> Модификация этого метода с использованием реакции гомохиральных сульфинилкетонов с  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  позволила получить алкилглицидиловые кислоты с ee 97% и высокоактивный гипогликемический агент — (+)-(*R*)-пальмоксират.<sup>198</sup>

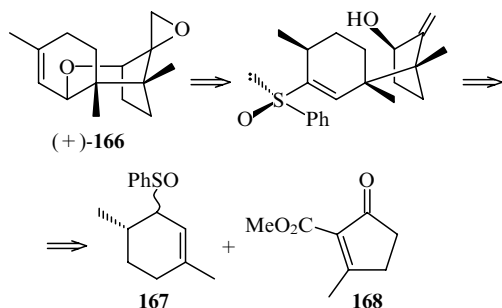
#### д. Реакции $\alpha$ -сульфонилкарбанионов с оксиранами

Взаимодействие  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов с оксиранами приводит к созданию  $\gamma$ -гидроксисульфониловых группировок (см. схему 1, путь d) и используется в синтезе природных соединений как в межмолекулярном, так и во внутримолекулярном вариантах. Часто эта реакция является одной из первых стадий в синтетах сложных полифункциональных молекул, таких как ингибитор биосинтеза холестерина **153**,<sup>199</sup> соединение **154** (которое является фрагментом дебро-маплазиатоксина, ответственным за промотирование рако-

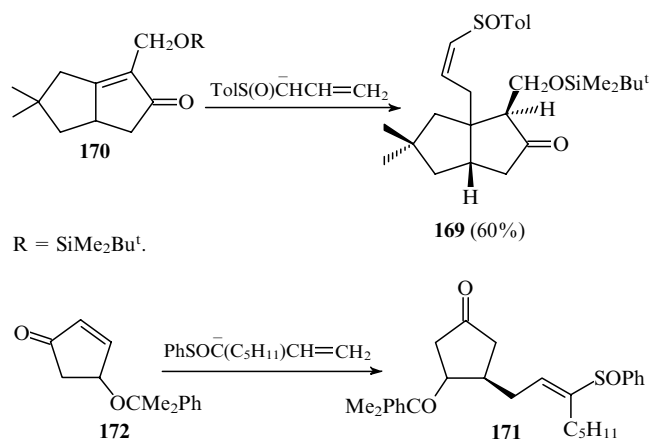




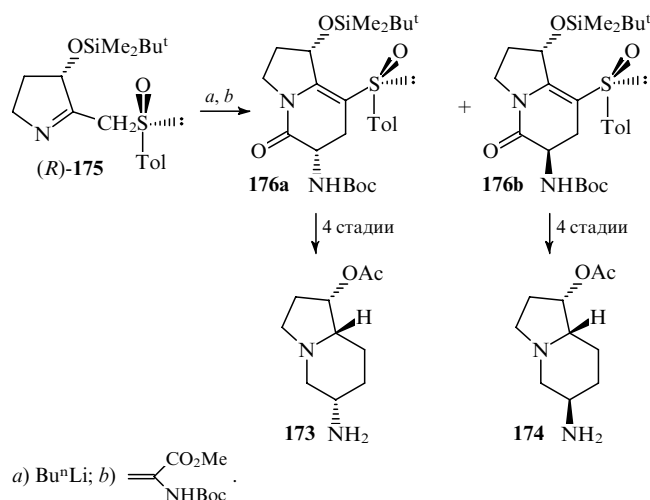
Восстановление продукта реакции **162** до сульфида и последующая циклизация образовавшегося аддукта приводят к замещенному гексагидропенталенону **163**, содержащему кольца *B* и *C* хирзутена. Соединение **163** модифицируют в несколько стадий и затем достраивают кольцо *A* в бициклическом еноне **164**. Осуществить этот синтез, исходя из циклического аллилсульфинил-аниона **165** не удалось,<sup>208</sup> так как оказалось, что анионы из циклических сульфоксидов этого типа дают с 2-метилциклопент-2-еноном только нежелательные  $\gamma$ -аддукты. Однако конструирование молекулы не менее сложного (+)-12,13-эпокситрихоцет-9-ена (**166**), обладающего высокой биологической активностью, удалось осуществить по пути, выбранному на основе ретросинтетического подхода, исходя из циклического аллилсульфида **167**.<sup>209</sup> В этом случае использовали цикlopентенон **168**, дополнительно активированный метоксикарбонильной группой. Аналогичный, но несколько усложненный путь позволил осуществить полный синтез (+)-пенталена, родственного противораковому пенталенолактону.<sup>210</sup>



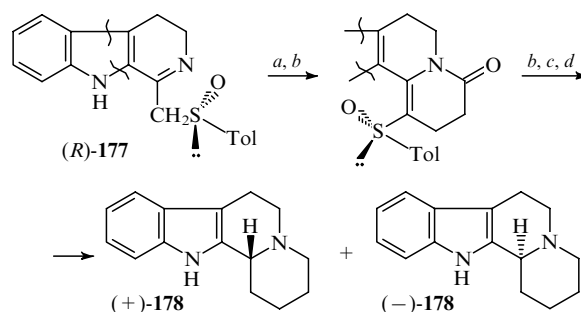
Объемные заместители в циклическом еноне не препятствуют стереоселективному присоединению аллилсульфинил-карбаниона к двойной связи. Примерами могут служить получение ключевого соединения **169** для синтеза метилового эфира ( $\pm$ )-пенталенолактона **E** из бициклического енона **170**,<sup>211</sup> или построение простагландинного предшественника **171** из енона **172** (Пивницкий с соавт.<sup>212</sup>).



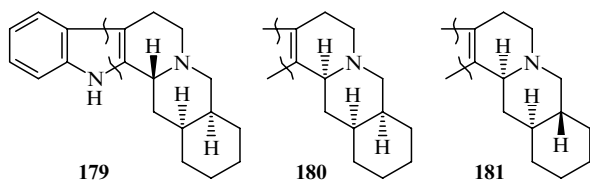
Второе направление работ Хуа с соавт. — конструирование молекул полициклических алкалоидов на основе реакций карбанионов из хиральных сульфинилкетиминов и  $\alpha,\beta$ -непредельных сложных эфиров с последующей (иногда синхронной) циклизацией. Так, полный синтез парасимпатомиметических агентов — (–)-слафрамина (**173**) и (–)-6-эпи-слафрамина (**174**) — удалось осуществить, исходя из аниона (*R*)-**175** и *N*-замещенного метил-2-аминоакрилата.<sup>213</sup> Диастереомеры **176a** и **176b** образуются в соотношении 3 : 2.



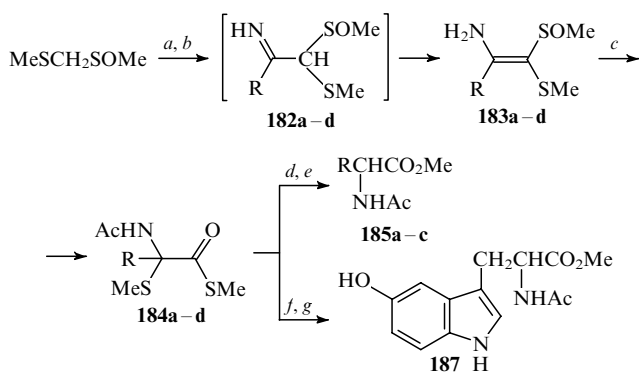
Аналогичная реакция аниона трициклического (*R*)- $\alpha$ -сульфинилкетимина **177** с метилакрилатом была использована для получения эпимеров индоло[2,3-*a*]хинолизида — (+)- и (–)-**178** (соотношение 1 : 1.9). Взаимодействие (*S*)-**177** с метоксикарбонилциклогексеном — ключевая стадия в синтезе пентациклических иохимбановых алкалоидов **179** – **181**.<sup>214</sup>



a)  $\text{LDA}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ; b)  $\text{NaCN} \cdot \text{BH}_3$ ; c)  $\text{Ra/Ni}$ ; d)  $\text{LiAlH}_4$ .



Общий метод синтеза эфиров рацемических  $\alpha$ -аминокислот, предложенный в работе<sup>215</sup>, основан на присоединении карбаниона, полученного из (метилтиометил)метилсульфоксида к связи  $C\equiv N$  нитрилов. Нестабильные аддукты **182a–d** изомеризуются путем прототропного сдвига с образованием енаминосульфоксидов **183a–d**. Перегруппировка Пуммерера под действием  $As_2O_3$  приводит к соединениям **184a–d**, из которых синтезируют рацемические производные фенилглицина, аланина, валина **185a–c**. При обработке соединения **184d** хлоргидратом замещенного фенилгидразина **186** получили метиловый эфир рацемического *N*-ацетил-5-гидрокситриптофана (**187**).<sup>215</sup>



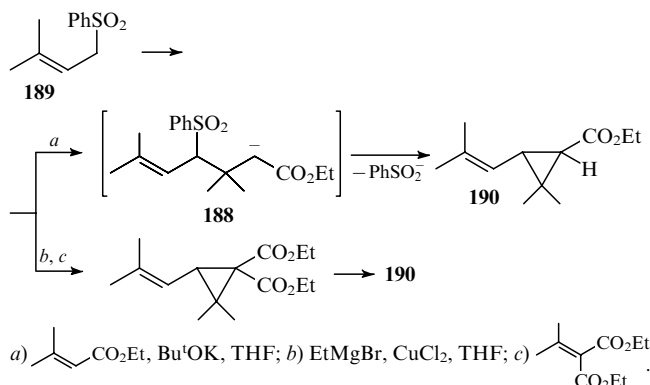
R = Ph (a), Me (b),  $Pr^i$  (c),  $(MeO)_2CH(CH_2)_2$  (d); a) NaH, THF, 20°C; b) RCN; c)  $As_2O_3$ ; d) R = Ph, Me,  $Pr^i$ ; MeOH,  $Et_3N$ ; e) Ra/Ni; f) R =  $(MeO)_2CH(CH_2)_2$ , 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHNH<sub>2</sub>·HCl (**186**); g) Ra/Ni, EtOH.

### 6. Взаимодействие $\alpha$ -сульфонилкарбанионов и активированных C=C-связей

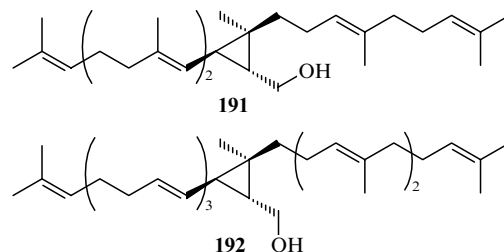
В синтезе природных продуктов нашли применение своеобразные трансформации анионных интермедиатов, образующихся в результате присоединения  $\alpha$ -сульфонил-анионов к активированным двойным связям.

Мартель с соавт.<sup>216</sup> обнаружил, что в результате присоединения  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов, полученных из 3-метилбут-2-ен-1-илсульфонов, к эфирам  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот образуются не обычные аддукты, а продукты перегруппировки первоначального анионного интермедиата. Так, интермедиат **188**, образовавшийся из сульфона **189** и этил-3-метилбут-2-еноата стабилизируется за счет циклизации сульфонил-аниона с образованием этилового эфира *транс*-хризантемовой кислоты (**190**),<sup>217</sup> являющейся компонентом природных инсектицидов — пиретроидов. Оптимальные условия для этой реакции — использование Bu<sup>t</sup>OK в ТГФ при соотношении сульфон:эфир:Bu<sup>t</sup>OK = 1:2:3. В работе<sup>218</sup> этим способом синтезировано большое число арил- и алкилхризантематов; некоторые из них оказались более активными инсектицидами, чем природные пиретроиды.

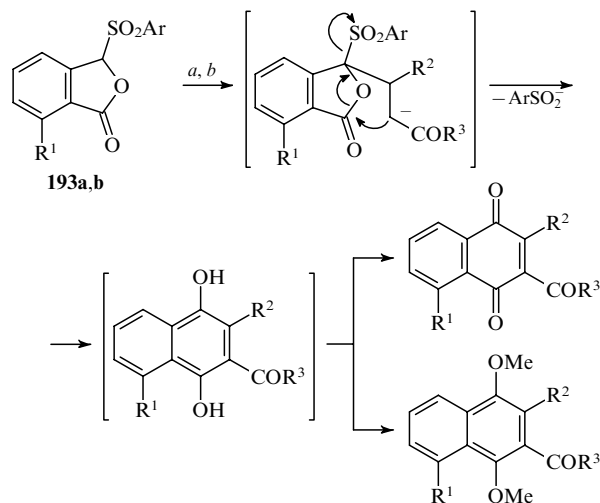
Жюлиа с соавт.<sup>219</sup> получал эфир **190** взаимодействием сульфона **189** с этилмагнийбромидом и затем с диэтилпропилиденмалонатом.



Позже Кемпбел с соавт.<sup>220</sup> показал, что при взаимодействии анионов, полученных из *E*-изомеров полиненасыщенных сульфов, с эфирами полиненасыщенных кислот в условиях, найденных в работе<sup>218</sup>, не происходит изомеризации двойных связей. Этим способом получили исходные вещества для биосинтеза терпеноидов — (+)-прескваленовый (**191**) и (+)-префитоеновый спирты (**192**); одновременно было доказано строение природного префитоенового спирта.

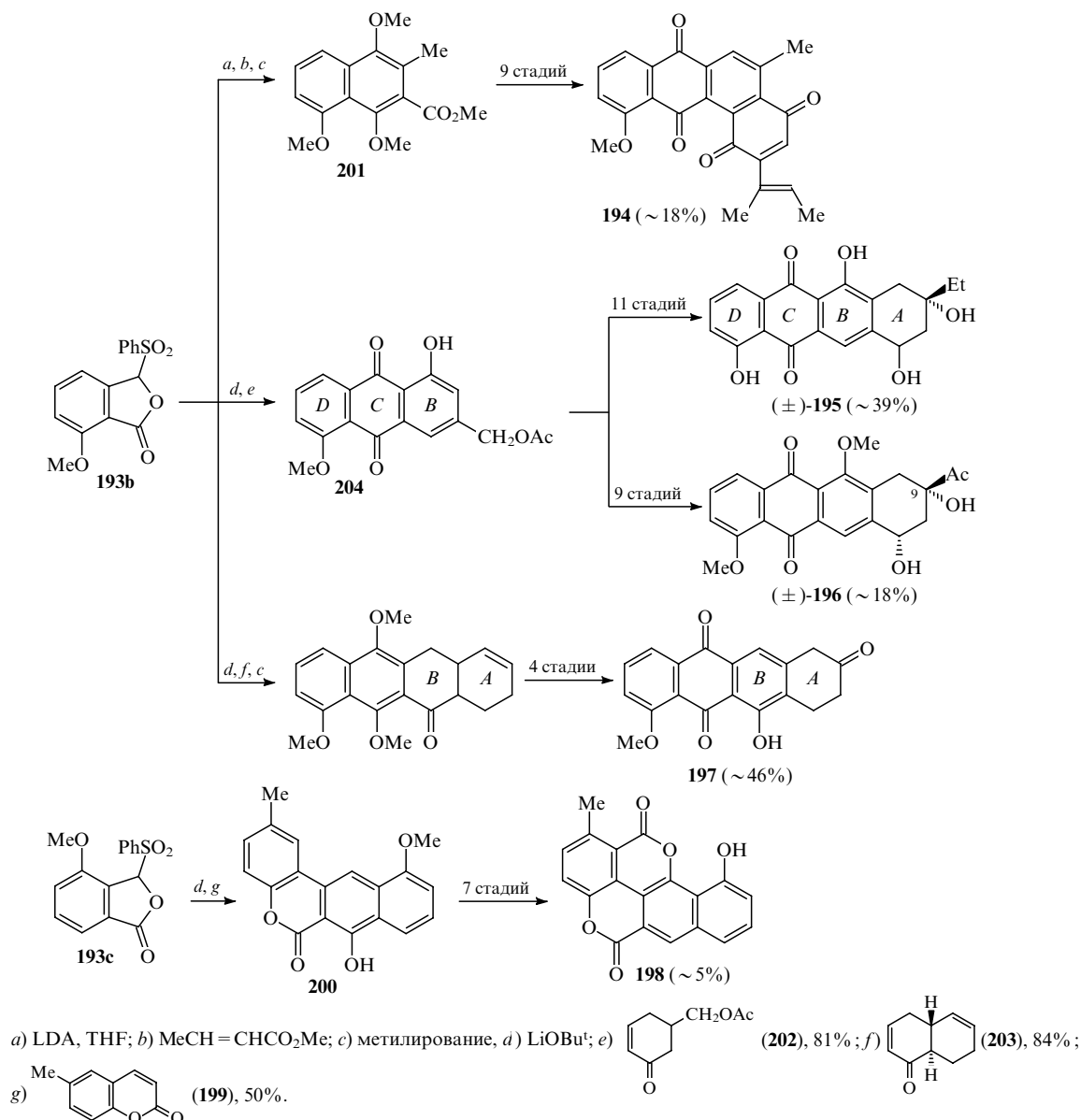


Важную роль в синтезе биологически активных соединений играют реакции между  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями и  $\alpha$ -сульфонилкарбанионами, генерируемыми из 1*H*-бензофуран-1-он-3-фенилсульфона (**193a**) («фталидсульфона») и его аналогов. Хозер и Ри<sup>221</sup> на модельных соединениях **193a,b** и линейных енонах или  $\alpha,\beta$ -непредельных сложных эфирах показали, что образующийся карбанионный интермедиат после циклизации стабилизируется путем отщепления сульфат-аниона. Образовавшийся 1,4-дигидрокси-нафталин легко окисляется до нафтохинона; метилирование предотвращает окисление. Движущей силой процесса, по-видимому, является возникновение выгодной ароматической структуры.



R<sup>1</sup> = H (a), OMe (b); R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = OEt, Me; a) LDA, THF, –78°C; b) R<sup>2</sup>CH=CHCOR<sup>3</sup>.

Схема 9



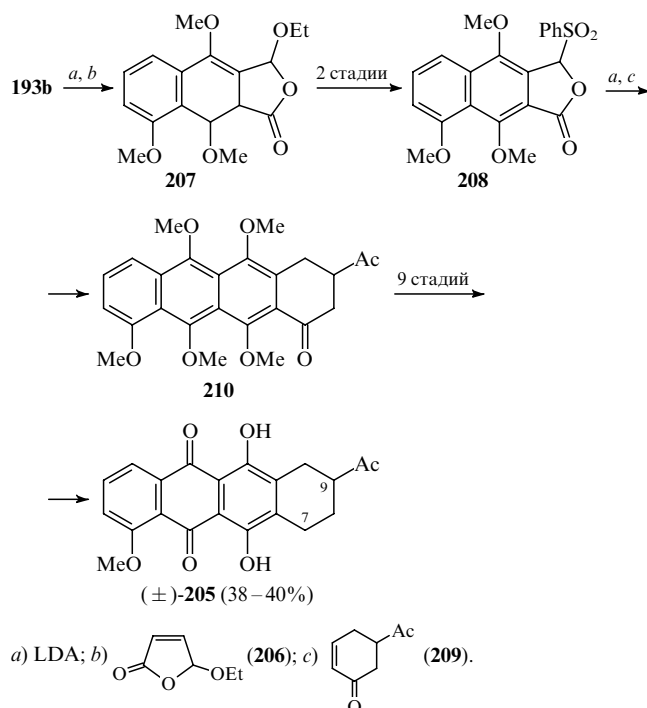
Возможность варьирования строения аналогов фталидсульфона **193a** и особенно  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений позволила создать гибкий и достаточно универсальный метод стереорегулярного ароматического аннелирования, строго контролируемого строением исходных веществ. Метод успешно использовался как Хозером с соавт.,<sup>222–234</sup> так и другими авторами.<sup>235–238</sup> Особое значение он приобрел для синтеза агликонов антибиотиков противоопухолевого действия, например **194–198**. На схеме 9 приведены некоторые стадии полных синтезов этих соединений. Ключевая реакция аниона, полученного из фталидсульфонов **193**, с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями обычно проходит с высоким выходом. (Исключение составляет реакция фталидсульфона **193c** с лактоном **199**, в которой соединение **200** образуется с выходом лишь 50%.) Однако многостадийность дальнейших трансформаций снижает эффективность всего процесса. Так, при полном синтезе антибиотика антра[1,2-*b*]пиранового ряда — *O*-метилкидамицинона **194**, — исходя из фталидсульфона **193b** и метилметакрилата,<sup>222</sup> потребовалось девять стадий для превращения производного нафталина **201** в конечный алкалоид **194**. Гораздо более эффективным является использование в качестве акцеторов Михаэля циклических енонов, таких как соединения **202** или **203**. Так, при взаимодействии фталидсульфона **193b** с 5-ацетоксиметилциклогекс-2-еноном (**202**)

производное антрахинона **204** получается с выходом 81%.<sup>223, 224</sup> И хотя для достраивания кольца *A* и перехода к конечному продукту —  $\gamma$ -цитромицину ( $\pm$ )-**195** — потребовалось 11 стадий, суммарный выход составляет ~39%. Сравнительно невысокий выход ( $\pm$ )-диметил-6-деоксидауномицина ( $\pm$ )-**196**, получаемого из того же предшественника **204**, объясняется образованием на последней стадии примеси его эпимера по атому C(9).<sup>224</sup> Использование простейшего бициклического енона **203** позволяет в пять стадий синтезировать с хорошим выходом тетрациклический трикетон **197** — универсальный предшественник для получения дауномицинов.<sup>225</sup>

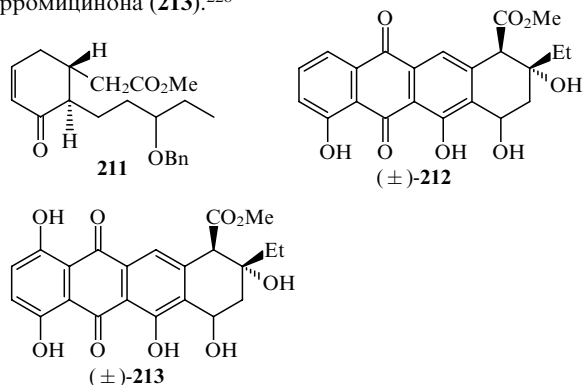
Исключительный интерес к синтезу антибиотиков антрациклинонового ряда (см., например,<sup>239</sup>) объясняется их высокой биологической активностью. Так, с 1970-х годов<sup>239</sup> до настоящего времени дауномицин и адрианомицин, полученные микробиологическими методами, находят применение в клинике в качестве противоопухолевых препаратов.<sup>240</sup>

Хозер с соавт.<sup>227, 228</sup> разработал дополнительные приемы для усовершенствования методик с использованием моноциклических енонов. Так, был осуществлен конвергентный синтез ( $\pm$ )-7,9-дидеоксидауномицинона (**205**) с достаточно высоким выходом.<sup>227</sup> На первой стадии анион, полученный из фталидсульфона **193b** реагировал с 5-этокси-1,5-дигидрофуран-2-оном (**206**). Затем продукт реакции **207** в две стадии

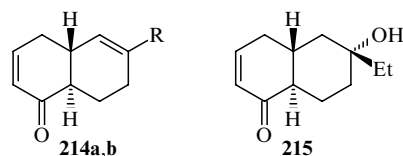
превращали во фталидсульфон **208**. Последующая реакция полученного из него аниона с 5-ацетилциклогекс-2-еном **209** давала тетрациклический продукт **210**, который модифицировали в конечный 7,9-дидеооксидауномицинон ( $\pm$ )-**205**.



Дизамещенный циклогексенон **211** послужил исходным веществом для синтеза рацемического аклавинона (**212**) и пирромицинона (**213**).<sup>228</sup>



Использование бициклических енонов в реакциях аннелирования получило дальнейшее развитие<sup>229–234</sup> после того, как были разработаны методы синтеза соединений **214a,b** и **215**, заместители в которых соответствуют заместителям в кольце A антрациклинонов.

