

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 α -сульфонил- или α -сульфинилкарбанионов	405
IV. Образование C=C-связей термолизом 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 сульфинилсодержащие 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.¹

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.^{2–5}

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 Монтанари⁶ еще в 1970-е годы). В энантиоселективных синтезах, сопровождающихся 1 → 2, 1 → 3 и более удаленной передачей асимметрии,

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

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 сульфинильных групп (см., например, работу¹⁴). 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,^{15,16} довольно часто применяют мягкое десульфонирование действием SmI₂ (см.^{16–19}). Легко осуществляется как восстановительная десульфуризация, так и отщепление сульфеновых или сульфиновых кислот с образованием связей C=C, а также двойное элиминирование гидрокси- и сульфонильных групп из замещенных сульфонов. Для некоторых соединений найдены условия, в которых удается заместить сульфонильную группу атакующим реагентом, хотя в большинстве реакций она является плохой уходящей группой (см., например,²⁰).

Несмотря на наличие обзорных работ по синтетическому применению сульфонов (см., например,^{21,22}) их использование в синтезе природных соединений пока не систематизировано: освещено применение в этих целях отдельных типов сульфонов, таких как γ -гидроксивинилсульфоны,^{23,24}

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.