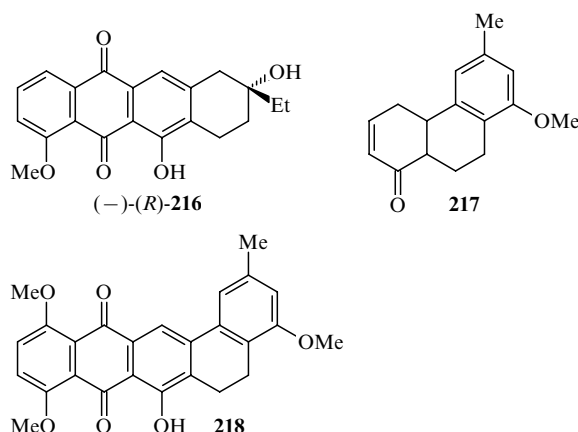


R = Ac (a), Et (b)

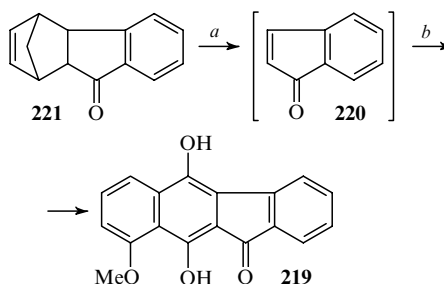
Так, в работе<sup>232</sup> предложен новый, более эффективный способ получения рацемического аклавинона (( $\pm$ )-**212**), исходя из доступных исходных веществ — фталидсульфона **193b** и енона **214b** (общий выход ~17%, считая на 2-этил-акролеин, использованный в качестве исходного вещества для получения енона **214b**). Осуществлен первый регио- и энантиоспецифический синтез в ряду антрациклинонов — получение (–)-(R)-7,11-дидеокси-13-деоксидауномицинона

(**216**) из аниона фталидсульфона **193d** и энантиомерно чистого енона **215**.<sup>233</sup>

Исходя из фталидсульфона **193b** и трициклического енона **217** синтезировано соединение ( $\pm$ )-**218**, имеющее нелинейный бензо[а]нафтаценовый скелет.<sup>234</sup> При этом была решена еще одна проблема: установлена природа и расположение заместителей в кольцах A природных пигментов G2N и G2A.

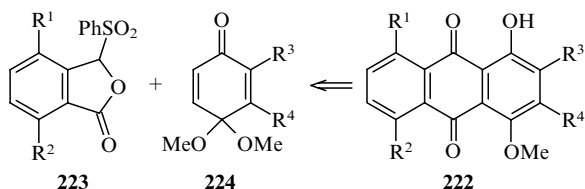


Методику аннелирования по Хозеру распространили также на получение антибиотиков, содержащих пятичленные циклы. Таким способом было синтезировано соединение **219** — близкий аналог кинафлуоренона.<sup>235</sup> Для этого анион, полученный из **193a**, вводили в реакцию с бензоиндананом **220**, синтезированным *in situ* флеш-пирилизом аддукта **221**.



a) флеш-пирилиз, >95%; b) **193a**, LiOBu<sup>t</sup>, –60°C, 73%.

Другие примеры аннелирования по Хозеру включают синтез 1,4-дигидроксизамещенных природных антрахинонов **222** с использованием реакций анионов, полученных из фталидсульфонов **223** с монокеталами замещенных бензохинонов **224**.<sup>236</sup>



R<sup>1</sup>–R<sup>4</sup> = Alk.

Аналогичным способом синтезированы ( $\pm$ )-дауномицин из сульфона **193a** и аналогов монокеталей бензохинонов **224**.<sup>237</sup> Реакцией аниона из 5,6-метилendioксифталидсульфона с метилметакрилатом получены функционально замещенные нафталины, необходимые в синтезе лигнинов.<sup>238</sup>

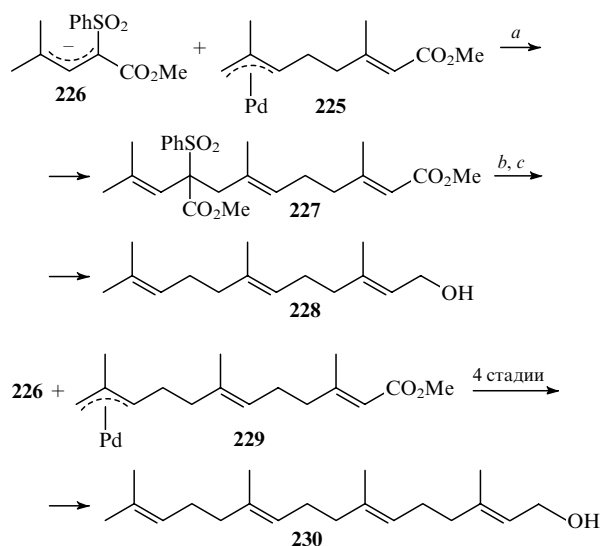
#### в. $\pi$ -Аллильное алкилирование с участием $\alpha$ -сульфонилкарбанионов

Среди процессов с участием комплексов нульвалентного Pd особое место занимает  $\pi$ -аллильное алкилирование. В этих реакциях мягкие нуклеофилы взаимодействуют с играю-

шими роль катионоидной компоненты аллильными комплексами Pd(0), которые получают из аллильных соединений, содержащих легко уходящие группы, такие как ацилокси- или сульфонильные группы. Популярность этой методики объясняется мягкостью условий и высокой стереоспецифичностью. Реакцию можно проводить как со стехиометрическими количествами комплекса Pd(0) в основной среде, так и в каталитическом варианте в нейтральной или слабосредной среде. В последнем случае комплекс Pd(0) можно получать *in situ* из соли Pd<sup>2+</sup>. Введение фосфиновых или других лигандов позволяет изменять регио- и стереохимию реакции (см. обзоры <sup>241–243</sup>).

В этих процессах наряду с другими C-нуклеофилами широко применяют α-сульфонилкарбанионы, активированные соседними оксо-, карбоксильными или сульфонильными группами или (реже) аллильной связью.

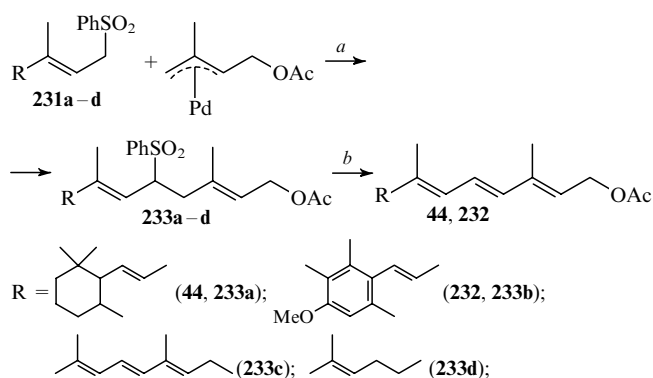
Первый пример использования этой методологии в синтезе биологически активных соединений — работа Троста и Вебера,<sup>244</sup> в которой осуществлен переход от простых терпеноидов к более сложным. Взаимодействие аллильного палладиевого комплекса, полученного из метилгераниата **225**, с амбидентным анионом, который синтезирован действием NaN в ТГФ на метиловый эфир 4-метил-2-фенилсульфонилбут-3-еновой кислоты (**226**), и последующая модификация продукта реакции **227** приводит к фарнезолу (**228**). Аналогичная реакция аниона **226** с аллильным комплексом Pd(0) **229** дает полностью *транс*-геранилгераниол (**230**).



a) dppf (дифенилфосфиноэтан), THF, 25°C, 65%;

b) Bu<sub>3</sub>AlH, MePh, –40°C; c) Li, EtNH<sub>2</sub>, –78°C.

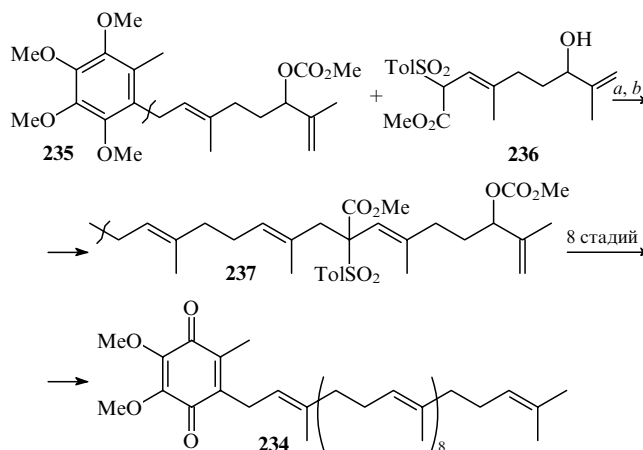
π-Аллильный вариант синтеза ретинолацетата (**44**, 67% *транс*-изомера) был осуществлен<sup>245</sup> при действии заранее приготовленного комплекса Pd(0) пренилацетата на анион,



a) NaN, THF, PPh<sub>3</sub>; b) EtONa, EtOH.

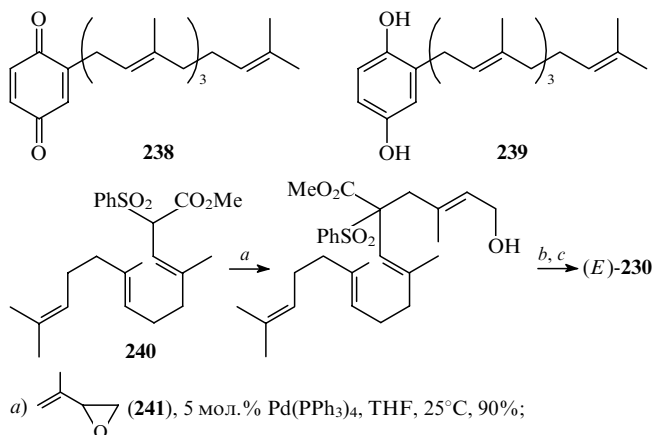
полученный из замещенного аллилсульфона **231a** в присутствии избытка трифенилфосфина. Аналогично синтезирован его аналог **232**, обладающий противоопухолевой активностью. В случае сульфононов, содержащих ациклические заместители R, реакция останавливалась на стадии образования соединений **233c,d**.

Каталитический вариант этой реакции был впервые предложен Тсуджи.<sup>242,246</sup> В качестве уходящей группы рекомендуется использовать метоксикарбонильную группу. Этим методом синтезирован<sup>247</sup> убихинон-10 (**234**) — коэнзим Q<sub>10</sub>, обладающий кардиоваскулярной активностью, — а также его аналоги. Соединение **235**, содержащее аллильную O-метоксикарбонильную группу, вводили в реакцию с анионом активированного сульфона **236**, содержащего аллильную гидроксильную группу. За счет нее в интермедиате **237** создавали новую аллильную O-метоксикарбонильную группу. Многократное повторение взаимодействия с сульфеном **236** и введения группы MeO<sub>2</sub>CO позволяло нарастить полинепредельную цепочку. Завершало процесс окисление ароматического ядра в хиноидное.



a) 5 мол. % Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF; b) MeOCOCl, Et<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Py, PhH.

Аналогичным способом получены природные анальгетики — тетрапентилхинон **238** и -хинол **239**.<sup>248</sup> В каталитическом варианте осуществили<sup>249</sup> синтез *транс,транс,транс*-геранилгераниола (**230**) из α-сульфонилзамещенного эфира **240** и оксирана **241**. В этой схеме металлокомплексный катализ используют для региоспецифического раскрытия оксиранового кольца.



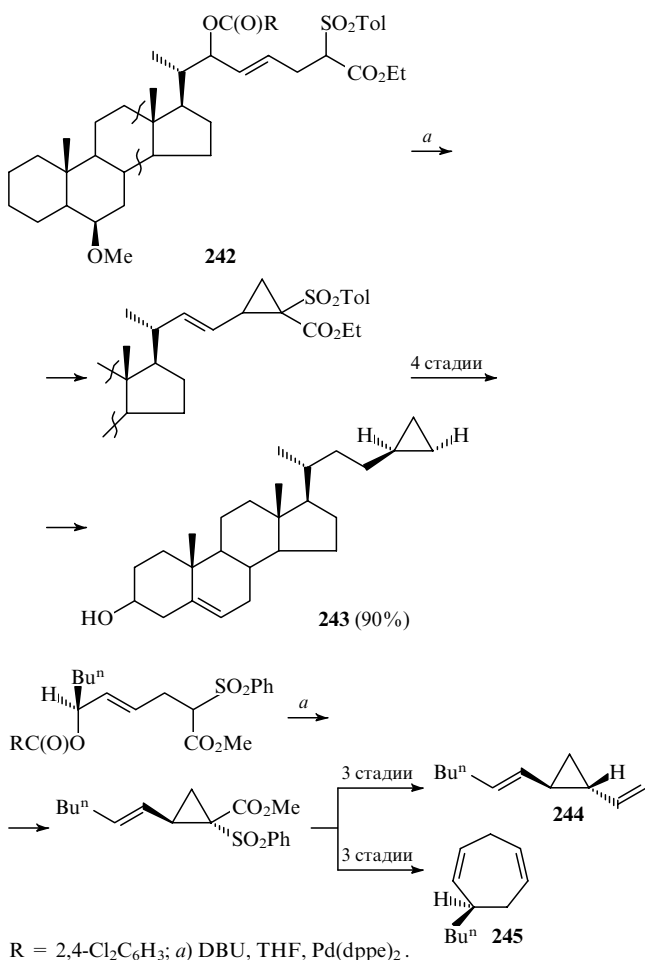
a) **241**, 5 мол. % Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, 25°C, 90%;

b) PhSH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; c) LiBHEt<sub>3</sub>, THF, 5 мол. % PdCl<sub>2</sub>(dppp) (dppp — дифенилфосфинопропан), 100% E.

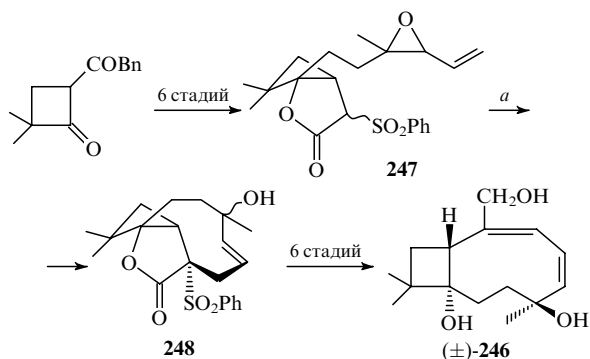
Наибольшее значение каталитический метод приобрел при проведении внутримолекулярных циклизаций, открывших неограниченные возможности для построения (в том

числе диастереоконтролируемого) карбо- и гетероциклов (см. обзоры <sup>250, 251</sup>).

Так, для диастереоселективного введения циклопропанового кольца в молекулу стероида использовали взаимодействие карбаниона, генерированного из сульфонилоксикарбонильного фрагмента соединения **242**, с  $\pi$ -аллильным комплексом Pd, полученным в той же молекуле. Конечный продукт — глаукастерол (**243**) — содержал трехчленный цикл при C(24)–C(25).<sup>252</sup> Аналогичным способом синтезирован 1-метоксикарбонил-1-фенилсульфонил-2-(гекс-1-ен-1-ил)циклопропан, который послужил исходным веществом для содержащего трехчленный цикл диктиоптерина А (**244**) и семичленного диктиоптерина В (**245**).<sup>253</sup>



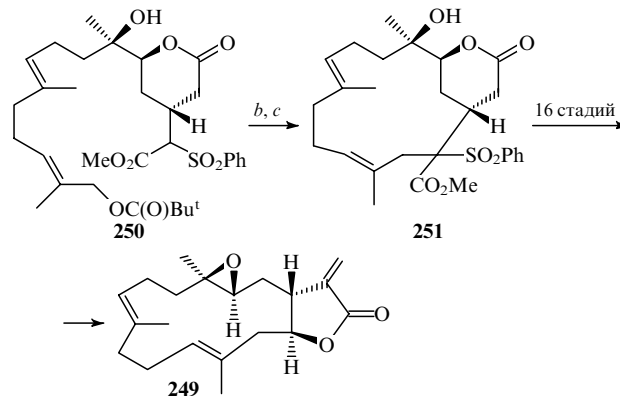
Ниже представлены примеры конструирования более сложных карбоциклов. Бициклический (±)-пунктапоронин В (**246**) синтезирован в 12 стадий, исходя из замещенного циклобутанона.<sup>254</sup> Катализируемая палладием реакция активированного соседней лактонной группировкой  $\alpha$ -сульфонильного фрагмента соединения **247** с аллилоксиановым



a) Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, dppe, THF, 60°C.

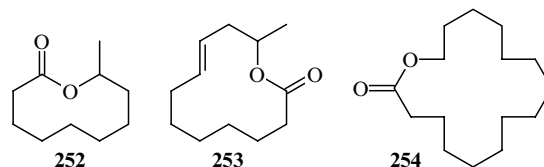
фрагментом дает интермедиат **248**, который переводят в целевой продукт **246**.

При получении 14-членного (±)-изолобофитолида (**249**) анионной частью исходного соединения **250** был метоксикарбонилфенилсульфонилкарбанион, а уходящей группой — пивалат-анион. Образовавшийся макроциклический интермедиат **251** трансформировали в продукт реакции **249**.<sup>255</sup>

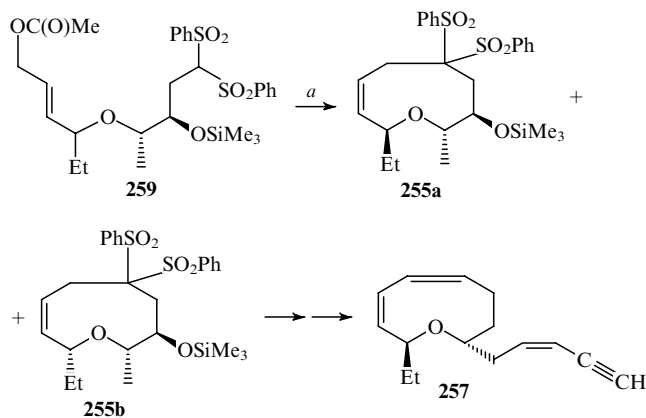


b) *O,N*-бис(триметилсилил)ацетамид, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, dppe, THF;  
c) Bu<sub>4</sub>NF.

Катализируемая комплексами палладия циклизация имеет особое значение для построения средних гетероциклов, широко распространенных в природе, но ранее мало доступных.<sup>256–261</sup> Характерным примером служит синтез ключевых предшественников для получения природных лактонов — 10-членного форкантолида (**252**),<sup>256</sup> 12-членного рецифейолида (**253**)<sup>257</sup> и 16-членного экзальтолида (**254**)<sup>258</sup> из ациклических исходных веществ.



Значительно более сложной оказалась задача конструирования 9- и 8-членных функционально замещенных циклических эфиров **255a,b**, **256** — предшественников оксидинов **257**, **258**, выделенных из водорослей *Laurencia*. Регио- и стереохимическая направленность циклизации ациклических предшественников **259**, **260** определяется местом атаки аниона, полученного из сульфона, на аллилпалладиевый фрагмент и зависит от природы уходящей группы и, особенно, от использованного лиганда. Так, при замыкании цикла в соединении **259** для построения скелета 9-членного бразиле-

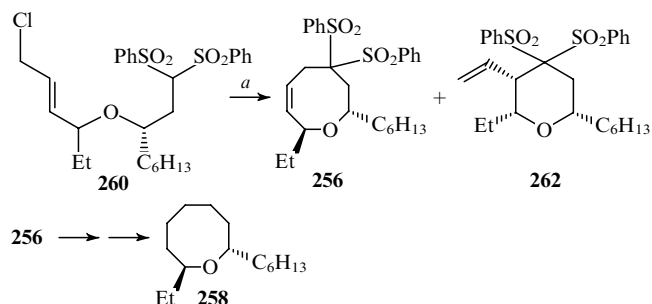


a) 5 мол. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (dba — дибензилиденацетон), 50 мол. % P(OEt)<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF.



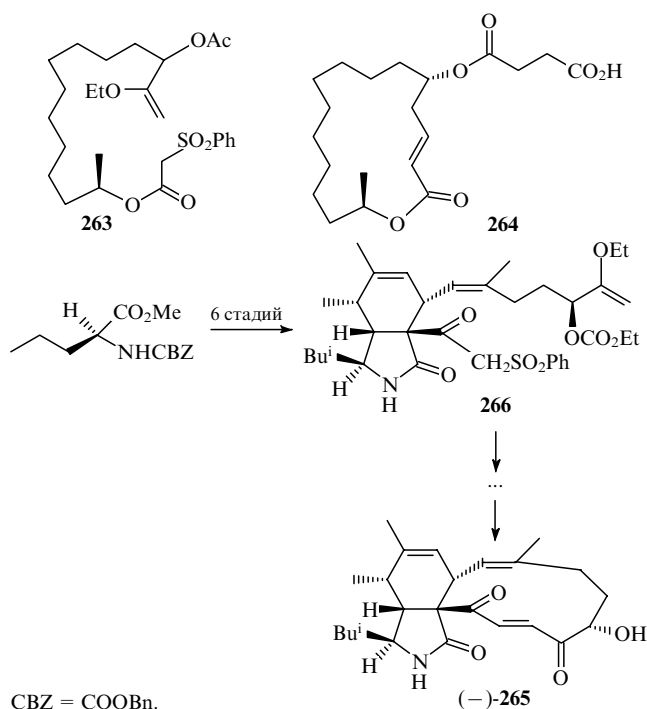
нина (**257**) оптимальной уходящей группой оказалась метоксикарбонилсигруппа, а наилучшим лигандом — триэтилфосфит. Соотношение продуктов циклизации — близкого к природному изомеру *транс-транс*-**255a** и нежелательного *цис-транс*-**255b** — 14:1.<sup>259</sup>

При стереоконвергентном синтезе соединения **256** — предшественника для энантиомерно чистого (–)-лаутизана (**258**) — наилучшей уходящей группой был хлор-анион, а наилучшим лигандом — бисфосфит **261**;<sup>260</sup> выход 8-членного продукта реакции **256** 70% за счет образования шестичленных циклических продуктов **262**.<sup>260</sup>

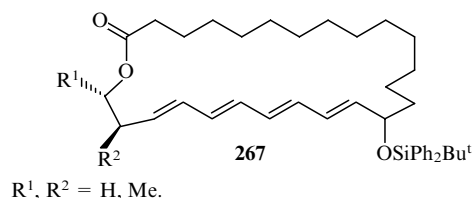


**a)** 5 мол. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{KOH}$ , **261**, ТГФ – диоксан, 80°С.

Особенно интересной задачей являлось построение более сложных гетероциклов — макролидов цитохалазинового ряда, являющихся высокоактивными мембранно-транспортными препаратами с широким спектром биологической активности. Тростом с соавт. осуществлено получение в 12 стадий из ундецинала через соединение **263** модельного антибиотика А 22667718 (**264**);<sup>262</sup> синтез (–)-аспoxалазина ((–)-**265**) из эфира защищенного лейцина в 9 стадий через предшественник **266**;<sup>263</sup> построение 26-членного скелета тетрина (**267**).<sup>264</sup>

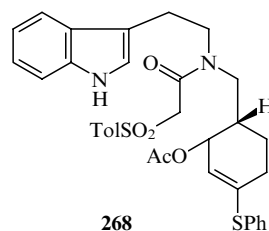


CBZ = COOBn.

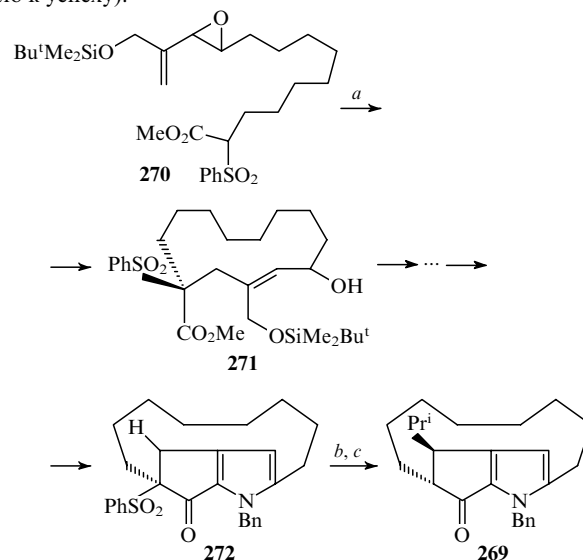


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$ .

Таким же способом синтезирован предшественник пентациклического аллоихимбона путем катализируемого комплексом  $\text{Pd}(0)$  замыкания цикла в соединении **268**, в котором в качестве уходящей использована ацетоксигруппа.<sup>265</sup>



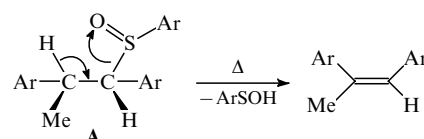
Еще один пример высокой эффективности катализируемой палладием циклизации является 12-стадийный синтез скелета макроциклического противоракового розеофилина (**269**).<sup>266</sup> Переход от ациклического соединения **270** к циклическому предшественнику **271** осуществляется за счет реакции метоксикарбонилсульфонильного фрагмента с аллилпалладиевым комплексом, образовавшимся с участием оксиранового цикла. Группы, активировавшие анионный центр, в ходе циклизации не удаляют, а используют в последующих трансформациях. Так, сложноэфирная группа находит применение при создании трициклического сульфона **272**. Фенилсульфонильная группа в соединении **272** является гомоаллильной, поэтому она легко отщепляется в виде сульфоновой кислоты. Одновременно вводят изопропилную группу к соседнему атому углерода при действии на образовавшийся енон диметилипропилцинкмагнийхлорида (использование более традиционных купратов не привело к успеху).



**a)**  $[\text{Pd}(0)]$ , 85%; **b)** избыток  $\text{Bu}^t\text{OK}$ ; **c)**  $\text{Me}_2\text{Pr}^i\text{ZnMgCl}$ , 51%.

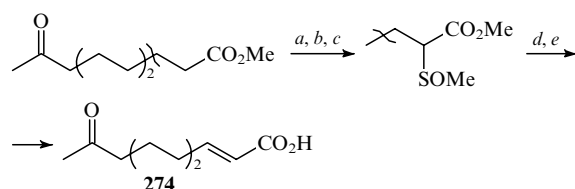
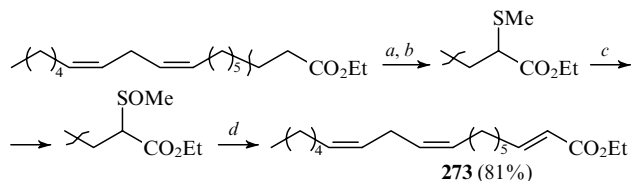
#### IV. Образование $\text{C}=\text{C}$ -связей термоллизом сульфоксидов

Во многих случаях термическое отщепление сульфеновой кислоты от сульфоксидов приводит к образованию (*E*)- $\text{C}=\text{C}$ -связей. Еще Кингсбери и Крам<sup>267</sup> предположили, что при не очень высоких температурах этот процесс идет по согласованному механизму через переходное состояние типа **A**. Позже<sup>268</sup> это было подтверждено кинетическими исследованиями.



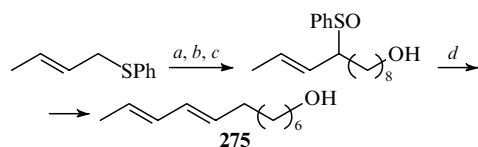
Вариант этой реакции, предложенный Тростом с соавт.,<sup>33–35, 40, 269, 270</sup> нашел широкое применение преимущественно для введения (*E*)-C=C-связей в  $\alpha,\beta$ -положение к карбонильным группам кетонов или сложных эфиров. Эта методика удобна тем, что сульфенилирование–сульфинилирование–дегидросульфенилирование может осуществляться «в одном сосуде». Сначала действием дисульфида в основной среде вводят тиогруппу в  $\alpha$ -положение к электроноакцепторной группе. Она легко окисляется до сульфинильной, которую удаляют термолизом, чаще всего при кипячении в толуоле. Все стадии проходят в мягких условиях; процессу не мешает наличие в молекуле функциональных групп. Температура, необходимая для проведения дегидросульфенилирования, зависит от строения субстрата. Иногда требуется добавление тиофильной ловушки. Этот метод направленного введения (*E*)-C=C-связей успешно дополняет олефинирование по Жюлиа и дегидросульфенилирование гомоаллильных сульфонов.

Первый пример использования последовательности сульфенилирование–сульфинилирование–дегидросульфенилирование для получения природных соединений — синтез компонентов феромонов пчел.<sup>270</sup> Исходным веществом для получения аттрактанта **273** послужил эфир линолевой кислоты. (*E*)-9-Оксододека-2-еновая кислота (**274**) (королевская субстанция — аттрактант пчелиной матки и одновременно феромон муравьев-термитов) получена из эфира азелаиновой кислоты. В обоих случаях термолиз проводили кипячением в толуоле с добавлением карбоната кальция.

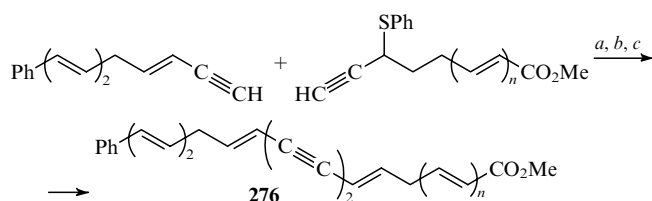


a) cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NPr<sup>i</sup>Li; b) MeSSMe, THF, HMPT, –78°C; c) окисление; d) PhMe, CaCO<sub>3</sub>, 110°C, 16 ч; e) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

Благодаря термодинамической выгодности возникающей системы сопряженных диеновых или ениновых связей, в условиях термолиза легко отщепляются также сульфинильные группы, находящиеся в аллильном или пропаргильном положениях. Таким способом получен додека-8,10-диенол (**275**)<sup>271</sup> (основной компонент феромона яблоневой моли), а также полиненпредельные эфиры **276**, используемые в синтезе



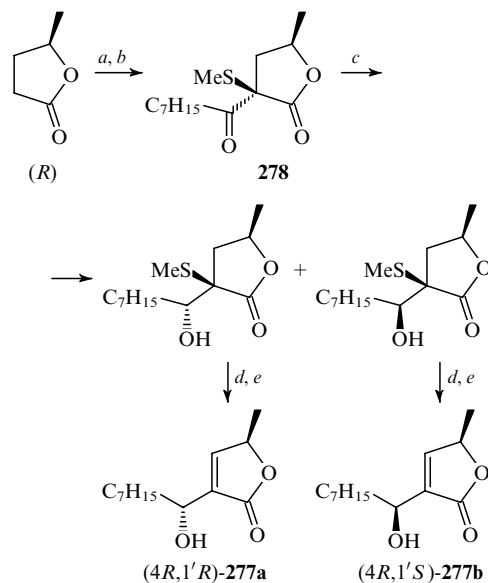
a) LDA; b) Br(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OH; c) ArCO<sub>3</sub>H; d) PhMe, NEt<sub>3</sub>, Δ.



$n = 0, 1$ ; a) Cu(OAc)<sub>2</sub>, Py, EtOH; b) MCPBA; c) PhMe, 50°C, Δ.

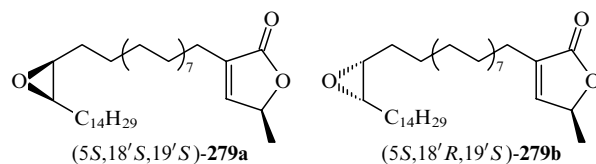
природных ненасыщенных эндиандровых кислот методом мягкой каскадной электроциклизации.<sup>272</sup>

Этим методом легко конструировать и внутрициклические связи C=C. Например, получены все четыре возможных энантиомера природного ингибитора CoA — акаATERИНА (**277**), имеющего скелет ацетогенинового типа, перспективного для борьбы с атеросклерозом.<sup>273</sup> Это позволило приписать природному ингибитору абсолютную конфигурацию (4*R*,1'*R*). Как (+)-**277a**, так и его эпимер по атому C(1) **277b** получены термолизом (после окисления) замещенных валеролактонов, выделенных из смеси продуктов восстановления соединения **278**. Вторая пара эпимеров соединения **277** таким же способом синтезирована из (*S*)- $\gamma$ -валеролактона.

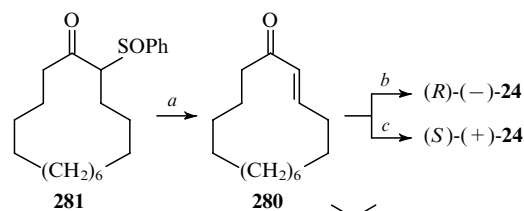


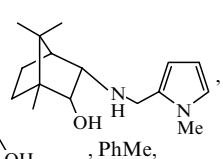
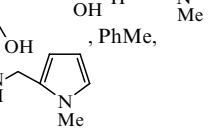
a) LDA, MeSSO<sub>2</sub>Me; b) LDA, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>COCl; c) NaBH<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O; d) окисление; e) PhMe, CaCO<sub>3</sub>, Δ, 3 ч.

Аналогичная методика введения эндоциклической связи C=C использована в работе<sup>274</sup> в синтезе соединений **279a,b**, которые предполагались в качестве возможных стереоизомеров более сложного ацетогенина — эпоксиrolлина А. Однако спектры ЯМР <sup>13</sup>C и масс-спектры обоих стереоизомеров **279a,b** отличались от спектров природного продукта.



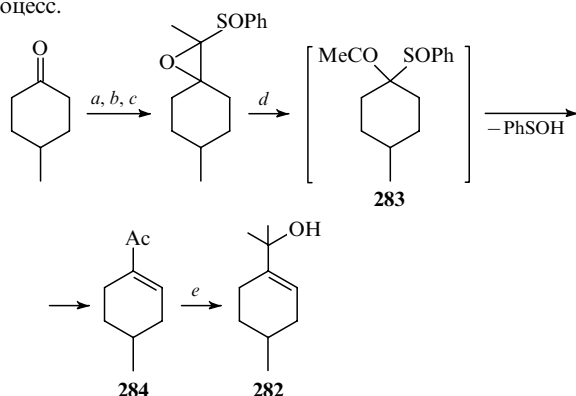
В коротком изящном методе синтеза (+)-(*R*) и (–)-(*S*)-мусконов **24** используют асимметрическое метилирование связи C=C енона **280**, полученного в результате отщепления



a) PhH, CaCO<sub>3</sub>, Δ, 83%; b) MeLi, CuI<sub>2</sub>, , PhMe, THF (ee 100%); c) MeLi, CuI<sub>2</sub>, , PhMe, THF (ee 100%).

бензолсульфеновой кислоты от кетосульфоксида **281**, в присутствии производных D- или L-камфары соответственно.<sup>275</sup>

8-Гидроксимент-3-ен (**282**), входящий в состав эфирного масла мяты, получен в рамках разработанного авторами работы<sup>276</sup> общего метода перехода от насыщенных кетонів к енонам. На первой стадии  $\alpha$ -хлорметилсульфинильный карбанион присоединяется к карбонильной группе 4-метилциклогексанона, давая эпоксид. При перегонке последнего происходит его спонтанная изомеризация и образуется нестойкий кетосульфоксид **283**, легко отщепляющий сульфеновую кислоту. Присоединение MeLi к енону **284** завершает процесс.



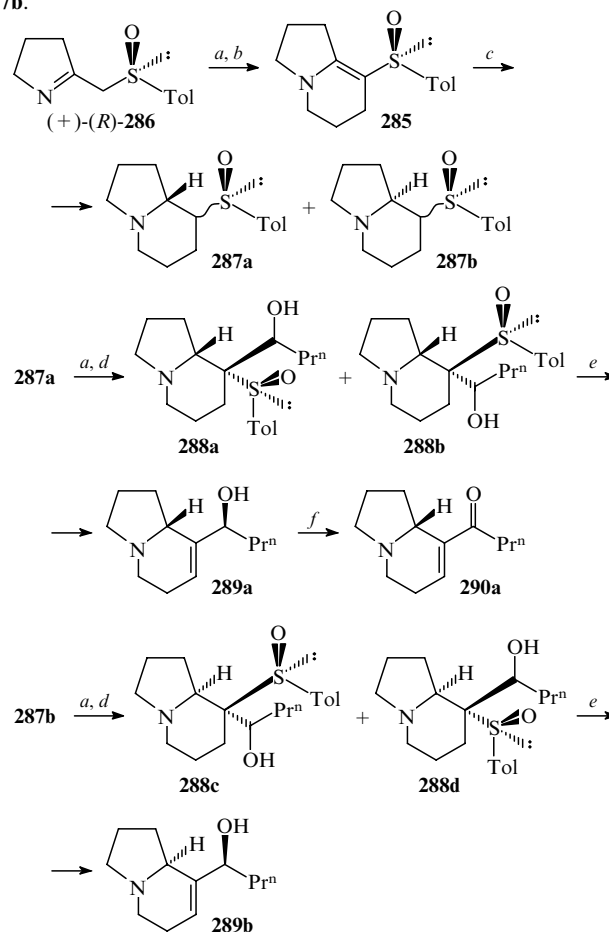
a) LDA, THF; b)  $\text{ClCH}_2(\text{Me})\text{SOPh}$ ; c) NaOH, 90%; d)  $\Delta$ ,  $\text{CaCO}_3$ ; e) MeLi.

Если сульфонильная группа находится в алифатической цепи, то направление и скорость отрыва водорода при термоллизе зависит преимущественно от его кислотности.<sup>35, 269</sup> Однако при термоллизе стероидных сульфоксидов наблюдается стереоконтроль, по-видимому из-за специфики этой системы жестко сочлененных циклов. Так, введение связи  $\text{C}(15)=\text{C}(16)$  в молекулу эстрона не удается осуществить традиционным путем (исходя из  $\text{C}(16)$ -селеноксидов<sup>277</sup>), но ее удалось создать при продолжительном нагревании метилового эфира  $\text{C}(16)$ -(фенилсульфинил)эстрона и только в присутствии трифенилфосфита — активной тиофильной ловушки.<sup>40</sup> Отщепление сульфеновой кислоты от  $\text{C}(1)$ -сульфоксидов кольца A  $5\alpha$ - или  $5\beta$ -холестанов проходит в стандартных условиях.<sup>278</sup> При этом на примере объемных термостойких и несклонных к стереомутации (R)- и (S)-адамантилсульфинильных группировок впервые наблюдали зависимость направления и скорости термоллиза от стереохимии по атому серы. Это позволило создать избирательные методы синтеза труднодоступных  $5\alpha$ - или  $5\beta$ -холест-3-енов и холест-3-енов.<sup>276</sup>

Образование связей  $\text{C}=\text{C}$  термоллизом сульфоксидов использовали и в более сложных синтетических последовательностях. Например, это одна из стадий при построении брефельдина A (**130**)<sup>181, 183</sup> и в синтезе хирзутена<sup>207</sup> (в этом случае применяли термоллиз в щелочной среде по методу, описанному в работе<sup>279</sup>). Другие примеры будут приведены при дальнейшем изложении.

В ходе полного энантиоселективного синтеза индолизиновых алкалоидов элаеоканинов A и B Хуа с соавт.<sup>280</sup> применил большой набор методов, основанных на реакциях сульфинилсодержащих интермедиатов. Енаминоссульфоксид **285** получали путем алкилирующего анилирования при взаимодействии 1,3-диiodпропана с анионом (+)-(R)-сульфинилкетимина **286**. В результате восстановления продукта реакции образуется смесь всех четырех возможных эпимерных индолизиновых сульфоксидов, представленных на схеме попарно, как **287a** и **287b**. Реакция каждого из них с бутаналем в присутствии диизопропиламида лития проходит количественно, не затрагивая важного для дальнейшего хода синтеза хирального центра при атоме C(8a). При термоллизе смеси (2:1) гидроксисульфоксидов **288a** и **288b** образуется единственный продукт — гидроксининдолизин **289a** со связью

$\text{C}(7)=\text{C}(8)$ . При окислении гидроксильной группы он дает (+)-элаеоканин A (**290a**). (–)-Элаеоканин B (**288b**), который в отличие от элаеоканина A является гидроксильным производным, получают термоллизом гидроксисульфоксидов **287c, d** — продуктов реакции бутанала с диастереомерами **287b**.



a) LDA; b)  $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{I}$ ; c)  $\text{NaBH}_4$ , **287a** : **287b** (1 : 1); d)  $\text{Pr}^n\text{CHO}$ ; e)  $110^\circ\text{C}$ , PhMe, ~ 80%; f) PCC, > 90%.

## V. Синтезы на основе реакций ненасыщенных сульфонон и сульфоксидов

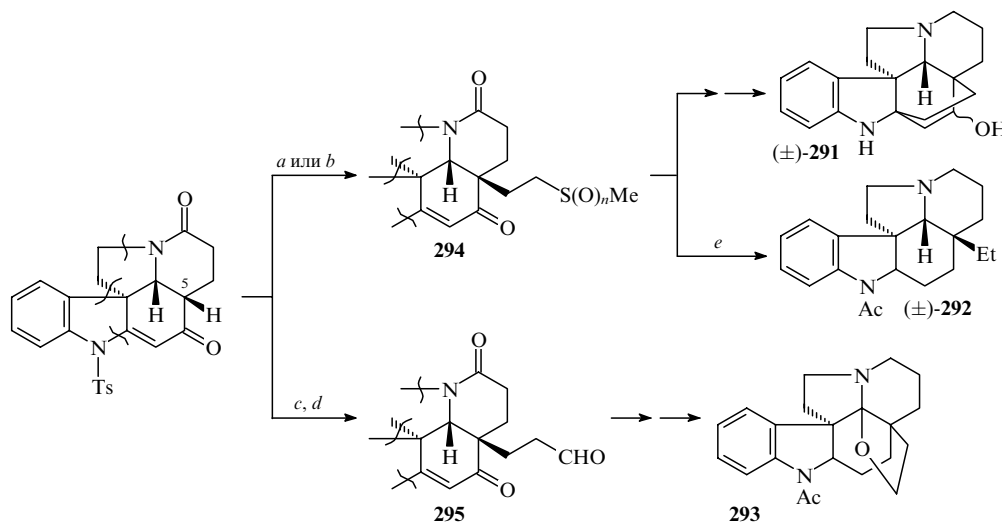
### 1. Присоединение по связям $\text{C}=\text{C}$

#### а. Присоединение C-нуклеофилов

Примером использования ненасыщенных сульфонон и сульфоксидов в качестве акцепторов C-нуклеофила для трансформации ранее построенного основного скелета может служить синтез рацематов алкалоидов семейства *Aspidosperma* **291**–**293** из единого пентациклического предшественника.<sup>281–283</sup> Высокая кислотность атома водорода при C(5) енонового фрагмента позволяет легко генерировать карбанион и осуществить его присоединение по Михаэлю к винилметилсульфону, 1-метилтиовинилметилсульфоксиду, или винилметилсульфоксиду. Дальнейшая модификация аддуктов **294**, **295** включает создание дополнительных циклов в алкалоидах 4-гидроксиаспидофракитидине (**291**) и 1-ацетиласпидоальбидане (**293**) и введение этильной группы в положение 5 в 1-ацетиласпидоспермидине **292** (схема 10).

Значительно более широкое применение винилсульфонон стало возможным благодаря фундаментальным работам Фукса с соавт., которые подробно изложены в обзорах<sup>23, 24</sup>.

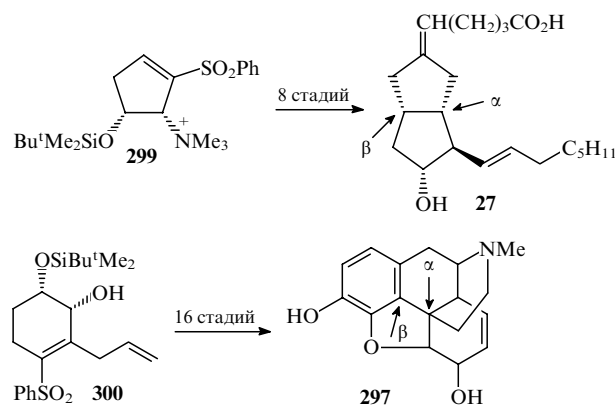
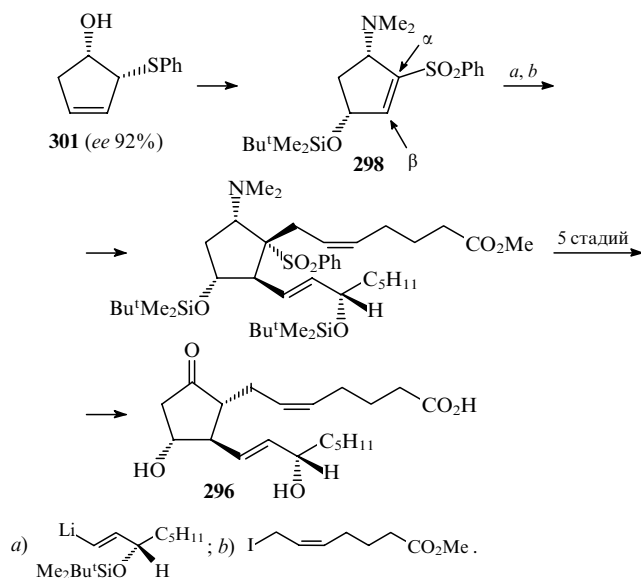
Схема 10



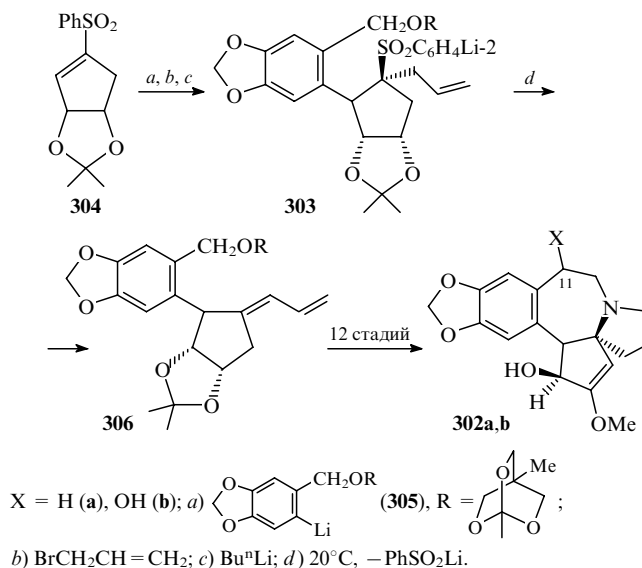
*a)*  $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OK}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OH}$ ,  $n = 2$ ; *b)*  $\text{CH}_2=\text{CHSOMe}$ ,  $\text{LDA}$ ,  $n = 1$ ; *c)*  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{SOMe})\text{SMe}$ ,  $\text{LDA}$ ; *d)*  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; *e)*  $\text{Ra}/\text{Ni}$ ,  $n = 1$ .

Поэтому ниже эти работы будут рассматриваться в общих чертах. Фуком с соавт. разработаны удобные методы синтеза замещенных циклоалкилсульфонов, содержащих в  $\gamma$ -положении свободную или замещенную гидроксильную группу, в том числе и энантиомерно чистых. В винилсульфонах, в отличие от енонов, при атаке даже жесткими нуклеофилами (например, литийалкилами) наблюдается исключительно присоединение по связям  $\text{C}=\text{C}$  по типу реакции Михаэля. Благодаря более высокой нуклеофильности образующегося  $\alpha$ -сульфонилкарбаниона по сравнению с енолятом, удается совместить его присоединение и последующее взаимодействие вновь возникшего  $\alpha$ -сульфонилкарбаниона с внутренним или внешним электрофилом. Таким способом происходит дополнительная функционализация. Наличие в этих винилсульфонах  $\gamma$ -гидроксильных групп позволяет управлять стереохимией процесса.

Приведенная ниже схема отражает в обобщенном виде разработанные Фуком с соавт. конвергентные полные синтезы природных или близких к ним соединений: (–)-простагландина **E<sub>2</sub>** (**296**);<sup>284</sup> (+)-карбациклина (**27**);<sup>285</sup> (±)-морфина (**297**).<sup>286</sup> Ключевой стадией в этих синтезах является последовательность реакций  $\beta$ -присоединение –  $\alpha$ -алкилирование циклоалкилсульфонов **298–300** (места  $\alpha$ - и  $\beta$ -атаки на схеме показаны стрелками).

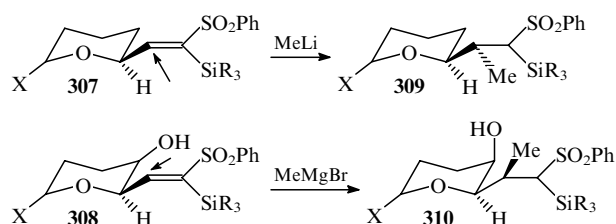


Синтез простагландина **296** из винилсульфона **298** включает всего семь стадий (суммарный выход 13%, считая на 2-фенилтиоциклопент-3-енол **301** с ee 92%).<sup>284</sup> Из других, более сложных синтезов можно отметить получение рацемического цефалотаксина **302a**.<sup>287, 288</sup> Использованная схема интересна разнообразием химических трансформаций. Литиированный интермедиат **303**, образующийся из винилсульфона **304** при последовательном взаимодействии с литиевым производным **305** и аллилбромидом, а затем с

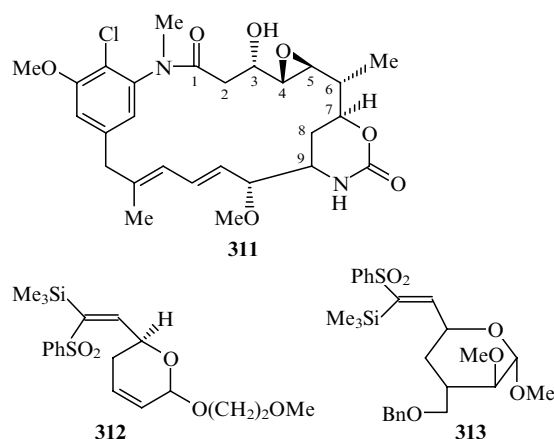


$\text{Bu}^n\text{Li}$ , содержит гомааллильную сульфонильную группу, спонтанно отщепляющуюся в виде литийсульфината. экзо-1,3-Диеновую группировку продукта реакции **306** используют в одной из главных стадий дальнейшего перехода к цефалотаксину — при построении семичленного гетероцикла. Вариации этого метода приводят к 11-гидроксифалотаксину (**302b**). Однако при всем изяществе этот метод оказался непригодным для получения оптически активных форм соединений **302a,b**.<sup>287, 288</sup>

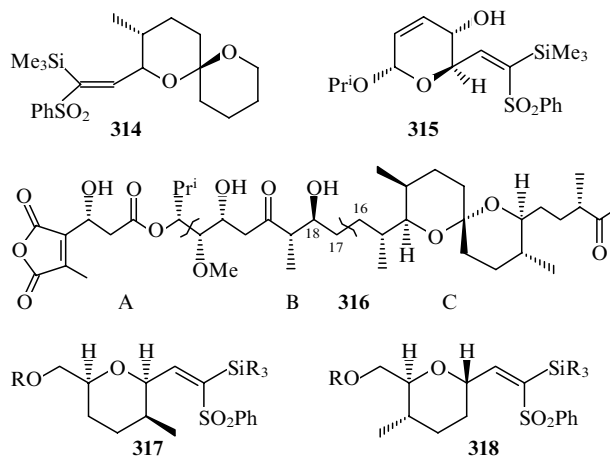
Благодаря разработанному Исобе<sup>289</sup> методу «гетероконъюгативного присоединения» решен важнейший вопрос эффективного стереоконтроля при построении новых ациклических связей C—C с одновременным созданием возможности для дальнейшего наращивания углеродной цепи. Метод опробован на модельных пиранозидах, содержащих  $\alpha$ -силилированный винилсульфонильный заместитель у атома C(5). Хиронами в этом случае служат производные D-глюкопиранозы.



Молекула субстрата благодаря объемному  $\alpha$ -силильному заместителю находится в конформации, в которой направление атаки нуклеофильным реагентом (*син* или *анти* по отношению к атому H при C(5)) зависит как от природы реагента, так и от заместителей в пирановом кольце, способных образовывать с нуклеофилом хелаты. В отсутствие полярных заместителей (соединение **307**) при реакции с алкиллитием наблюдается исключительно *син*-алкилирование.<sup>290</sup> Наличие гидроксильной группы при атоме C(4) в соединении **308** и использование реагента Гриньяра создают условия для исключительного *анти*-алкилирования благодаря образованию хелата с реагентом.<sup>291</sup> Дальнейшее наращивание цепи в промежуточных соединениях **309**, **310** проводили преимущественно алкилированием  $\alpha$ -сульфонилкарбаниона после десилилирования. Метод был использован для введения *син*-метильной группы в положение 6 при полных синтезах мейзина и *N*-метилмейзина,<sup>292</sup> а также рацемического мейтанзинола (**311**)<sup>293</sup> и (–)-мейтанзинола.<sup>294</sup> Исходными соединениями для построения сегмента C(4)—C(9) были винилсульфоны **312**, **313**. Винилсульфоны **314**, **315** в полном синтезе окадаевой кислоты (**94**) использовали для введения *анти*-C(13)-метильной группы в сегмент A<sup>145</sup> и *син*-C(29)-метильной группы в сегмент C.<sup>147</sup>

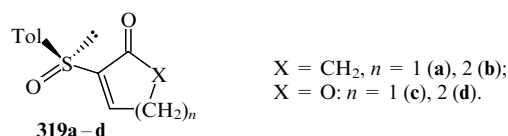


При «псевдоэнантиомерном» присоединении используют  $\alpha$ -силилированные винилсульфонильные группы при атоме C(6) пиранового кольца.<sup>295</sup> В полном синтезе таутомицина (**316**) для создания псевдоэнантиомерного по отношению к окадаевой кислоте спиро-сочленения колец, а также для введения метильной группы в положение 3 сегмента C применили соединения **317** и **318**. Сегменты C и B связывали за счет реакции между сульфонильной группой при атоме C(16) первого и эпоксида при атомах C(17), C(18) второго в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Синтез завершала этерификация с использованием сегмента A.<sup>296, 297</sup>

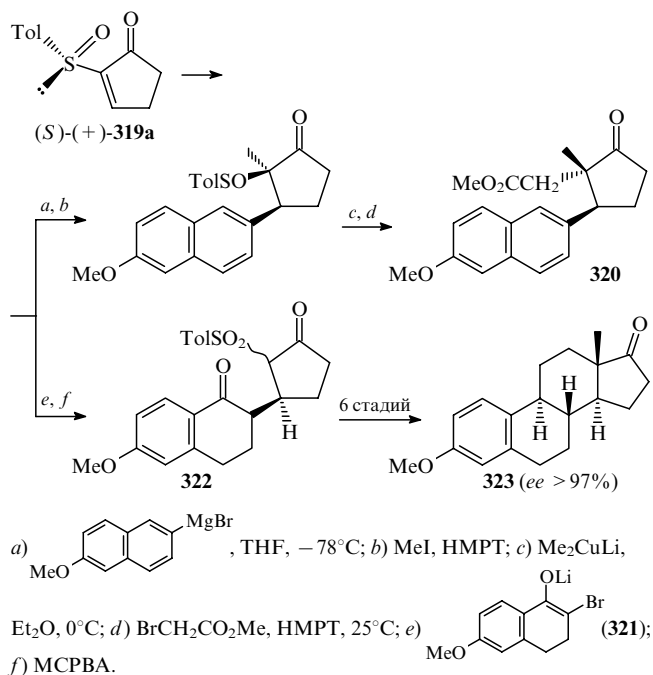


$\text{R} = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$ .

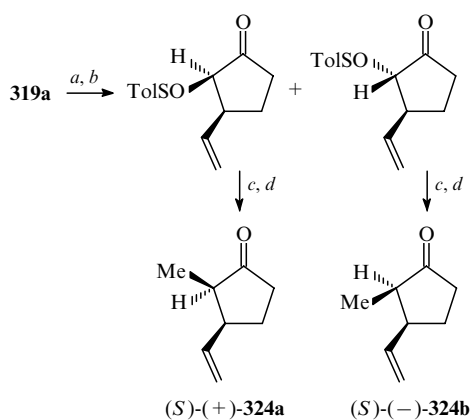
В разработке асимметрического синтеза на основе реакции C-нуклеофилов с энантиомерно чистыми винилсульфонидными ведущую роль играют работы Познера с соавт.<sup>11, 298</sup> В качестве субстратов в этих реакциях используют энантиомерно чистые 2-(сульфинил)циклоалкеноны **319a,b** или 2-(сульфинил)алкенолиды **319c,d**, для которых авторы создали удобные методы синтеза. Карбонильная группа активирует двойную связь, облегчая присоединение C-нуклеофилов по типу реакции Михаэля. Стереохимию присоединения можно контролировать добавлением хелатирующего агента. Так, в присутствии  $\text{ZnBr}_2$ , связывающего сульфонильную и кетогруппы в жесткий хелат, создаются условия для *Si*-атаки нуклеофила. В отсутствие же такой добавки осуществляется преимущественно *Re*-атака.



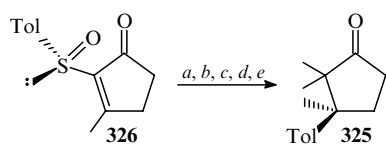
В качестве C-нуклеофилов Познер с соавт. применяли не только металлоорганические соединения, но и литиевые еноляты. Используя энантиомерно чистые предшественники и варьируя параметры реакции, добивались получения веществ с весьма высокой оптической чистотой. Так, формальный синтез метилового эфира (*S,S*)-11-оксоэквиленина осуществили, исходя из (*S*)-(+)-2-(толилсульфинил)циклопент-2-енона ((*S*)-(+)-**319a**) через секостероид **320**.<sup>299, 300</sup> Тот же винилсульфон **319a** дает при действии литийенолята **321** продукт присоединения по Михаэлю **322** с диаселективностью 91–94%. В шесть стадий его превращали в метиловый эфир эстрадиола (**323**) с *ee* > 97%.<sup>301</sup>



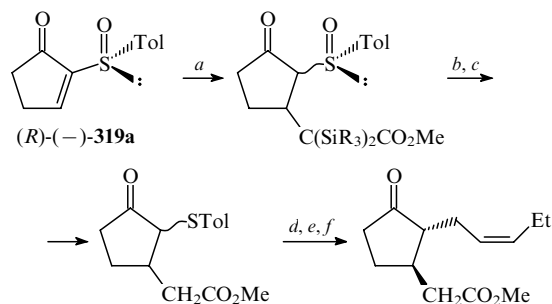
Винилирование винилсульфона **319a** в присутствии  $\text{ZnBr}_2$  и последующее метилирование приводят к смеси диастереомеров тризамещенных цикlopентанонов, восстановительное десульфенилирование которых позволяет получить энантиомерно чистые замещенные цикlopентаноны **324a,b**, необходимые в синтезе стероидов.<sup>302</sup>



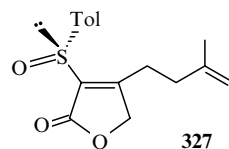
При использовании в качестве исходного вещества 3-алкилзамещенного толилсульфонилциклопентенона создается возможность построения четвертичных хиральных центров.<sup>303</sup> Например, в стереоконвергентном синтезе сексвитерпена (+)- $\alpha$ -купаренона (**325**) применен винилсульфон **326**, однако в этом случае *ee* составляет только 70%.



Синтез энантиомерно чистого (–)-метилжасмоната с *ee* > 98% осуществлен,<sup>304</sup> исходя из винилсульфона (R)-(-)-**319a** в пять стадий.



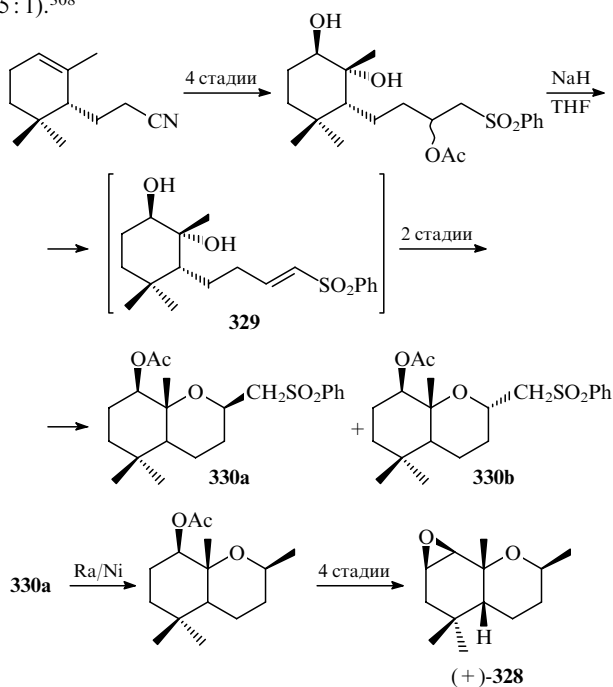
Используя в качестве исходных веществ энантиомерно чистые (S)-(+)-толилсульфинилбутенолид **319c**<sup>305</sup> или -пентенолид **319d**<sup>306</sup> в реакциях с реагентом Гриньяра в присутствии  $\text{ZnBr}_2$  или с замещенными литиевыми енолятами синтезировали энантиомерно чистый (–)-подаризон, обладающий противораковым действием, и 3-замещенные эфиры глутаровых кислот соответственно. Аналогичную реакцию использовали Холтон с соавт.,<sup>307</sup> применивший винилсульфоксид **327** в качестве исходного соединения для формального полного синтеза афидиколина, активного *in vitro* против вируса *Herpes simplex*.



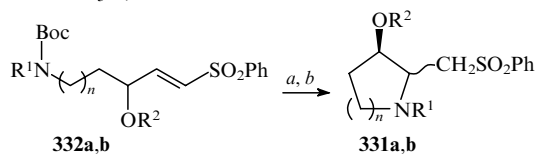
## 6. Присоединение гетеронуклеофилов

Реакции винилсульфонов или -сульфоксидов с алкоолятами или аминами с образованием связей C–O или C–N использовали в синтезе природных продуктов почти исключительно во внутримолекулярном варианте независимо от природы акцептора.

Так, в 15-стадийном энантиоселективном полном синтезе феромона (1R,3S,6R,9S,10S)-9,10-эпокситетрагидроэдулана (+)-**328** ключевой стадией является циклизация гидроксивинилсульфона **329**, приводящая к соединениям **330a,b** (3.5:1).<sup>308</sup>

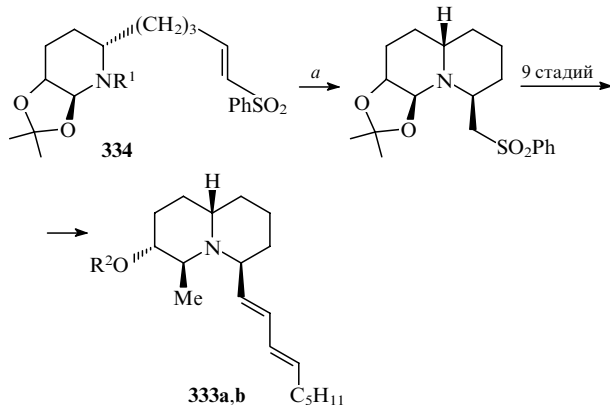


При получении<sup>309</sup> 2,3-дизамещенных пирролидинов **331a** и пиперидинов **331b** (исходных веществ для синтеза биологически активных соединений) из ациклических алкокси- и гидроксизамещенных аминвинилсульфонов **332a,b** циклизация протекала нестереоселективно. Наилучшая *cis*-стереоселективность (~80%) была достигнута при использовании гидроксипроизводных **332a**. *trans*-Стереоселективности способствовала защита гидроксильной группы (лучше всего при  $R^3 = Pr^i_3Si$ ).



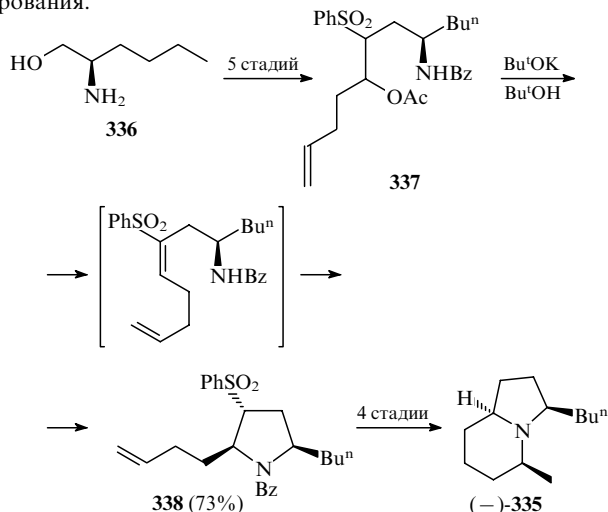
$n = 1$  (**331a**),  $2$  (**331b**);  $R^1 = H$ ,  $(CH_2)_2CO_2Me$ ;  $R^2 = H$  (**332a**),  $Pr^i_3Si$  (**332b**);  $a$ )  $CF_3CO_2H$ ,  $CH_2Cl_2$ ;  $b$ )  $Et_2NH$ , THF,  $-78^\circ C$ .

В более жестко фиксированных системах, например при получении алкалоидов клавепиктинов А и В **333a,b** из моноциклического соединения **334**, циклизация путем  $\beta$ -аминирования двойной связи винилсульфонильного фрагмента проходит с высокой стереоселективностью.<sup>310</sup>



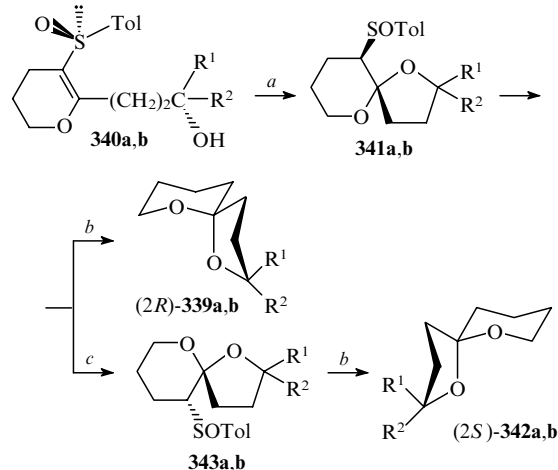
$R^1 = \text{Тгос}$  (триилоксикарбонил);  $R^2 = \text{Ac}$  (**a**),  $H$  (**b**);  $a$ ) 10%  $C/Pd$ , THF,  $NH_4OAc$ ,  $20^\circ C$ , 48 ч, 94%.

При синтезе (–)-мономорина **335** 5-эндо-«тригиклизация» полученного из норлейцинола **336** соединения **337** также проходит<sup>311</sup> с высокой стереоселективностью. В моноциклическом интермедиате **338** создание второго цикла происходит путем внутримолекулярного восстановительного аминирования.



В асимметрическом синтезе существенную роль играют реакции внутримолекулярного присоединения гетеронуклеофилов к связям  $C=C$  винилсульфоксидов.<sup>12</sup>

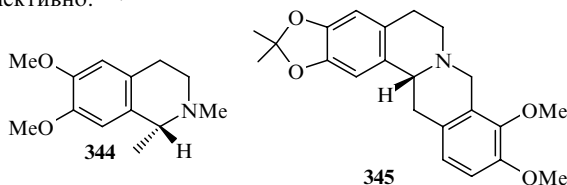
В серии работ Ивата с соавт.<sup>312–315</sup> присоединение к винилсульфоксидному фрагменту отдаленных гидроксильных групп используют для построения энантимерно чистых диоксаспиродеканов и -ундеканов — основных компонентов феромонов многих насекомых. За счет асимметрической индукции хиральной сульфинильной группы обеспечивается энантиоселективность спироциклизации, что выгодно отличает этот метод от описанных, например, в работах<sup>100,101</sup>. Диоксаспиродекананы (*2R*)-**339a,b** — феромоны осы *Paravespula vulgaris*<sup>312,313</sup> — получены действием КН на 5-гидроксидигидропирановые сульфоксиды **340a,b** с последующим восстановительным десульфенированием продуктов реакции **341a,b**. Еще два диастереомера феромона — **342a,b** — синтезированы изомеризацией продукта циклизации в кислой среде и последующим восстановительным десульфенированием изомерных сульфоксидов **343a,b**. При замыкании шестичленных колец за счет аналогичной внутримолекулярной реакции созданы (*R*)- и (*S*)-1,7-диоксаспиро[5,5]ундеканы **61**<sup>313,314</sup> и более сложные молекулы таларомицинов А и В, которые являются метаболитами ядовитого гриба *Talaromyces stipitatus*.<sup>315</sup>



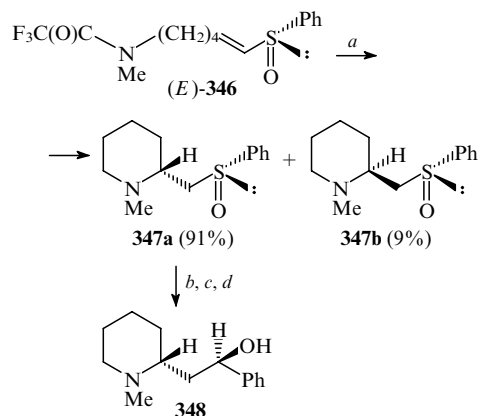
$R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$  (**a**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$  (**b**);  $a$ ) КН, THF,  $-78^\circ C$ ;  $b$ )  $Ra/Ni$ , MeOH;  $c$ )  $TsOH$ .

В уже рассматривавшемся выше методе синтеза предшественника витамина Е — (+)-(*S*)-**122** — Солладье с соавт.<sup>168</sup> в качестве одной из стадий использовал циклизацию за счет реакции отдаленной гидроксильной группы с  $C=S$ -связью хирального винилсульфинильного фрагмента молекулы.

Внутримолекулярным аминированием винилсульфинильных связей могут быть получены полициклические алкалоиды, такие как (+)-карнегин (**344**) или (+)-канадин (**345**), несмотря на то, что этот процесс проходит не всегда стереоселективно.<sup>316,317</sup>

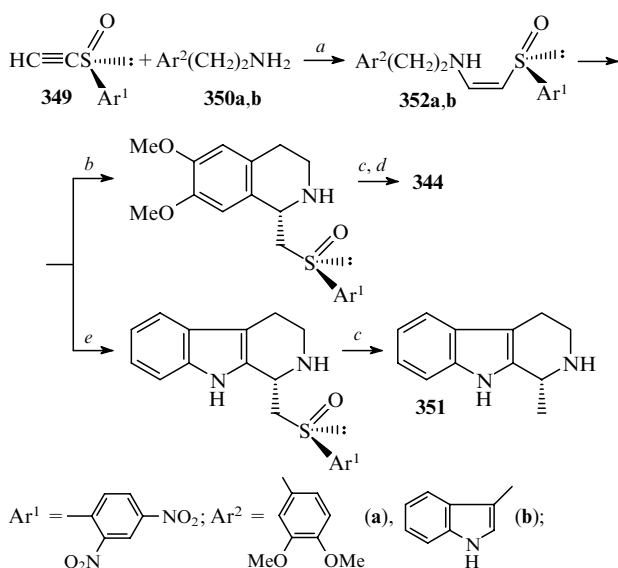


Моноциклические (+)- и (–)-седамины синтезированы<sup>316</sup> из линейных предшественников — замещенных (*E*)- и (*Z*)-алкенилсульфоксидов. Так, циклизация сульфоксида (*E*)-**346** с последующим наращиванием цепи при взаимодействии  $\alpha$ -сульфинилкарбаниона из диастереомера **347a** с бензальдегидом и восстановительное десульфенирование продукта реакции приводят к (+)-седамину (**348**). Исходя из (*Z*)-изомера сульфоксида **346** тем же способом получили (–)-седамин.



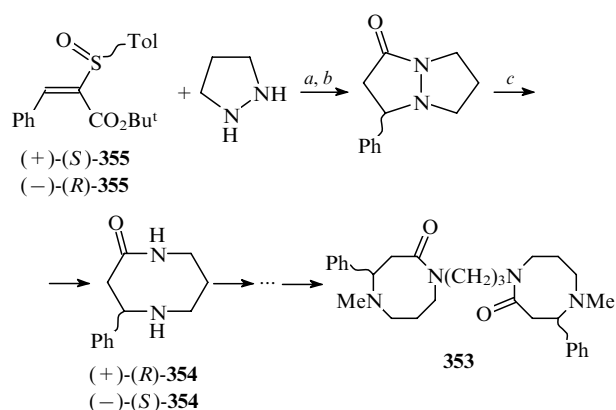
a)  $\text{PhCH}_2\text{NEt}_3\text{OH}$ ,  $-40^\circ\text{C}$ ; b) LDA; c)  $\text{PhCHO}$ ; d)  $\text{Ra/Ni}$ .

Альтернативный метод получения карнегина (**344**) разработан<sup>318</sup> на основе реакции содержащего высокоэлектрофильную тройную связь энантиомерно чистого (*R*)-этинил-2,4-динитрофенилсульфоксида (**349**) с 2-(3,4-диметоксифенил)этиламином (**350a**). Используя амин **350b** с индольным заместителем, с достаточной селективностью получали трициклический алкалоид — (+)-тетрагидрохарман (**351**) — через винилсульфоксид **352b**.



a)  $20^\circ\text{C}$ ; b) **350a**,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 100%; c)  $\text{Ra/Ni}$ ; d)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCNBH}_3$ ; e) **350b**,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 70%.

Межмолекулярная реакция винилсульфинильной связи с азотистым нуклеофилом использована в синтезе уникальных по строению (*R,R*)- и (*S,S*)-гомалинов **353** из эпимерных 4-фенил-1,5-диазациклооктан-2-онов ((*R*)-(+)-**354**) и (*S*)-



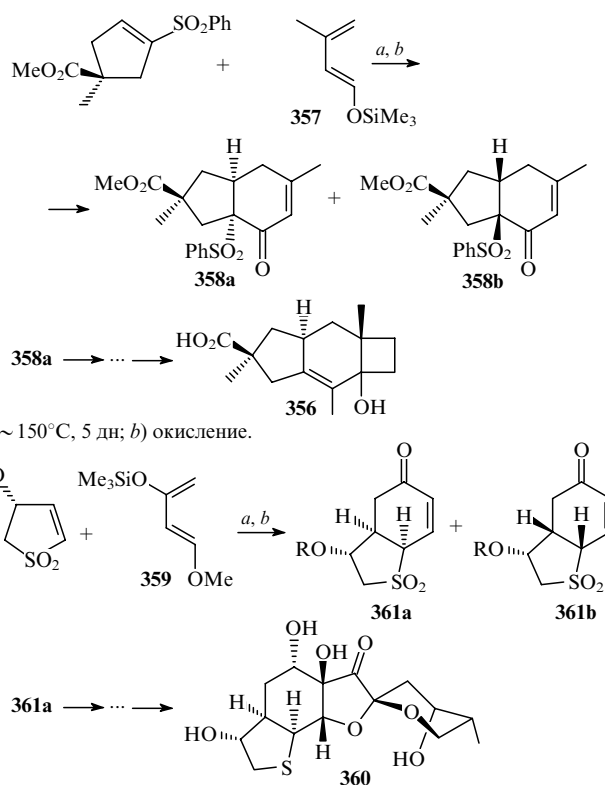
a)  $\text{Bu}^t\text{OK}$ ; b)  $\text{SmI}_2$ ; c)  $\text{Na/NH}_3$ .

(–)-**354**).<sup>319</sup> При взаимодействии пирролизидина в избытке  $\text{Bu}^t\text{OK}$  с энантиомерно чистыми замещенными (*R*)- или (*S*)-(*E*)-винилсульфоксидами **355** и удаления сульфинильной группы действием  $\text{SmI}_2$  образуются бициклические соединения, из которых целевые продукты получают в две стадии после восстановительного разрыва связи  $\text{N}-\text{N}$  действием  $\text{Na/NH}_3$ .

## 2. Реакция Дильса – Альдера

### а. Сульфонил- и сульфинилсодержащие диенофилы

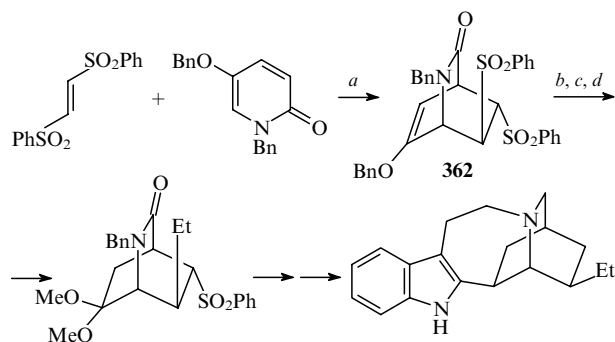
Высокая активность винилсульфонов в качестве диенофилов в реакциях  $[4+2]$ -циклоприсоединения известна еще с 1960-х годов. Винилэтилсульфон легко вступает в реакцию Дильса – Альдера не только с электронообогащенными диенами (с цикlopентадиеном реакция проходит экзотермично), но и с электронодефицитными (например, с гексахлорциклопентадиеном<sup>320</sup>). В дальнейшем, благодаря возможности легкого восстановительного десульфонирования аддуктов, винилсульфоны нашли применение в качестве эквивалентов неактивированных алкенов и алкинов, с трудом вступающих в реакции  $[4+2]$ -циклоприсоединения.<sup>321, 322</sup> Однако реакцию Дильса – Альдера сравнительно редко используют для синтеза биологически активных соединений, возможно, из-за ее невысокой стереоселективности. В синтезе сесквитерпеноидной стерпуровой кислоты (**356**) на первой стадии происходит<sup>323, 324</sup> циклоприсоединение циклического винилсульфона к высокоэлектрофильному диену Данишефского (**357**). Однако соотношение нужного изомера **358a** и нежелательного **358b** составляет  $\sim 2:1$  (суммарный выход конечного продукта 11%). Взаимодействие 3-силокси-2-сульфолена с диеном **359** — ключевая стадия в формальном синтезе брейнолида (**360**) — также проходит неселективно с образованием смеси аддуктов **361a,b**.<sup>325</sup> (*E*)-1,2-бис-(Дифенилсульфонил)этен — более эффективный диенофил. Его реакция с 5-бензоилоксопирид-2-оном идет более селективно и использована в синтезе рацемического ибogaмина через аддукт **362** (суммарный выход 14%).<sup>326, 327</sup>



a)  $\sim 150^\circ\text{C}$ , 5 дн; b) окисление.

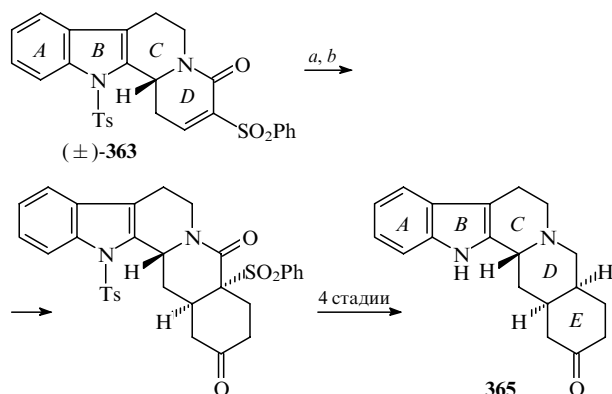
$\text{R} = \text{Pr}_3\text{Si}$ ; a)  $170-180^\circ\text{C}$ , 48 ч; b)  $\text{Py} \cdot \text{TsOH}$ ,  $\Delta$ , 82–85%.





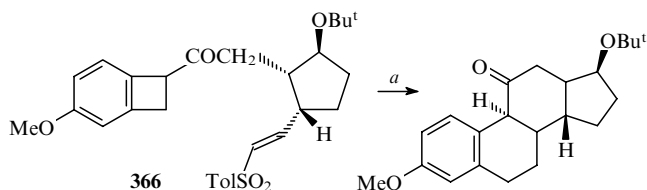
a) 150°C, 8 дн; b) 2 М HCl, (MeO)<sub>3</sub>CH; c) KOH, THF; d) EtCuMgI.

В отсутствие катализаторов реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием винилсульфонов идут при достаточно высоких температурах. Применение катализаторов позволяет смягчить условия реакции и повысить селективность. Так, в присутствии EtAlCl<sub>2</sub> тетрациклический винилсульфон **363** вступает в реакцию Дильса–Альдера с диеном **364** при 0°C с селективностью более 90%. Подобная стратегия наращивания циклов позволила осуществить энантиоселективно по атомам C(15) и C(20) синтез рацемического алкалоидного 3-эпиаллоихимбона (**365**) со скелетом, близким по строению к резерпину.<sup>328</sup>



a)  (**364**), EtAlCl<sub>2</sub>, 0°C; b) 0.5 М HCl.

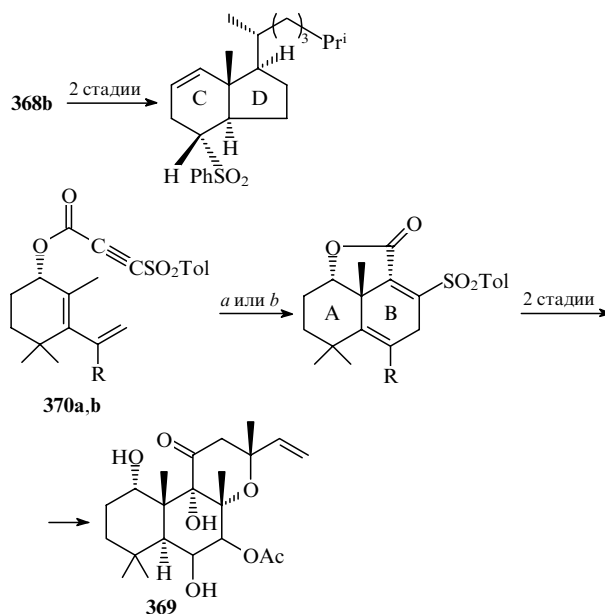
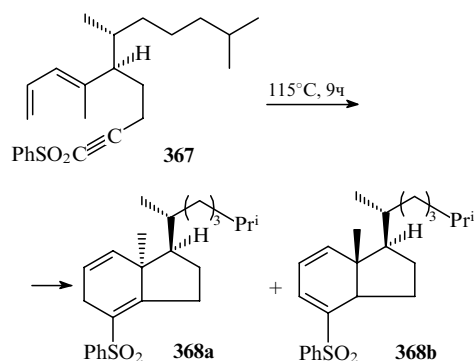
Описано использование внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения с участием α,β-ненасыщенных сульфонильных фрагментов. Так, стереоспецифичное построение скелета *цис-анти-цис*-эстрона осуществили<sup>329</sup> реакцией *о*-хинодиметанового фрагмента, образовавшегося при пиролизе бензоциклобутана **366**, с винилсульфонильной группировкой той же молекулы.



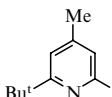
a) 195°C, 1,2-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6 ч, ~62%.

Используя свой опыт по исследованию внутримолекулярных реакций Дильса–Альдера полиеновых сульфонов,<sup>330</sup> Крейг с соавт.<sup>331</sup> попытался использовать этот подход для синтеза витамина D<sub>3</sub> и его аналогов, интерес к которым повысился в связи с открытием у них новых фармакологических свойств.<sup>332</sup> Построение блока CD в синтезе витамина D<sub>3</sub> удалось осуществить,<sup>333</sup> исходя из соединения **367**, содер-

жащего высокореакционноспособное сульфонилэтильное звено. Избирательным гидрированием одной из C=C-связей основного продукта этой реакции — соединения **368b** — получен ключевой интермедиат в синтезе витамина D<sub>3</sub> — сульфон, содержащий кольца CD. Этилсульфонильные предшественники применял Кори с соавт.<sup>334–336</sup> для построения AB-колец форсколина (**369**), обладающего ценными фармакологическими свойствами. Благодаря дополнительной активации тройных связей в соединениях **370a,b** сложноэфирными группировками, циклизация проходила в отсутствие катализатора в мягких условиях с высокой энантиоселективностью.

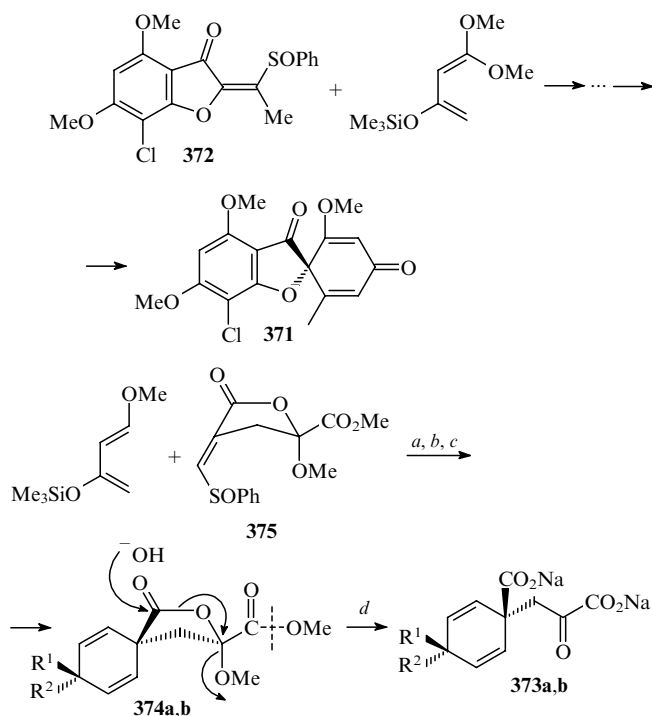


R = H (a), OCO<sub>2</sub>Et (b); a) R = H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C, 36 ч, 64% (ee 97%);

b) R = OCO<sub>2</sub>Et, , 95°C, 48 ч, 65% (ee 93%).

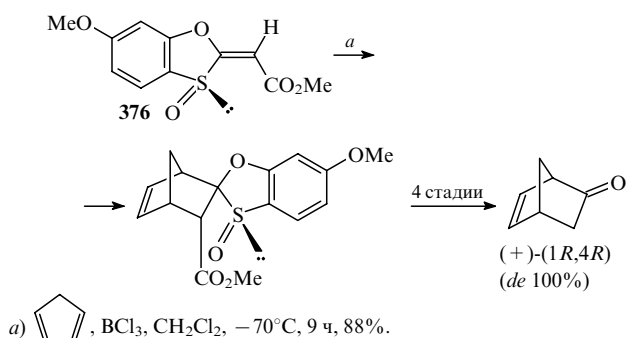
Введение активирующих группировок и добавление катализаторов, смягчающих условия реакции Дильса–Альдера, особенно необходимы при использовании в качестве диенофилов менее реакционноспособных винилсульфоксидов.

Диеновый синтез с участием полифункциональных рацемических винилсульфоксидов применен, например, при получении (±)-дегидрогризофульвина (**371**),<sup>337</sup> исходя из сульфоксида **372**, или натриевых солей префенатов **373** через интермедиаты **374a,b**, полученные из сульфоксида **375**.<sup>338</sup> Данишефский в обзоре своих исследований<sup>339</sup> особо выделил эти работы. Реакции винилсульфоксидов даже с силилосидиенами Данишефского требовали длительного нагревания и сопровождались отщеплением сульфеновой кислоты.



$R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**a**);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{OH}$  (**b**); *a*)  $100^\circ\text{C}$ , 20 ч; *b*) AcOH, AcOEt; *c*) BBN (9-борабициклононан); *d*) NaOH.

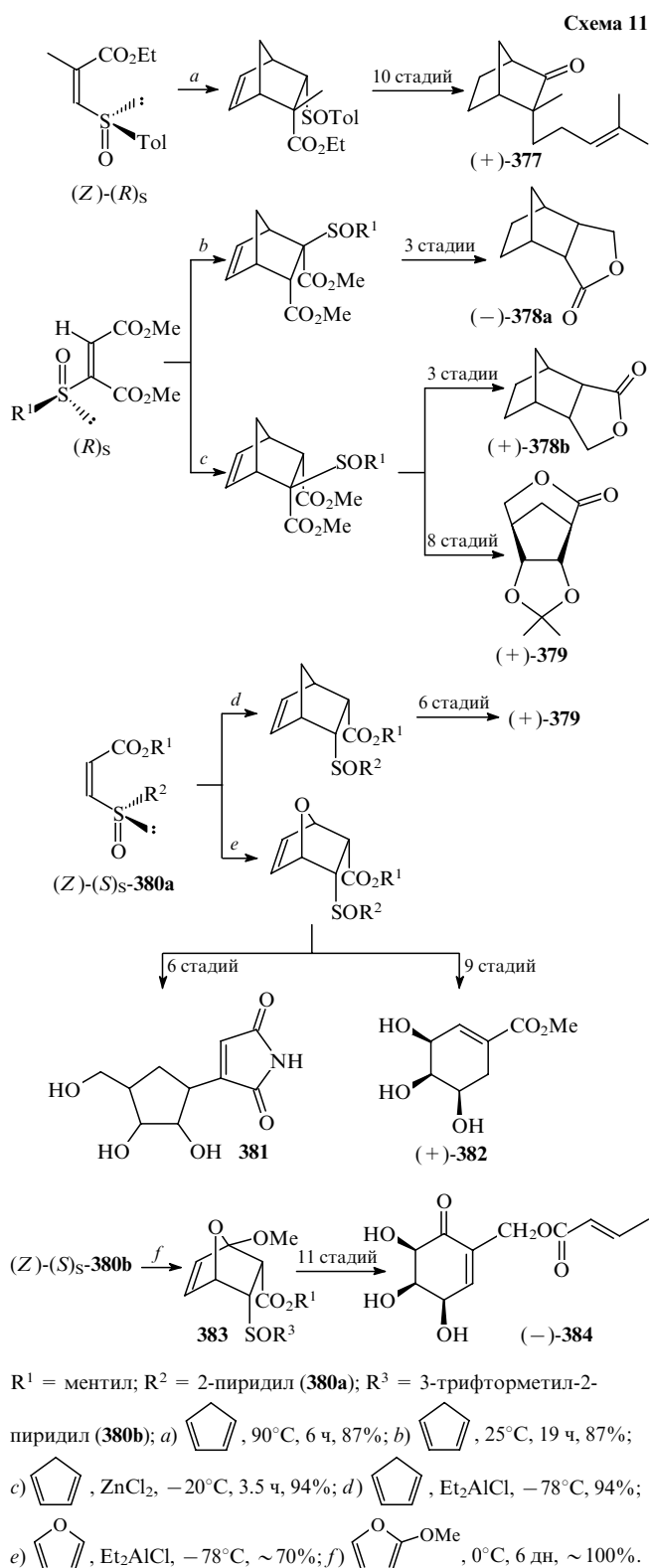
Однако основной задачей являлась разработка методов эффективного асимметрического синтеза, исходя из энантиомерно чистых сульфинилсодержащих диенофилов. Поиск оптимальных условий реакции и подбор хирального сульфинильного диенофила для синтеза (+)-(1*R*,4*R*)- и (-)-(1*S*,4*S*)-энантиомеров норборн-4-енона проводили на примере реакций [4+2]-циклоприсоединения цикlopentадиена к (+)-(*R*)-винилтолилсульфоксиду<sup>340</sup> и его аналогам.<sup>341,342</sup> Полная селективность была достигнута лишь при использовании более сложного соединения — эквивалента кетена **376**, который при  $-70^\circ\text{C}$  в присутствии  $\text{BCl}_3$  давал с цикlopentадиеном единственный аддукт.<sup>343</sup> Селективность обусловлена образованием хелата с  $\text{BCl}_3$  при участии как сульфинильной, так и метоксикарбонильной группы субстрата. Надо отметить, что некаталитическая реакция приводит к смеси всех возможных энантиомерных аддуктов.



*a*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-70^\circ\text{C}$ , 9 ч, 88%.

Основной вклад в разработку методов асимметрического синтеза природных соединений, исходя из хиральных сульфинилсодержащих диенофилов, внес Койзуми с соавт.<sup>344–347</sup>

В синтезе (+)-этил-β-санталена **377** использована реакция с цикlopentадиеном этил-(*Z*)-(*R*)<sub>S</sub>-2-метил-3-(толилсульфинил)проп-2-еноата.<sup>344,345</sup> Дополнительный по сравнению с толилвинилсульфоксидом электроакцепторный заместитель при C=C-связи винилсульфоксида позволяет заметно снизить температуру процесса и повысить его энантиоселективность. Эффект второй алкоксикарбонильной группы в



$R^1 = \text{ментил}$ ;  $R^2 = 2\text{-пиридил}$  (**380a**);  $R^3 = 3\text{-трифторметил-2-пиридил}$  (**380b**); *a*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 6 ч, 87%; *b*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 19 ч, 87%;

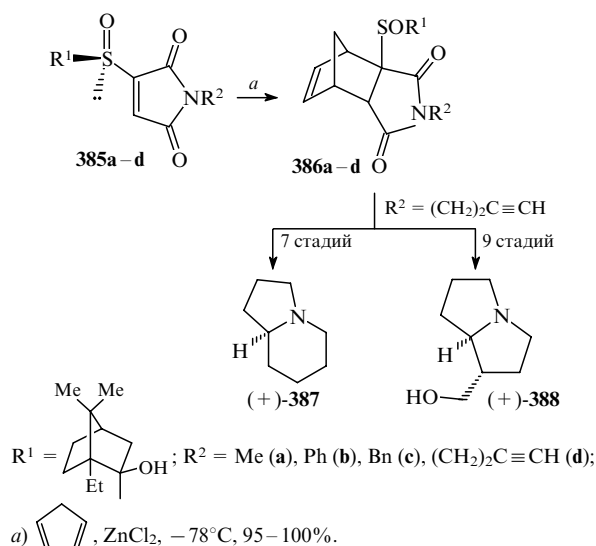
*c*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 3.5 ч, 94%; *d*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 94%;

*e*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , ~70%; *f*)  $\text{Cyclopentadiene}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 6 дн, ~100%.

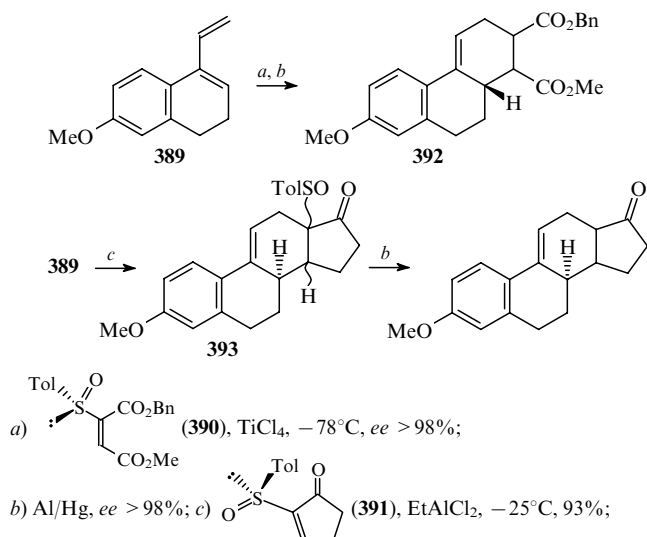
(*R*)<sub>S</sub>-диметил(ментилсульфинил)малеате создает возможность высокоэнантиоселективной реакции с цикlopentадиеном при комнатной температуре, что было использовано при получении энантиомерно чистого бициклического лактона **378a** — исходного вещества для синтеза многих природных продуктов.<sup>346</sup> Применение солей цинка в качестве катализаторов позволяет понизить температуру реакции до отрицательной, однако образуется изомерный аддукт, который можно трансформировать в лактон **378b** или в «лактон Оно» (**379**) — важный предшественник в синтезе природных соединений, например карбоциклических нуклеозидов.<sup>347</sup>

Лактон **379** может быть также синтезирован, исходя из аддукта ментил-(*S*)-3-(2-пиридилсульфинил)акрилата (**380a**) с цикlopentadiеном, полученного с высоким выходом в присутствии  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ .<sup>348</sup> Недавно<sup>349</sup> этот аддукт был применен в полном синтезе алкалоида *цис*-трикентрина В. Селективность конденсации соединения **380a** с менее активным фураном ниже, тем не менее эта реакция была использована для получения D-шоудомидина **381** и метил-5-эпи-шикимата **382**.<sup>350</sup> Своеобразным чемпионом среди диенофилов этого ряда является сульфоксид **380b**, в пиридиновый заместитель которого введена трифторметильная группа. Его аддукт с 2-метоксифураном **383**, образующийся с количественным выходом при 0°C в отсутствие катализатора, использован в синтезе ингибитора глиоксилазы I (**384**) (схема 11).<sup>351</sup>

Эффективными диенофилами являются хиральные *N*-замещенные сулфинилмалеимиды **385a–d**, образующие с цикlopentadiеном в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  при низких температурах с количественным выходом почти исключительно *экзо*-аддукты **386a–d**.<sup>352</sup> Аддукт **386d** использовали<sup>353</sup> для синтеза бициклических алкалоидов (+)-индолизидина **387** и (+)-лабурнина **388**.



Перспективным является поиск новых типов электронобогатенных диенов, что позволит расширить синтетическое применение сулфинилсодержащих диенофилов. Например, при конденсации «диена Дейна» (**389**) с сулфинилзамещенным эфиром малеиновой кислоты **390**<sup>354</sup> или с сулфинилзамещенным цикlopentenеном **391**<sup>355</sup> получены с



высокой диастереоселективностью аддукты **392** и **393** — предшественники в синтезе стероидов. Взаимодействие диена **389** с сульфоксидом **390** сопровождалось спонтанным отщеплением сульфеновой кислоты.

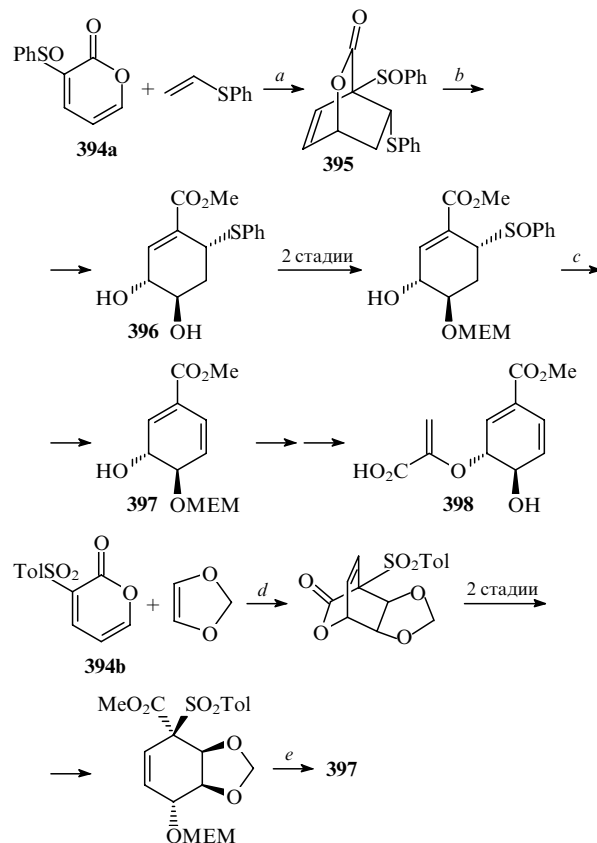
## б. Сулфинил- и сулфинилсодержащие диены

Сулфинилзамещенные и особенно энантимерно чистые сулфинилзамещенные диены пока сравнительно редко применяются в синтезах природных продуктов.

Эванс<sup>356</sup> впервые предложил tandem реакции [4+2]-циклоприсоединения и сулфинил-сульфенатной перегруппировки аддукта на примере синтеза производного ряда хазубана.

Позднее Познер с соавт. (см. обзор<sup>357</sup>) систематически исследовал реакцию Дильса–Альдера между 3-сулфинил- (**394a**) и 3-сулфинил-2-пиронами (**394b**) и электронобогатенными диенофилами, такими как виниловые эфиры или винилсульфиды. В отличие от других замещенных пиранов, для которых реакция Дильса–Альдера идет только при высоких температурах (что приводит к распаду образовавшихся первоначально аддуктов) пираны **394a,b** при низких температурах (иногда при повышенном давлении) образуют полизамещенные бициклические лактоны, являющиеся прекрасными исходными веществами для многих природных соединений.

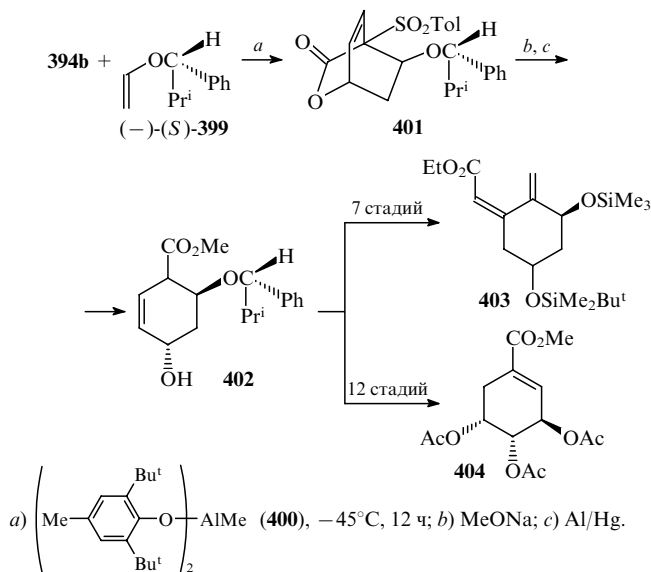
Так, сулфинилзамещенный пиран **394a** и винилэтилсульфид стереоселективно образуют<sup>358</sup> *эндо*-аддукт **395**, превращающийся путем сульфоксид-сульфенатной перегруппировки в условиях щелочного метанолиза в тетразамещенный циклогексен **396**. Дальнейшие трансформации приводят к замещенному циклогексадиену **397** — ключевому соединению для получения (±)-хоризмовой кислоты (**398**). Более короткий путь для синтеза циклогексадиена **397** основан на реакции сулфинилпирана **394b** с 1,3-диоксолом.<sup>359</sup>



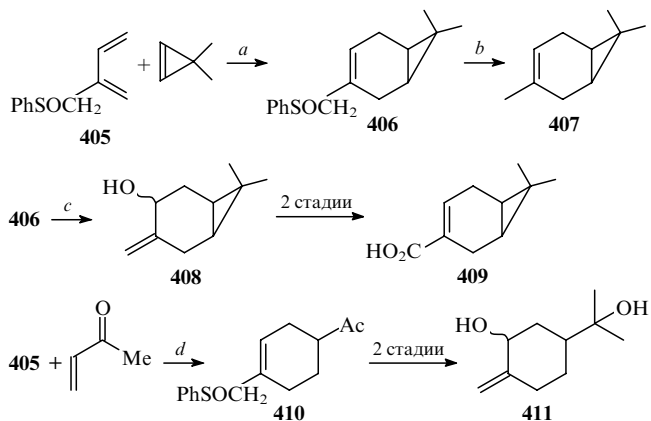
a)  $20^\circ\text{C}$ , 0.8 кбар, 73%; b)  $\text{MeONa}$ , 90%; c)  $85^\circ$ ;

d)  $25^\circ\text{C}$ , 11–12 кбар, 87%; e)  $\text{Zn}$ , 87%.

Асимметрические синтезы ряда природных соединений в энантиомерно чистой форме Познер с соавт. осуществили, вводя сульфонилипирон **394b** в реакцию Дильса–Альдера с оптически чистым виниловым эфиром (–)-(*S*)-**399**<sup>360–362</sup> при катализе кислотой Льюиса **400**.<sup>360</sup> Трансформация полученного с высокой стереоселективностью *эндо*-аддукта **401** приводит к тризамещенному циклогексену (–)-**402**. Несколько худшая стереоселективность достигается при проведении этой реакции в отсутствие катализатора при 25°C.<sup>361</sup> Соединение **402** служит исходным веществом для получения ключевого интермедиата **403** (суммарный выход 62%) в полном синтезе 1 $\alpha$ ,25 $\alpha$ -дидегидроксивитамина D<sub>3</sub>, а также для синтеза метилового эфира (–)-триацетил-4-эпишикимовой кислоты (**404**) (суммарный выход 23.4%, *ee* > 98%).



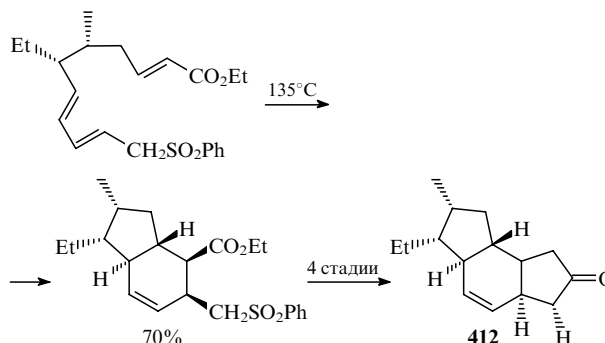
Активным диеном является<sup>363</sup> легко доступный рацемический 2-(фенилсульфинилметил)бута-1,3-диен (**405**). Он реагирует с диметилциклопропеном, давая смесь *экзо*- и *эндо*-аддуктов **406**. *экзо*-Аддукт после восстановительного десульфинирования превращен в  $\Delta^3$ -карен (**407**). Сульфоксид-сульфенатная перегруппировка соединения **406** под действием  $\text{P}(\text{OEt})_3$  приводит к гидроксипроизводному **408**, из которого получают рацемическую хаминовую кислоту (**409**). При термической конденсации диена **405** с метилвинилкетонном образуется смесь 1,4- и 1,3-замещенных циклогексенов в соотношении 3 : 1. Аддукт **410** путем трехстадийной трансформации превращен в рацемический  $\Delta^{1(7)}$ -ментен-2,8-диол (**411**).



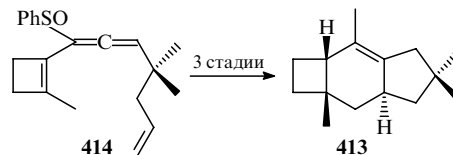
*a)* 80°C, 5 кбар; *b)* Li, NH<sub>3</sub> (ж); *c)*  $\text{P}(\text{OEt})_3$ ; *d)* PhH, 80°C.

Сульфонил- и сулфинилзамещенные диеновые звенья могут принимать участие во внутримолекулярной реакции

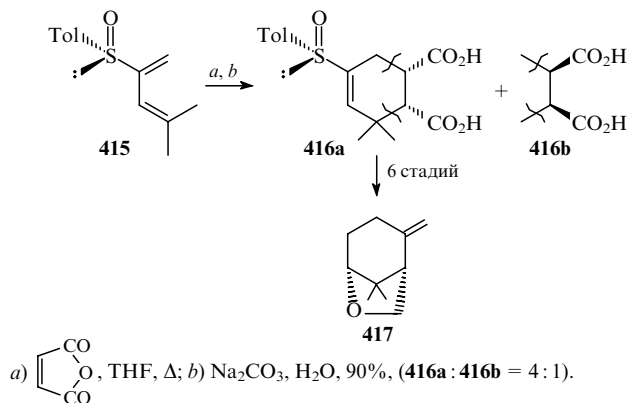
[4 + 2]-циклоприсоединения. Таким способом синтезировали, например, соединение **412** — важный фрагмент в полном синтезе макролидного икаругамицина.<sup>364</sup>



Короткий синтез сесквитерпеноидного (+)-стерпурена (**413**) осуществили,<sup>365</sup> используя каскадную внутримолекулярную реакцию [4 + 2]-циклоприсоединения с участием диеновой системы сулфинилзамещенного тетраена **414**.



Разработаны<sup>366, 367</sup> удобные методы синтеза энантиомерно чистых 2-сульфинилзамещенных бутадиенов. Первым примером асимметрического синтеза природного продукта с использованием подобного диена **415** является трансформация его *эндо*-аддукта с малеиновым ангидридом **416a** для получения монотерпеноидного (–)-(1*S*,5*R*)-караханаэфира (**417**) (*ee* > 93%).<sup>368</sup>



### 3. Синтезы на основе элиминирования SO<sub>2</sub> из 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов (сульфолонов-3)

Сульфолены-3 легко элиминируют SO<sub>2</sub> с образованием замещенных бута-1,3-диенов. Этот процесс является хелетропной реакцией циклораспада, подчиняющейся правилу Вудворда-Хофмана, и происходит в условиях пиролиза, иногда в присутствии оснований. Введение заместителей в сульфолоновое кольцо, которое легко осуществляется, например, путем алкилирования в  $\alpha$ -положение, в комбинации с последующим термоллизом позволяет получать из сульфолонов-3 разнообразные бута-1,3-диены, используемые в синтезе полиненасыщенных линейных и карбоциклических природных соединений. Так, гомофарнезеновые компоненты феромона красного муравья **418a, b** получили<sup>369</sup> из 2,5-диметил-4-(фенилтио)сульфолена-3 (схема 12). В работе<sup>370</sup> полизамещенный тиофен **419** путем электролитического восстановления и последующего окисления по атому серы переводили в

Схема 12

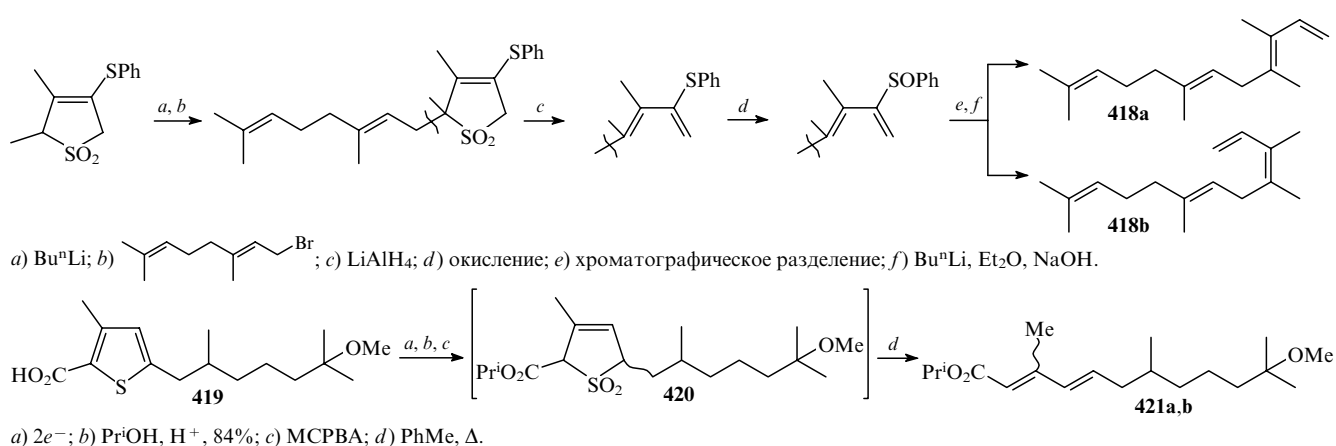
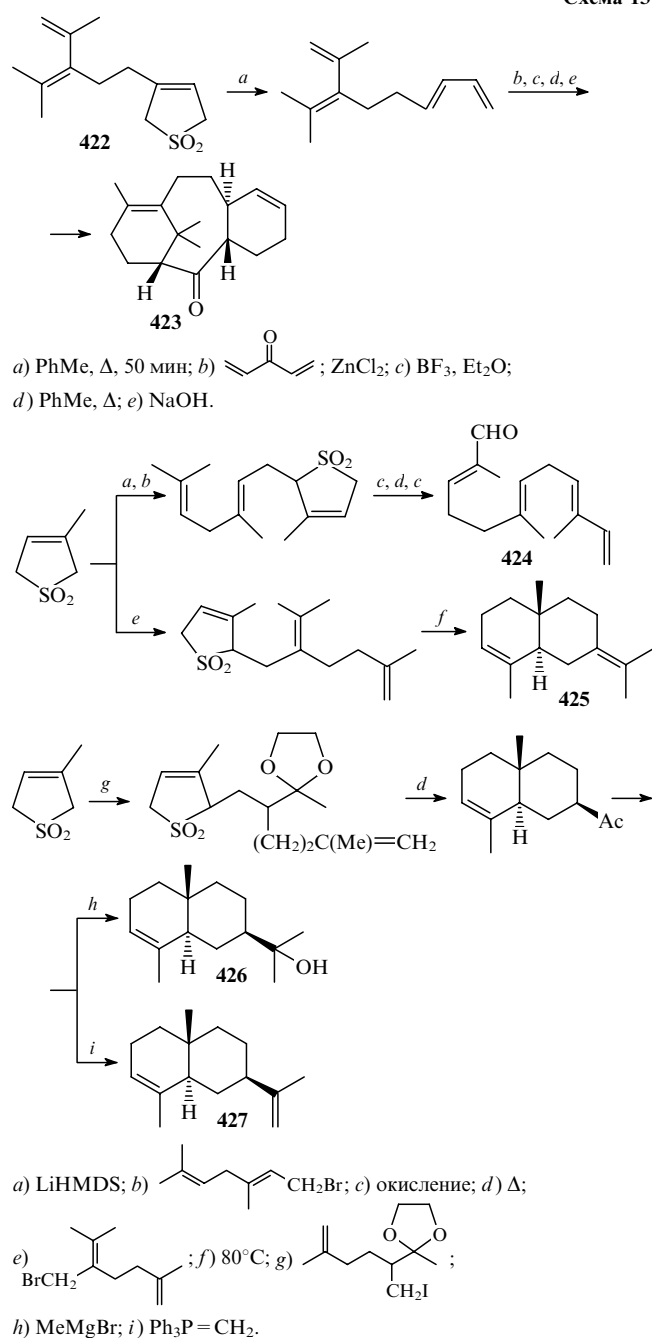


Схема 13



сульфолена-3 **420**, который *in situ* подвергали термолизу. При этом была получена смесь ювеноида метопрена **421** с его (2Z,4E)-изомером.

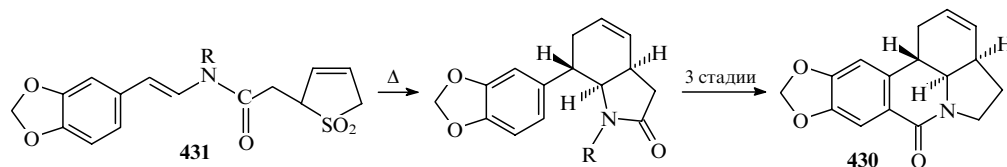
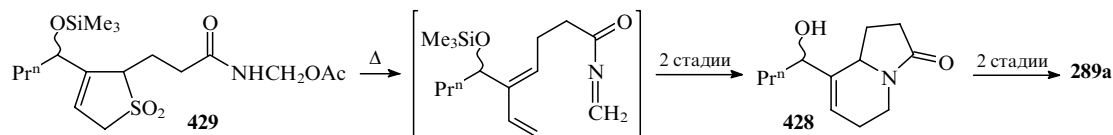
Сульфолен **422** послужил исходным веществом<sup>371</sup> для синтеза трициклического соединения **423**, содержащего таксановую систему колец. 3-Метилсульфолена-3 был использован в качестве исходного соединения во многих синтезах природных соединений, например линейного  $\alpha$ -синтала (**424**) (компонент запаха китайских апельсинов),<sup>372</sup> или бициклических терпеноидов эудесманового ряда **425–427**.<sup>373</sup> Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в последних случаях проходила с высокой стереоселективностью (схема 13).

Применение во внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера азотсодержащих диенофильных группировок (например, иминной или енамидной) открывает путь к построению рацемических алкалоидов (схема 14). По-видимому первым<sup>374</sup> был осуществлен короткий синтез рацемического элаеоканина А (**289a**) через интермедиат **428** из сульфолена **429**. Отщепление  $\text{SO}_2$  и циклизацию проводили при пропускании соединения **429** через нагретую колонку ( $370–390^\circ\text{C}$ ), заполненную стеклянными кольцами. Мартин с соавт.<sup>375</sup> осуществил формальный полный синтез пентациклического ликорина (природного ингибитора роста растений — важнейшего алкалоида семейства *Amaryllidaceae*) через ключевой предшественник ликоран **430**. Исходным веществом был сульфолена-3-содержащий енамид **431**. Для короткого синтеза рацемических лупинина **432a** и эпилюпинина **432b** исходным веществом послужило бициклическое соединение **433**, полученное пиролизом и внутримолекулярной реакцией Дильса–Альдера дизамещенного сульфолена **434**.<sup>376</sup> Аналогичные превращения синтезированных из 3-метоксикарбонилсульфолена-3 предшественников **435a,b** привели к бициклическим системам **436a,b** — ключевым исходным веществам для гетероохимбоидов.<sup>377</sup>

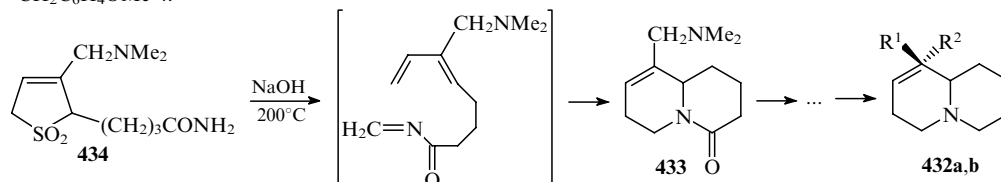
Сульфоленовую группировку использовали также как защитную при модификациях витамина  $\text{D}_3$ : для введения метильных групп при атомах C(6) и C(19)<sup>378</sup> или фтора при атоме C(19)<sup>379</sup> предварительно получали аддукт витамина  $\text{D}_3$  с  $\text{SO}_2$  по 1,3-диеновому фрагменту. После проведения необходимых трансформаций аддукт разрушали мягким термоллизом.

В полном синтезе рацемического эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (**437**) предшественником послужила смесь эпимеров замещенного 1,3-дигидробензо[с]тиофен-2,2-диоксида **438**, образующая хинодиметановый интермедиат **439** при терм-

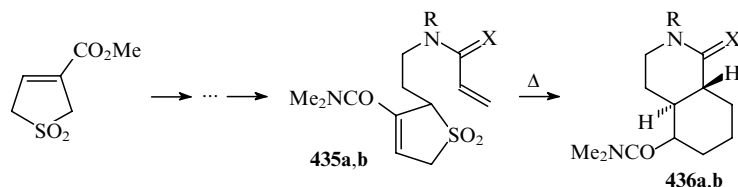
Схема 14



R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4.

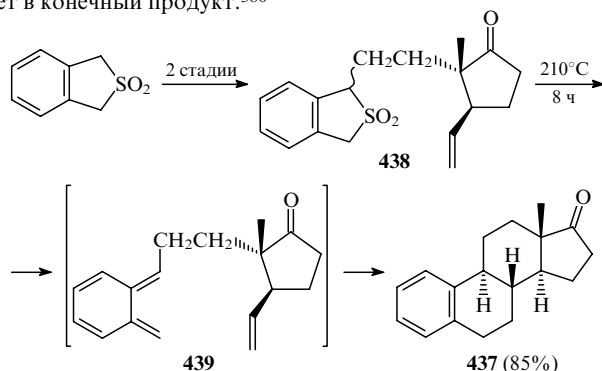


R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = H (a); R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OH (b).



R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, X = CH<sub>2</sub> (a); R = Bn, X = O (b).

ческом отщеплении SO<sub>2</sub>, который стереоспецифично циклизуется в конечный продукт.<sup>380</sup>



## VI. Заключение

Среди играющих важную роль в синтезе природных соединений реакций сульфоксидов и сульфонов, такие как алкилирование полученных из них карбанионов или олефинирование по Жюлиа стали тривиальными. Однако продолжается работа по их усовершенствованию. Так, использование диметоксиэтана в качестве растворителя на первой стадии олефинирования по Жюлиа<sup>381</sup> в комбинации с SmI<sub>2</sub> (см.<sup>141, 142</sup>) делает возможным построение тризамещенных C=C-связей, что не удавалось ранее, например при синтезе макролидов ряда авермектина – мельбемицина.<sup>136, 139</sup>

Можно предположить, что в будущем увеличится число работ по улучшению стереоселективности каталитических реакций Дильса–Альдера, особенно с участием нерацемических сульфинильных диенов и диенофилов; по использованию новых асимметрических строительных блоков, например недавно синтезированных хиральных (*ee* 95–99%) аллилсульфонов;<sup>382</sup> по созданию катализируемых переходными металлами реакций π-аллильного алкилирования на

основе стратегии переноса реакционного центра на удаленную функциональную группу (как, например, при синтезе тетрациклического (–)-дендробина)<sup>383</sup> с использованием сульфилсодержащего нуклеофила.

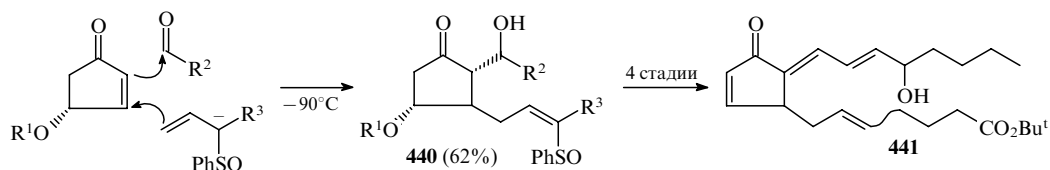
Конвергентный синтез (в пропаганде которого активное участие принимал Фукс<sup>23</sup>) нашел достаточно широкое применение в реакциях, рассмотренных в обзоре. Значительно реже используются более современные методологии, позволяющие проводить синтезы сложных соединений в одном сосуде без выделения промежуточных продуктов. Они получили название последовательных или тандемных процессов,<sup>384–386</sup> каскадных реакций,<sup>387</sup> процессов с использованием контратакующих реагентов<sup>388</sup> или поликомпонентных конденсаций.<sup>389</sup> Между тем приведенные ниже примеры многокомпонентных реакций показывают плодотворность такого подхода в синтезе природных соединений.

Так, трехкомпонентная циклизация аллилсульфинильного аниона с замещенным циклопентеноном и альдегидом приводит к соединению **440**, модификация которого позволяет синтезировать производное простагландина **441**.<sup>390</sup> Синтез эпителио- и эпоксиэстратетраенонов **442a,b**<sup>391</sup> осуществлен трехкомпонентной циклизацией с участием аллилсульфонильного аниона, позволяющей без выделения интермедиатов **443a,b** построить стероидный скелет с высокой стереоселективностью. Синтез алкалоидных алоиохимбинов **444a,b**<sup>392</sup> основан на каскадном процессе, включающем реакцию Пикте–Шпренглера между замещенными триптамими и сульфеновым альдегидом, отщепление SO<sub>2</sub> от интермедиатов **445a,b** и внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера. Это позволяет в одну стадию ввести метоксикарбонильную группу при атоме C(22) и получить пентациклический продукт реакции со стереохимией природного соединения (схема 15).

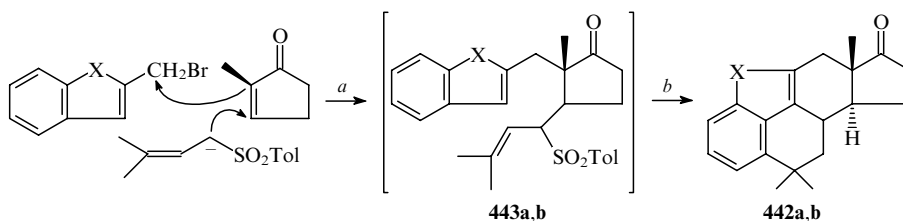
Можно полагать, что расширение области подобных исследований — задача ближайшего будущего.

Уже после подготовки этого обзора к публикации автору стали известны новые работы по использованию сульфокси-

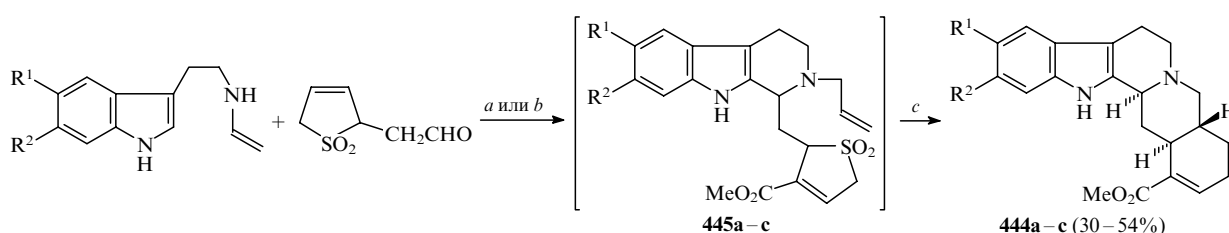
Схема 15



$R^1 = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$ ,  $R^2 = \text{CH}=\text{CHCH}(\text{OR}^1)(\text{CH}_2)_3\text{Me}$ ;  $R^3 = (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Bu}^t$ .



$X = \text{S}$  (**a**, 92%),  $\text{O}$  (**b**, 87%); *a*) DMF,  $-78^\circ\text{C}$ ; *b*)  $\text{AlCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10 мин.



$R^1 = R^2 = \text{H}$  (**a**);  $R^1 = \text{OMe}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**b**);  $R^1 = R^2 = \text{OMe}$  (**c**); *a*)  $\text{AcOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $\text{OMe}$ ;  $R^2 = \text{OMe}$ ; *b*)  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; *c*)  $\text{PhMe}$ ,  $\Delta$ , 18 ч.

дов и сульфонов в синтезе природных соединений. Ниже приведена краткая характеристика наиболее интересных из них.

Для построения связей C—C наряду с традиционным алкилированием — десульфонилированием  $\alpha$ -сульфонилкарбанионов<sup>393–397</sup> (в том числе, полученных из оксиранов<sup>398</sup>) применили восстановительное алкилирование 1,1-ди(сульфона) последовательным действием литийнафталида, аллилбромиды и амальгамы натрия.<sup>399</sup> Эндоциклические связи C=C создавали пиролизом кетосульфоксидов.<sup>400, 401</sup> Для сшивки фрагментов при построении природных молекул с помощью (*E*)-C=C-связи наряду с классическим олефинированием по М.Жюлиа<sup>402–404</sup> все чаще применяют<sup>405–417</sup> модификацию, разработанную еще в 1991–1993 гг. С.Жюлиа на модельных соединениях (см. литературу, цитированную в работах<sup>405–407</sup>). Эта методика, благодаря использованию реакции альдегидов с анионом, полученным из 2-бензотиазолилсульфонов позволяет проводить олефинирование в одном сосуде. Двойную связь между пиррольными кольцами в природных соединениях получали последовательным действием DBU и  $\text{PBU}_3^n$  на смесь сульфона с альдегидом.<sup>408</sup> Реакции  $\alpha$ -сульфонил-анионов<sup>409, 410</sup> или хиральных  $\alpha$ -сульфинил-анионов<sup>411</sup> с карбонильными соединениями использованы для связывания фрагментов группировками  $\text{CH}_2\text{CO}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ . Из реакций ненасыщенных сульфонов применяли циклизацию ациклических  $\gamma$ -гидроксвинилсульфонов,<sup>412–414</sup> металлизацию винилсульфонов по связи C=S с последующим введением заместителя,<sup>415, 416</sup> реакцию [4+2]-циклоприсоединения этинилсульфонов к *N*-Вос-пирролу.<sup>417, 418</sup> Использовано<sup>419</sup> свободнорадикальное арилирование оптически активного сульфоксида действием  $\text{Ph}_3\text{ZnMgCl}$  при катализе  $\text{Ni}(\text{acac})_2$ . В работе<sup>420</sup> описан диастереоселективный синтез в одном сосуде сложного полициклического соединения каскадной циклизацией с участием сульфонов или сульфоксидов в условиях радикального катализа.

## Литература

1. E.Block. *J. Chem. Educ.*, **48**, 814 (1971)
2. *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfones*. (Eds S.Patai, Z.Rappoport, C.J.M.Stirling). Wiley, New York; London; Chichester, 1988
3. Т.Дарст. В кн. *Общая органическая химия. Т. 5.* (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1983. С. 253
4. G.Krece, K.Shank. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weil)*. Vol. E-11. (Ed. E.Klemann). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985. P. 669; 1182
5. Е.Н.Прилежаева. В кн. *Получение и свойства органических соединений серы*. (Под ред. Л.И.Беленького). Химия, Москва, 1998. С. 115
6. F.Montanari. In *Organic Sulfur Chemistry*. (Ed. C.J.M.Stirling). Butterworth, London, 1975. P. 181
7. G.Solladie. *Synthesis*, 185 (1981)
8. G.Solladie. *Chimia*, **38**, 233 (1984)
9. G.Solladie. In *Asymmetric Synthesis*. Vol. 2. (Ed. J.D.E.Morrison). Academic Press, New York, 1983. P. 184
10. G.H.Posner. In *Asymmetric Synthesis*. Vol. 2. (Ed. J.D.E.Morrison). Academic Press, New York, 1983. P. 225
11. G.H.Posner, H.Mallarmo, K.Miura, M.Hulce. In *Asymmetric Reactions and Processes in Organic Chemistry*. (Eds E.L.Eliel, G.H.Otsuka). American Chemical Society, Washington, DC, 1982. P. 139
12. M.C.Carreno. *Chem. Rev.*, **95**, 1717 (1995)
13. G.H.Solladie. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 6. (Eds B.M.Trost, J.E.Fleming). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 148
14. Л.И.Беленький. В кн. *Химия органических соединений серы. Общие вопросы*. (Под ред. Л.И.Беленького). Химия, Москва, 1988. С. 191
15. Н.В.Kagan, M.Sasaki, J.Collin. *Pure Appl. Chem.*, **60**, 1725 (1988)
16. G.A.Molander. *Chem. Rev.*, **92**, 29 (1992)
17. G.A.Molander, G.Hahn. *J. Org. Chem.*, **51**, 1135 (1986)
18. R.Pontikis, J.Wolf, C.Monneret, J.-C.Florent. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3523 (1995)

19. M.Oikawa, W.Oikawa, A.Ichihara. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4797 (1993)
20. X.Creary. *J. Org. Chem.*, **50**, 5080 (1985)
21. N.S.Simpkins. *Tetrahedron*, **46**, 6951 (1990)
22. N.S.Simpkins. *Sulfones in Organic Synthesis*. Pergamon Press, New York, 1993
23. T.F.Braish, P.L.Fuchs. *Chem. Rev.*, **86**, 903 (1986)
24. Z.Jin, P.C.Vandort, P.L.Fuchs. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **95/96**, 1 (1994)
25. Т.Э.Безменова. *Химия тиофен-1,1-диоксидов*. Наукова думка, Киев, 1981. С. 690
26. Т.Э.Безменова. *Физиологически активные вещества*. Вып. 17. Наукова думка, Киев, 1985. С. 63
27. А.В.Лозанова, А.М.Моисеенков. *Химия природ. соединений*, 133 (1986)
28. Н.Я.Григорьева, В.В.Веселовский, А.М.Моисеенков. *Хим.-фармацевт. журн.*, **21**, 845 (1987)
29. Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер. *Успехи химии*, **63**, 177 (1994)
30. A.Krief. *Tetrahedron*, **36**, 2531 (1980)
31. Ф.М.Стойнович. В кн. *Химия органических соединений серы. Общие вопросы*. (Под ред. Л. И. Бельянского). Химия, Москва, 1988. С. 128
32. G.Boche. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 277 (1989)
33. B.M.Trost, T.N.Salzmann. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6840 (1973)
34. B.M.Trost, W.P.Conway, P.E.Stege, T.J.Dietsche. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7165 (1974)
35. B.M.Trost. *Chem. Rev.*, **78**, 363 (1978)
36. M.Julia, J.M.Paris. *Tetrahedron Lett.*, 4833 (1973)
37. M.Julia, J.-P.Stacino. *Tetrahedron*, **42**, 2469 (1986)
38. G.Solladie, C.Greck, G.Demailly, A.Solladie-Cavallo. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5047 (1982)
39. G.Solladie, G.Demailly, C.Greck. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 435 (1985)
40. B.M.Trost, T.N.Salzmann, K.Hiroi. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4887 (1976)
41. J.L.Fabre, M.Julia, J.N.Verpeaux. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2469 (1982)
42. B.M.Trost, M.R.Ghadiri. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7260 (1984)
43. B.M.Trost, M.R.Ghadiri. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1098 (1986)
44. B.M.Trost. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 107 (1988)
45. D.A.Evans, G.C.Andrews. *Acc. Chem. Res.*, **7**, 147 (1974)
46. R.W.Hoffmann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 563 (1979)
47. А.М.Моисеенков, В.А.Драган, В.В.Веселовский. *Успехи химии*, **60**, 1255 (1991)
48. O.De Lucchi, U.Miotti, G.Modena. *Org. React.*, **40**, 157 (1991)
49. L.A.Paquette. *Org. React.*, **25**, 1 (1977)
50. F.S.Guziec Jr., L.J.SanFilippo. *Tetrahedron*, **44**, 6241 (1988)
51. M.Julia, P.Ward. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3065 (1973)
52. P.A.Grieco, Y.Masaki. *J. Org. Chem.*, **39**, 2135 (1974)
53. H.Tanimoto, T.Oritani. *Tetrahedron*, **53**, 3527 (1997)
54. D.I.MaGee, J.D.Leach, T.C.Mallais. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1289 (1997)
55. J.S.Panek, C.E.Masse. *J. Org. Chem.*, **62**, 8290 (1997)
56. K.Mori, J.Wu. *Liebigs Ann. Chem.*, 213 (1991)
57. K.Mori, J.Wu. *Liebigs Ann. Chem.*, 83 (1992)
58. K.Mori, H.Harada, P.Zagatti, A.Cork, D.R.Hall. *Liebigs Ann. Chem.*, 259 (1991)
59. K.Mori, J.Wu. *Liebigs Ann. Chem.*, 783 (1991)
60. K.Mori, Y.Igarashi. *Liebigs Ann. Chem.*, 717 (1988)
61. K.Mori, H.Takikawa. *Liebigs Ann. Chem.*, 497 (1991)
62. K.Mori, N.Murata. *Liebigs Ann. Chem.*, 1153 (1994)
63. H.Takikawa, Y.Shirai, M.Kobayashi, K.Mori. *Liebigs Ann. Chem.*, 1965 (1996)
64. K.Mori, H.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 461 (1981)
65. В.А.Драган, В.В.Веселовский, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1143 (1989)
66. Y.Murata, K.Inomata, H.Kinoshita, H.Kotake. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2535 (1983)
67. А.М.Моисеенков, Р.И.Ищенко, В.В.Веселовский, В.Н.Одинокоев, Е.В.Полунин, Б.Г.Ковалев, Б.А.Ческис, Г.А.Толстикова. *Химия природ. соединений*, 422 (1989)
68. В.А.Коптенкова, В.В.Веселовский, М.А.Новикова, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 817 (1987)
69. В.В.Веселовский, В.А.Коптенкова, М.А.Новикова, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2052 (1989)
70. Е.В.Полунин, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1568 (1983)
71. N.A.LeBel, N.Balasubramanian. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3363 (1989)
72. Y.Masaki, K.Nagata, Y.Serizawa, K.Kaji. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5553 (1982)
73. H.Miyaoka, Y.Saka, S.Miura, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7107 (1996)
74. J.A.Marshall, D.G.Cleary. *J. Org. Chem.*, **51**, 858 (1986)
75. C.P.Astles, E.J.Thomas. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 845 (1997)
76. A.B.Smith III, J.Barbosa, W.Wong, J.L.Wood. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10777 (1995)
77. D.Crich, S.Natarajan, J.Z.Crich. *Tetrahedron*, **53**, 7139 (1997)
78. J.D.White, M.A.Avery, S.C.Choudhry, O.P.Dhingra, M.Kang, A.J.Whittle. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6517 (1983)
79. J.D.White, T.R.Vedananda, M.Kang, S.C.Choudhry. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8105 (1986)
80. B.Lygo, C.N.Rudd. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3577 (1995)
81. B.M.Trost. *Chem. Soc. Rev.*, **11**, 141 (1982)
82. B.M.Trost, J.E.Vincent. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5680 (1980)
83. B.M.Trost, H.Hiemstra. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 886 (1982)
84. B.M.Trost, D.P.Curran. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7380 (1981)
85. H.-J.Gais, W.A.Ball, J.Bund. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 781 (1988)
86. J.-P.Demoute, D.Hainaut, E.Toromanoff. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **277**, 49 (1973)
87. S.Lavielle, S.Bory, B.Moreau, M.J.Luche, A.Marquet. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1558 (1978)
88. P.C.B.Page, S.M.Allin, E.W.Collington, R.A.E.Carr. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2607 (1994)
89. M.A.Avery, W.K.M.Chong, C.J.White. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 974 (1992)
90. M.Julia, D.Arnould. *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 746 (1973)
91. R.S.H.Liu, A.E.Asato. *Tetrahedron*, **40**, 1931 (1984)
92. P.Chabardes, J.P.Decor, J.Varygnat. *Tetrahedron*, **33**, 2799 (1977)
93. P.S.Marchand, M.Rosenberger, G.Saucy, P.A.Wehrli, H.Wong, L.Chambers, M.P.Ferro, W.Jackson. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 387 (1976)
94. A.Fischli, H.Mayer, W.Simon, H.-J.Stoller. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 397 (1976)
95. G.L.Olson, H.-C.Cheung, K.D.Morgan, C.Neukom, G.Saucy. *J. Org. Chem.*, **41**, 3287 (1976)
96. O.Isler, F.Kienzle. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol. 24. Wiley, New York, 1984. P. 146
97. C.Herve du Penhoat, M.Julia. *Tetrahedron*, **42**, 4807 (1986)
98. K.C.Nicolau, D.P.Papahatjis, D.A.Claremon, R.L.Magolda, R.E.Dolle. *J. Org. Chem.*, **50**, 1440 (1985)
99. Y.Ueno, S.Aoki, M.Okawara. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 683 (1980)
100. D.S.Brown, M.Bruno, R.J.Davenport, S.V.Ley. *Tetrahedron*, **45**, 4293 (1989)
101. S.V.Ley, B.Lygo, A.Wonnacott. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 535 (1985)
102. M.T.Fletcher, W.Kitching. *Chem. Rev.*, **95**, 789 (1995)
103. D.Diez-Martin, N.R.Kotecha, S.V.Ley, S.Mantegani, J.C.Menendez, H.M.Organ, A.D.White, B.J.Banks. *Tetrahedron*, **48**, 7899 (1992)
104. H.G.Davies, R.H.Green. *Chem. Soc. Rev.*, **20**, 211 (1991)
105. C.Greck, P.Grice, S.V.Ley, A.Wonnacott. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5277 (1986)
106. S.V.Ley, A.Armstrong, D.Diez-Martin, M.J.Ford, P.Grice, J.G.Knight, H.C.Kolb, A.Madin, C.A.Marby, S.Mukherjee, A.N.Shaw, A.M.Z.Slawin, S.Vile, A.D.White, D.J.Williams, M.Woods. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 667 (1991)
107. S.V.Ley, N.J.Anthony, A.Armstrong, M.Gabriella Brasca, T.Clarke, D.Culshaw, C.Greck, P.Grice, A.B.Jones, B.Lygo, A.Madin, R.N.Sheppard, A.M.Z.Slawin, D.J.Williams. *Tetrahedron*, **45**, 7161 (1989)
108. B.Lythgoe. *Chem. Soc. Rev.*, **9**, 449 (1980)
109. P.J.Kocienski. *Chem. Ind.*, 548 (1981)
110. P.J.Kocienski. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **24**, 477 (1985)
111. P.J.Kocienski. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 6. (Eds B.M.Trost, J.E.Fleming). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 967



112. P.J.Kocienski, B.Litgoe, S.Ruston. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 829 (1978)
113. P.J.Kocienski, B.Litgoe, I.Waterhouse. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1045 (1980)
114. G.E.Keck, K.A.Savin, M.A.Weglarz. *J. Org. Chem.*, **60**, 3194 (1995)
115. P.J.Kocienski, B.Litgoe, D.A.Roberts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 834 (1978)
116. P.J.Kocienski, B.Litgoe, I.Waterhouse. *Tetrahedron Lett.*, 4419 (1979)
117. P.J.Kocienski, B.Litgoe, S.Ruston. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1290 (1979)
118. J.W.Morzycski, H.K.Schnoes, H.F.De Luca. *J. Org. Chem.*, **49**, 2148 (1984)
119. P.J.Kocienski, M.Todd. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1777 (1983)
120. P.J.Kocienski, M.Todd. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1783 (1983)
121. N.M.Hird, T.V.Lee, T.M.Leigh, J.R.Maxwell, T.M.Peakman. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4867 (1989)
122. G.E.Keck, D.F.Kachensky, E.J.Enholm. *J. Org. Chem.*, **49**, 1462 (1984); **50**, 4317 (1985)
123. D.R.Williams, J.L.Moore, M.Yamada. *J. Org. Chem.*, **51**, 3916 (1986)
124. S.Hanessian, N.G.Cooke, B.DeHoff, D.Sakito. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5276 (1990)
125. D.A.Evans, R.L.Dow, T.L.Shih, J.M.Takacs, R.Zahler. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5290 (1990)
126. H.Ito, N.Imai, K.Takao, S.Kobayashi. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1799 (1996)
127. D.J.Hart, W.-L.Wu, A.P.Kozikowski. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9369 (1995)
128. M.P.Edwards, S.V.Ley, S.G.Lister, B.D.Palmer, D.J.Williams. *J. Org. Chem.*, **49**, 3503 (1984)
129. Y.Morimoto, A.Mikami, S.Kuwabe, H.Shirahama. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2909 (1991)
130. Y.Mori, M.Asai, J.Kawade, H.Furukawa. *Tetrahedron*, **51**, 5315 (1995)
131. S.-H.Chen, R.F.Horvath, J.Joglar, M.J.Fisher, S.J.Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **56**, 5834 (1991)
132. R.F.Horvath, R.G.Linde II, C.M.Hayward, J.Joglar, D.Yohannes, S.J.Danishefsky. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3993 (1993)
133. H.Kigoshi, K.Suenaga, T.Mutou, T.Ishigaki, T.Atsumi, H.Ishiwata, A.Sakakura, T.Ogawa, M.Ojika, K.Yamada. *J. Org. Chem.*, **61**, 5326 (1996)
134. S.Hanessian, D.Delorme, P.C.Tyler, G.Demaiilly, Y.Chapleur. *Can. J. Chem.*, **61**, 634 (1983)
135. S.Hanessian, A.Ugolini, P.J.Hodges, P.Beaulieu, D.Dube, C.Andre. *Pure Appl. Chem.*, **59**, 299 (1987)
136. J.D.White, G.L.Bolton, A.P.Dantanarayana, C.M.J.Fox, R.N.Hiner, R.W.Jackson, K.Sakuma, U.S.Warrier. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1908 (1995)
137. P.J.Kocienski, S.D.A.Street, C.Yeates, S.F.Campbell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2171 (1987)
138. R.Baker, M.J.O'Mahony, C.J.Swain. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1326 (1985)
139. A.G.M.Barrett, R.A.E.Carr, S.V.Attwood, G.Richardson, N.D.A.Walshe. *J. Org. Chem.*, **51**, 4840 (1986)
140. G.H.Lee, H.K.Lee, E.B.Choi, B.T.Kim, C.S.Pak. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5607 (1995)
141. M.Ihara, S.Suzuki, T.Taniguchi, Y.Tokunaga, K.Fukumoto. *Synlett*, 859 (1994)
142. I.E.Marko, F.Murphy, S.Dolan. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2089 (1996)
143. M.Norte, A.Padilla, J.J.Fernandez, M.L.Souto. *Tetrahedron*, **50**, 9175 (1994)
144. M.Isobe, Y.Ichikawa, D.-L.Bai, H.Masaki, T.Goto. *Tetrahedron*, **43**, 4767 (1987)
145. Y.Ichikawa, M.Isobe, D.-L.Bai, T.Goto. *Tetrahedron*, **43**, 4737 (1987)
146. Y.Ichikawa, M.Isobe, T.Goto. *Tetrahedron*, **43**, 4749 (1987)
147. Y.Ichikawa, M.Isobe, H.Masaki, T.Kawai, T.Goto, C.Katayama. *Tetrahedron*, **43**, 4759 (1987)
148. K.Takeda, M.Urahata, E.Yoshii, H.Takayanagi, H.Ogura. *J. Org. Chem.*, **51**, 4735 (1986)
149. K.Takeda, E.Kawanishi, H.Nakamura, E.Yoshii. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4925 (1991)
150. K.Takeda, A.Nakajima, E.Yoshii. *Synlett*, 249 (1995)
151. D.R.Williams, P.J.Coleman, C.R.Nevill, L.A.Robinson. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7895 (1993)
152. A.S.Kende, K.Liu, I.Kaldor, G.Dorey, K.Koch. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8258 (1995)
153. M.Capot, T.Cuvigny, C.Herve du Penhoat, M.Julia, G.Loomis. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6273 (1987)
154. Н.М.Иванова, Б.А.Ческис, А.М.Моисеенков, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2362 (1992)
155. Н.М.Иванова, Б.А.Ческис, А.М.Моисеенков, О.М.Нефедов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2521 (1991)
156. A.M.Moiseenkov, B.A.Czeskis, N.M.Ivanova, O.M.Nefedov. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2639 (1991)
157. T.Mandai, T.Yanagi, K.Araki, Y.Morisaki, M.Kawada, J.Otera. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3670 (1984)
158. J.Otera, H.Misawa, K.Sugimoto. *J. Org. Chem.*, **51**, 3830 (1986)
159. T.Mandai, T.Moriyama, K.Tsujimoto, M.Kawada, J.Otera. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 603 (1986)
160. T.Moriyama, T.Mandai, M.Kawada, J.Otera, B.M.Trost. *J. Org. Chem.*, **51**, 3896 (1986)
161. J.Otera, H.Misawa, T.Mandai, T.Onishi, S.Suzuki, Y.Fujita. *Chem. Lett.*, 1883 (1985)
162. J.Otera, H.Misawa, T.Onishi, S.Suzuki, Y.Fujita. *J. Org. Chem.*, **51**, 3834 (1986)
163. D.G.Farnum, T.Veysoglu, A.M.Carde, B.Duhl-Emsviller, A.Taylor, T.A.Pancoast, T.J.Reitz, R.T.Carde. *Tetrahedron Lett.*, 4009 (1977)
164. T.Satoh, T.Oohara, Y.Ueda, K.Yamakawa. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 313 (1988)
165. T.Sato, T.Ytoh, T.Fujisawa. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5677 (1987)
166. G.Stork, I.Paterson, F.K.C.Lee. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4686 (1982)
167. S.Masamune, P.Ma, H.Okumoto, J.W.Ellinghoe, Y.Ito. *J. Org. Chem.*, **49**, 2834 (1984)
168. G.Solladie, G.Moine. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6097 (1984)
169. G.Solladie, F.Matloubi-Moghadam. *J. Org. Chem.*, **47**, 91 (1982)
170. E.J.Corey, L.O.Weigel, A.R.Chamberlin, H.Cho, D.H.Hua. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6613 (1980)
171. J.Nakami, T.Taniguchi, S.Gomyo, T.Kakihara. *Chem. Lett.*, 1103 (1994)
172. S.Yamagiwa, H.Sato, N.Hoshi, H.Kosugi, H.Uda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 570 (1979)
173. R.Tanikaga, Y.Nozaki, T.Tamura, A.Kaji. *Synthesis*, 134 (1983)
174. K.Burgess, I.Henderson. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4325 (1989)
175. H.Tabuchi, T.Hamamoto, S.Miki, T.Teijima, A.Ichihara. *J. Org. Chem.*, **59**, 4749 (1994)
176. K.J.Hale, J.Cai. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4233 (1996)
177. T.Yoshida, S.Saito. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3047 (1982)
178. T.E.Alvarez, T.Cuvigny, C.Herve du Penhoat, M.Julia. *Tetrahedron*, **44**, 119 (1988)
179. S.Hanessian, T.A.Grillo. *J. Org. Chem.*, **63**, 1049 (1998)
180. B.Lygo. *Synlett*, 793 (1992)
181. A.Bartlett, F.R.Green III. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4858 (1978)
182. H.-J.Gais, T.Leed. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 145 (1984)
183. B.M.Trost, J.Lynch, P.Renaut, D.H.Steinman. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 284 (1986)
184. D.F.Taber, L.J.Silverberg, E.D.Robinson. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6630 (1991)
185. S.H.Kang, W.J.Kim, Y.B.Chae. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5169 (1988)
186. А.М.Моисеенков, Б.Т.Жузбаев, В.В.Веселовский, К.М.Турдыбеков, А.В.Буевич, С.М.Адекенов, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 126 (1993)
187. V.V.Veselovsky, B.T.Zhuzbaev, A.M.Moiseenkov. *Mendeleev Commun.*, 167 (1992)
188. E.L.Grimm, M.L.Coutu, S.Levac. In *The 16th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS). (Abstracts of Reports)*. Merseburg, 1994. P. 119
189. G.Solladie, C.Frechou, G.Demaiilly, C.Greck. *J. Org. Chem.*, **51**, 1912 (1986)
190. G.Solladie, A.Rubio, M.C.Carreno, J.L.Garcia Ruano. *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 187 (1990)
191. G.Solladie, C.Gerber. *Synlett*, 449 (1992)
192. G.Solladie, C.Ziani-Cherif, F.Jesser. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 931 (1992)
193. G.Solladie, O.Lohse. *J. Org. Chem.*, **58**, 4555 (1993)

194. E.J.Corey, P.Carpino. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7555 (1990)
195. J.Nokami, M.Ohkura, Y.Dan-oh, Y.Sakamoto. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2409 (1991)
196. G.Solladie, J.Hutt, C.Frechou. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 61 (1987)
197. G.Solladie, C.Dominguez. *J. Org. Chem.*, **59**, 3898 (1994)
198. J.L.Garcia Ruano, A.M.Martin Castro, H.Rodriguez. *J. Org. Chem.*, **59**, 533 (1994)
199. K.Mori, Y.Takahashi. *Liebigs Ann. Chem.*, 1057 (1991)
200. P.-u.Park, C.A.Broca, B.F.Johnson, Y.Kishi. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6205 (1987)
201. H.Naito, E.Kawahara, K.Maruta, M.Maeda, S.Sasaki. *J. Org. Chem.*, **60**, 4419 (1995)
202. J.E.Baldwin, R.M.Adlington, D.Bebbington, A.T.Russell. *Tetrahedron*, **50**, 12015 (1994)
203. D.Tanner, H.M.He. *Tetrahedron*, **45**, 4309 (1989)
204. M.T.Mujica, M.M.Afonso, A.Galindo, J.A.Palanzuela. *Synlett*, 983 (1996)
205. M.R.Binns, R.K.Haynes, A.G.Katsifis, P.A.Schober, S.C.Vonwiller. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5411 (1988)
206. R.K.Haynes, A.G.Katsifis, S.C.Vonwiller, T.W.Hambley. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5423 (1988)
207. D.H.Hua, G.Sinai-Zingde, S.Venkataraman. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4088 (1985)
208. D.H.Hua, S.Venkataraman, R.A.Ostrander, G.-Z.Sinai, P.J.McCann, M.J.Coulter, M.R.Xu. *J. Org. Chem.*, **53**, 507 (1988)
209. D.H.Hua, S.Venkataraman, R.Chan-Yu-King, J.V.Paukstelis. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4741 (1988)
210. D.H.Hua. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3835 (1986)
211. D.H.Hua, M.J.Coulter, I.Badejo. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5465 (1987)
212. Л.И.Васильева, В.И.Мельникова, Э.Т.Гайдзулина, К.К.Пивницкий. *Журн. орг. химии*, **19**, 941 (1983)
213. D.H.Hua, J.-G.Park, T.Katsuhira, S.N.Bharathi. *J. Org. Chem.*, **58**, 2144 (1993)
214. D.H.Hua, S.N.Bharathi, J.A.K.Panangadan, A.Tsujimoto. *J. Org. Chem.*, **56**, 6998 (1991)
215. K.Ogura, G.Tsuchihashi. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1960 (1974)
216. J.Martel, C.Huynh, E.Toromanoff, G.Nomine. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 982 (1967)
217. J.Martel, C.Huynh. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 985 (1967)
218. L.Velluz, J.Martel, G.Nomine. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **268**, 2199 (1969)
219. M.Julia, A.Guy-Rouaoult. *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 1411 (1967)
220. R.V.M.Campbell, L.Crombie, D.A.R.Findley, R.W.King, G.Pattenden, D.A.Whiting. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 897 (1975)
221. F.M.Hauser, R.P.Rhee. *J. Org. Chem.*, **43**, 178 (1978)
222. F.M.Hauser, R.P.Rhee. *J. Org. Chem.*, **45**, 3061 (1980)
223. F.M.Hauser, D.Mal. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1862 (1984)
224. F.M.Hauser, P.Hewawasam, D.Mal. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2919 (1988)
225. F.M.Hauser, S.Prasanna, D.W.Combs. *J. Org. Chem.*, **48**, 1328 (1983)
226. F.M.Hauser, D.W.Combs. *J. Org. Chem.*, **45**, 4071 (1980)
227. F.M.Hauser, S.Prasanna. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378 (1981)
228. F.M.Hauser, D.Mal. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1098 (1984)
229. F.M.Hauser, D.Mal. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5688 (1983)
230. F.M.Hauser, V.M.Baghdanov. *Tetrahedron*, **40**, 4719 (1984)
231. F.M.Hauser, S.Prasanna. *Tetrahedron*, **40**, 4711 (1984)
232. F.M.Hauser, P.Hewawasam, Y.S.Rho. *J. Org. Chem.*, **54**, 5110 (1989)
233. F.M.Hauser, R.A.Tommasi. *J. Org. Chem.*, **56**, 5758 (1991)
234. F.M.Hauser, Y.Caringal. *J. Org. Chem.*, **55**, 555 (1990)
235. D.Mal, N.K.Hazra. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2641 (1996)
236. R.A.Russell, N.W.Warrene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 108 (1981)
237. M.G.Dolson, B.L.Chenard, J.S.Swanton. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5263 (1981)
238. A.I.Meyers, W.B.Avila. *J. Org. Chem.*, **46**, 3881 (1981)
239. Y.Tamura, M.Sasho, S.Akai, A.Wade, Y.Kita. *Tetrahedron*, **40**, 4539 (1984)
240. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства. Т. 2. Новая волна, Москва*, 1996. С. 2615
241. B.M.Trost. *Tetrahedron*, **33**, 2615 (1977)
242. J.Tsuji. *Tetrahedron*, **42**, 4361 (1986)
243. J.Tsuji. *Palladium Reagents in Catalysis*. Wiley, New York, 1995
244. B.M.Trost, L.Weber. *J. Org. Chem.*, **40**, 3617 (1975)
245. P.S.Manchand, H.S.Wong, J.F.Blount. *J. Org. Chem.*, **43**, 4769 (1978)
246. J.Tsuji, I.Shimizu, I.Minami, Y.Ohashi, T.Sugiura, K.Takahashi. *J. Org. Chem.*, **50**, 1523 (1985)
247. D.Eren, E.Keinan. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4356 (1988)
248. R.Bouzbouz, B.Kirschleger. *Synthesis*, 714 (1994)
249. R.Bouzbouz, B.Kirschleger. *Synlett*, 763 (1994)
250. B.M.Trost. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1173 (1989)
251. A.Heumann, M.Reglier. *Tetrahedron*, **51**, 975 (1995)
252. J.P.Genet, G.M.Gaudin. *Tetrahedron*, **43**, 5315 (1987)
253. F.Colobert, J.P.Genet. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2779 (1985)
254. A.S.Kende, I.Kaldor, R.Aslanian. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6265 (1988)
255. J.A.Marshall, R.C.Andrews, L.Lebioda. *J. Org. Chem.*, **52**, 2378 (1987)
256. B.M.Trost, T.R.Verhoeven. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1595 (1979)
257. B.M.Trost, T.R.Verhoeven. *Tetrahedron Lett.*, 2275 (1978)
258. B.M.Trost, T.R.Verhoeven. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3867 (1977)
259. A.Brandes, H.M.R.Hoffmann. *Tetrahedron*, **51**, 145 (1995)
260. H.M.R.Hoffmann, A.Brandes. *Tetrahedron*, **51**, 155 (1995)
261. J.Pohlmann, C.Sabater, H.M.R.Hoffmann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 633 (1998)
262. B.M.Trost, S.J.Brickner. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 568 (1983)
263. B.M.Trost, M.Ohmori, S.A.Boyd, H.Okawara, S.J.Brickner. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8281 (1989)
264. B.M.Trost, J.T.Hane, P.Metz. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5695 (1986)
265. S.A.Godleski, E.V.Villhauer. *J. Org. Chem.*, **51**, 486 (1986)
266. A.Furstner, H.Weintritt. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2817 (1998)
267. C.A.Kingsbury, D.J.Cram. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1810 (1960)
268. T.Yoshimura, E.Tsukurimishi, Y.Iizuka, H.Mizuno, H.Isaji, C.Shimasaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1891 (1989)
269. B.M.Trost, K.K.Leung. *Tetrahedron Lett.*, 4197 (1975)
270. B.M.Trost, T.N.Salzmann. *J. Org. Chem.*, **40**, 148 (1975)
271. J.H.Babler, R.A.Haack. *J. Org. Chem.*, **47**, 4801 (1982)
272. K.C.Nicolaou, R.E.Zipkin, N.A.Petasis. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5558 (1982)
273. K.Ishigami, T.Kitahara. *Tetrahedron*, **51**, 6431 (1995)
274. H.Konno, H.Makabe, A.Tanaka, T.Oritani. *Tetrahedron*, **52**, 9399 (1996)
275. K.Tanaka, H.Ushio, Y.Kawabata, H.Suzuki. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1445 (1991)
276. D.F.Taber, B.P.Gunn. *J. Org. Chem.*, **44**, 450 (1979)
277. J.R.Williams, J.D.Leber. *Synthesis*, 427 (1977)
278. D.N.Jones, A.C.F.Edmonds, S.D.Knox. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 459 (1976)
279. S.I.Goldberg, M.S.Sahli. *J. Org. Chem.*, **32**, 2059 (1967)
280. D.H.Hua, S.N.Bharathi, P.D.Robertson, B.A.Tsujimoto. *J. Org. Chem.*, **55**, 2128 (1990)
281. T.Ohnuma, T.Oishi, Y.Ban. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 301 (1973)
282. K.Seki, T.Ohnuma, T.Oishi, Y.Ban. *Tetrahedron Lett.*, 723 (1975)
283. Y.Ban, T.Ohnuma, K.Seki, T.Oishi. *Tetrahedron Lett.*, 727 (1975)
284. R.E.Donaldson, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2108 (1981)
285. D.K.Hutchinson, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4755 (1987)
286. J.E.Toth, P.R.Hamann, P.L.Fuchs. *J. Org. Chem.*, **53**, 4694 (1988)
287. T.P.Burkholder, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2341 (1988)
288. T.P.Burkholder, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9601 (1990)
289. M.Isobe. In *Perspectives of Organic Chemistry of Sulfur. Vol. 28*. (Eds B.Zwanenberg, A.J.H.Klunder). Elsevier, Amsterdam, 1987. P. 209
290. M.Isobe, M.Kitamura, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, 3465 (1979)
291. M.Isobe, Y.Ichikawa, Y.Funabashi, S.Mio, T.Goto. *Tetrahedron*, **42**, 2863 (1986)
292. M.Kitamura, M.Isobe, Y.Ichikawa, T.Goto. *J. Org. Chem.*, **49**, 3517 (1984)
293. M.Isobe, M.Kitamura, T.Goto. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4997 (1982)
294. M.Kitamura, M.Isobe, Y.Ichikawa, T.Goto. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984)
295. Y.Jiang, M.Isobe. *Tetrahedron*, **52**, 2877 (1996)
296. Y.Jiang, Y.Ichikawa, M.Isobe. *Tetrahedron*, **53**, 5103 (1997)
297. K.Tsuboi, Y.Ichikawa, Y.Jiang, A.Naganawa, M.Isobe. *Tetrahedron*, **53**, 5123 (1997)

298. G.H.Posner. *Acc. Chem. Res.*, **20**, 72 (1987)
299. G.H.Posner, J.P.Mallamo, K.Miura. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2886 (1981)
300. G.H.Posner, M.J.Chapdelaine, C.M.Lentz. *J. Org. Chem.*, **44**, 3661 (1979)
301. G.H.Posner, C.Switzer. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1239 (1986)
302. G.H.Posner, M.Hulce, J.P.Mallamo, S.A.Drexler, J.Clardy. *J. Org. Chem.*, **46**, 5244 (1981)
303. G.H.Posner, T.P.Kogan, M.Hulce. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 383 (1984)
304. G.H.Posner, E.Asirvatham. *J. Org. Chem.*, **50**, 2589 (1985)
305. G.H.Posner, T.P.Kogan, S.R.Haines, L.L.Frye. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2627 (1984)
306. G.H.Posner, M.Weitzberg, T.G.Hamill, E.Asirvatham, H.Cun-Heng, J.Clardy. *Tetrahedron*, **42**, 2919 (1986)
307. R.A.Holton, R.M.Kennedy, H.B.Kim, M.E.Krafft. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1597 (1987)
308. K.Mori, S.Aki, M.Kido. *Liebigs Ann. Chem.*, 83 (1993)
309. J.C.Carretero, R.G.Arrayas, I.S.de Gracia. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3379 (1996)
310. N.Toyooka, Y.Yotsui, Y.Yoshida, T.Momose. *J. Org. Chem.*, **61**, 4882 (1996)
311. M.B.Berry, G.J.Rowlands, D.Craig, P.S.Jones. *Chem. Commun.*, 2141 (1997)
312. C.Iwata, K.Hattori, S.Uchida, T.Imanishi. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2995 (1984)
313. C.Iwata, Y.Moritani, K.Sugiyama, M.Fujita, T.Imanishi. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2255 (1987)
314. C.Iwata, M.Fujita, K.Hattori, S.Uchida, T.Imanishi. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2221 (1985)
315. C.Iwata, M.Fujita, Y.Moritani, K.Hattori, T.Imanishi. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3135 (1987)
316. S.G.Pyne, P.Bloem, S.L.Chapman, C.E.Dixon, R.Griffith. *J. Org. Chem.*, **55**, 1086 (1990)
317. S.G.Pyne, S.L.Chapman. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1688 (1986)
318. A.W.M.Lee, W.H.Chan, Y.Tao, Y.K.Lee. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 477 (1994)
319. N.Itoh, H.Matsuyama, M.Yoshida, N.Kamagata, M.Iyoda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 3121 (1995)
320. Е.Н.Прилежаева, Л.В.Цымбал, М.Ф.Шостаковский. *Докл. АН СССР*, **138**, 122 (1961)
321. O.De Lucci, G.Modena. *Tetrahedron*, **40**, 2585 (1984)
322. O.De Lucci, L.Pasquato. *Tetrahedron*, **44**, 6755 (1988)
323. L.A.Paquette, H.-S.Lin, M.J.Coghlan. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5017 (1987)
324. L.A.Paquette, H.-S.Lin, B.P.Gunn, M.J.Coghlan. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5818 (1988)
325. S.F.Martin, B.G.Anderson, D.Daniel, A.Gaucher. *Tetrahedron*, **53**, 8997 (1997)
326. C.Herdeis, C.Hartke. *Heterocycles*, **29**, 287 (1989)
327. C.Herdeis, C.Hartke-Karger. *Liebigs Ann. Chem.*, 99 (1991)
328. D.Gomez-Pardo, J.d'Angelo. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6637 (1992)
329. T.Kametani, M.Aizawa, H.Nemoto. *Tetrahedron*, **37**, 2547 (1981)
330. D.Craig, D.A.Fischer, O.Kemal, A.Marsh, T.Plessner, A.M.Z.Slawin, D.J.Williams. *Tetrahedron*, **47**, 3095 (1991)
331. M.C.Clasby, D.Craig, A.Marsh. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1444 (1993)
332. G.-D.Zhu, W.H.Okamura. *Chem. Rev.*, **95**, 1877 (1995)
333. M.C.Clasby, D.Craig, A.A.Jaxa-Chamiec, J.Y.Q.Lai, A.Marsh, A.M.Z.Slawin, A.J.P.White, D.J.Williams. *Tetrahedron*, **52**, 4769 (1996)
334. E.J.Corey, P.Da Silva Jardine, T.Mohri. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6409 (1988)
335. E.J.Corey, P.Da Silva Jardine, J.C.Rohloff. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3672 (1988)
336. E.J.Corey, P.Da Silva Jardine. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7297 (1989)
337. S.Danishefsky, F.J.Walker. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7018 (1979)
338. S.Danishefsky, M.Hirama, N.Fritsch, J.Clardy. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7013 (1979)
339. S.Danishefsky. *Tetrahedron*, **53**, 8689 (1997)
340. C.Maignan, R.A.Raphael. *Tetrahedron*, **39**, 3245 (1983)
341. Y.Arai, S.Kuwayama, Y.Takeuchi, T.Koizumi. *Synth. Commun.*, **16**, 233 (1986)
342. C.Maignan, F.Belkasmoui. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2823 (1988)
343. J.Martynow, M.Dimitroff, A.G.Fallis. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8201 (1993)
344. Y.Arai, M.Yamamoto, T.Koizumi. *Chem. Lett.*, 1225 (1986)
345. Y.Arai, M.Yamamoto, T.Koizumi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 467 (1988)
346. Y.Arai, K.Hayashi, M.Matsui, T.Koizumi, M.Shiro, K.Kuriyama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1709 (1991)
347. Y.Arai, Y.Hayashi, M.Yamamoto, H.Takayama, T.Koizumi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3133 (1988)
348. T.Takayama, A.Isobe, T.Koizumi. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 433 (1987)
349. M.Lee, I.Ikeda, T.Kawabe, S.Mori, K.Kanematsu. *J. Org. Chem.*, **61**, 3406 (1996)
350. T.Takahashi, A.Isobe, Y.Arai, T.Koizumi. *Synthesis*, 189 (1989)
351. H.Takayama, K.Hayashi, T.Koizumi. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5509 (1986)
352. Y.Arai, M.Matsui, T.Koizumi, M.Shiro. *J. Org. Chem.*, **56**, 1983 (1991)
353. Y.Arai, T.Kontani, T.Koizumi. *Chem. Lett.*, 2135 (1991)
354. I.Alonso, J.C.Carretero, J.L.Garcia Ruano. *J. Org. Chem.*, **59**, 1499 (1994)
355. I.Alonso, J.C.Carretero, J.L.Garcia Ruano, L.M.Martin Cabrejas, I.Lopez Solera, P.Raithby. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9461 (1994)
356. D.A.Evans, C.A.Bryan, C.L.Sims. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2891 (1972)
357. G.H.Posner. *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1949 (1990)
358. G.H.Posner, A.Haces, W.Harrison, C.M.Kinter. *J. Org. Chem.*, **52**, 4836 (1987)
359. G.H.Posner, T.D.Nelson. *Tetrahedron*, **46**, 4573 (1990)
360. G.H.Posner, C.M.Kinter. *J. Org. Chem.*, **55**, 3967 (1990)
361. G.H.Posner, D.G.Wettlaufer. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7373 (1986)
362. G.H.Posner, D.G.Wettlaufer. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 667 (1986)
363. В.В.Веселовский, З.Г.Макарова, А.И.Луценко, Н.А.Шпиро, В.М.Жулин, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 810 (1988)
364. M.J.Kurth, D.H.Burns, M.J.O'Brien. *J. Org. Chem.*, **49**, 731 (1984)
365. R.A.Gibbs, K.Bartels, R.W.K.Lee, W.H.Okamura. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3717 (1989)
366. M.C.Aversa, A.Barattucci, P.Bonaccorsi, P.Giannetto, D.N.Jones. *J. Org. Chem.*, **62**, 4376 (1997)
367. P.Gosselin, E.Bonfand, C.Maignan. *Synthesis*, 1079 (1996)
368. P.Gosselin, E.Bonfand, C.Maignan. *J. Org. Chem.*, **61**, 9049 (1996)
369. S.S.P.Chou, W.H.Lee. *Synthesis*, 219 (1990)
370. А.В.Лозанова, В.П.Гультей, А.Н.Карасева, А.М.Моисеев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1370 (1983)
371. J.D.Winkler, H.S.Kim, S.Kim. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 687 (1995)
372. S.R.Desai, V.K.Gore, S.V.Bhat. *Synth. Commun.*, **20**, 523 (1990)
373. T.S.Chou, S.G.Lee, N.K.Yao. *Tetrahedron*, **45**, 4113 (1989)
374. H.F.Schmittthener, S.M.Weinreb. *J. Org. Chem.*, **45**, 3372 (1980)
375. S.F.Martin, C.-y.Tu, M.Kimura, S.H.Simonsen. *J. Org. Chem.*, **47**, 3634 (1982)
376. T.Nomoto, H.Takayama. *Heterocycles*, **23**, 2913 (1985)
377. J.Leonard, S.P.Fearnley, D.M.B.Hickey. *Synlett*, 272 (1992)
378. S.Yamada, T.Suzuki, H.Takayama. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3085 (1981)
379. Y.Iwasaki, M.Shimizu, T.Hirosawa, S.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6753 (1996)
380. K.C.Nicolaou, W.E.Barnette, P.Ma. *J. Org. Chem.*, **45**, 1463 (1980)
381. D.J.Hart, W.L.Wu. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5283 (1996)
382. B.M.Trost, M.G.Organ, G.A.O'Doherty. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9662 (1995)
383. B.M.Trost, A.S.Tasker, G.Rüther, A.Brandes. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 670 (1991)
384. T.L.Ho. *Tandem Organic Reactions*. Wiley, New York, 1992
385. L.F.Tietze, U.Beifuss. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 131 (1993)
386. R.A.Bunce. *Tetrahedron*, **51**, 13103 (1995)
387. D.P.Curran, H.Liu, H.Iosien, S.-B.Ko. *Tetrahedron*, **52**, 11385 (1996)
388. J.R.Hwu, S.-C.Tsay. *Chem. Commun.*, 161 (1998)
389. G.H.Posner. *Chem. Rev.*, **86**, 831 (1986)
390. J.Nokami, T.Ono, S.Wakabayashi, A.Hazato, S.Kurozumi. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1985 (1985)

391. J.P.Adams, I.Bowler, M.A.Collins, D.N.Jones, S.Swallow. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4355 (1990)
392. J.Leonard, A.B.Hague, M.F.Jones. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3071 (1997)
393. C.E.Masse, M.Yang, J.Solomon, J.S.Panek. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4123 (1998)
394. H.Miyoka, Y.Isaji, Y.Kajiwaru, I.Kunimune, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6503 (1998)
395. C.H.Heathcock, R.C.D.Brown, T.C.Norman. *J. Org. Chem.*, **63**, 5013 (1998)
396. K.Domon, H.Takikawa, K.Mori. *Eur. J. Org. Chem.*, 981 (1999)
397. Y.Shirai, M.Seki, K.Mori. *Eur. J. Org. Chem.*, 3139 (1999)
398. Y.Mori, K.Yaegashi, H.Furukawa. *J. Org. Chem.*, **63**, 6200 (1998)
399. A.Fürstner, T.Gastner, J.Rust. *Synlett*, 29 (1999)
400. H.Kosugi, J.Ku, M.Kato. *J. Org. Chem.*, **63**, 6939 (1998)
401. A.Sinha, Sa.C.Sinha, Su.C.Sinha, E.Keinan. *J. Org. Chem.*, **64**, 2381 (1998)
402. D.A.Evans, P.H.Carter, E.M.Carreira, A.B.Charette, J.A.Prunet, M.Lautens. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7540 (1999)
403. H.M.Eng, D.C.Myles. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2275 (1999)
404. N.Toyooka, M.Okamura, H.Takahata. *J. Org. Chem.*, **64**, 2182 (1999)
405. P.R.Blakemore, P.J.Kocienski, S.Marzac, J.Wicha. *Synthesis*, 1209 (1999)
406. G.Pattenden, A.T.Plwright, J.A.Tornos, T.Ye. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6099 (1998)
407. J.A.Lafontaine, D.P.Provencal, C.Gardelli, J.W.Leahy. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4145 (1999)
408. T.Kakiuchi, H.Kinoshita, K.Inomato. *Synlett (Spec. Issue)*, 901 (1999)
409. L.A.Paquette, L.Barriault, D.Pissarnitski. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4542 (1999)
410. A.Arnone, P.Bravo, W.Panzeri, F.Viani, M.Zanda. *Eur. J. Org. Chem.*, 117 (1999)
411. G.Solladir, N.Wilb, C.Bauder. *Eur. J. Org. Chem.*, 3021 (1999)
412. J.C.Carretero, R.G.Arrayes. *Synlett*, 49 (1999)
413. J.C.Carretero, R.G.Arrayes, I.S.de Gracia. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8537 (1997)
414. J.de Vicente, R.G.Arrayes, J.Canada, J.C.Carretero. *Synlett*, 53 (2000)
415. J.G.Urones, I.S.Marcos, N.M.Garrido, P.Basabe, S.G.San Feliciano, R.Coca, D.Diez. *Synlett*, 1364 (1998)
416. O.Arjona, F.Iradier, J.Plumet, M.P.Martinez-Alcazar, H.Hernández-Cano, I.Fonseca. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6741 (1999)
417. C.D.Jones, N.S.Simpkins, G.M.P.Giblin. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1021; 1023 (1998)
418. L.E.Brieaddy, F.Liang, P.Abraham, J.R.Lee, F.I.Garroll. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5321 (1998)
419. I.N.Houpis, A.Molina, I.Dorziotis, R.A.Reamer, R.P.Volante, P.J.Reider. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7131 (1997)
420. P.Devin, L.Fensterbank, M.Malacria. *J. Org. Chem.*, **63**, 6764 (1998)

## SULFONES AND SULFOXIDES IN TOTAL SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE NATURAL COMPOUNDS

**E.N.Prilezhaeva**

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

*47, Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)139–5328*

Data published over the last 15–20 years on the use of sulfones and sulfoxides in total stereo-, regio- and enantioselective syntheses of natural compounds are discussed and classified according to the most important types of reactions.

Bibliography — 420 references.

*Received 24th November 1999*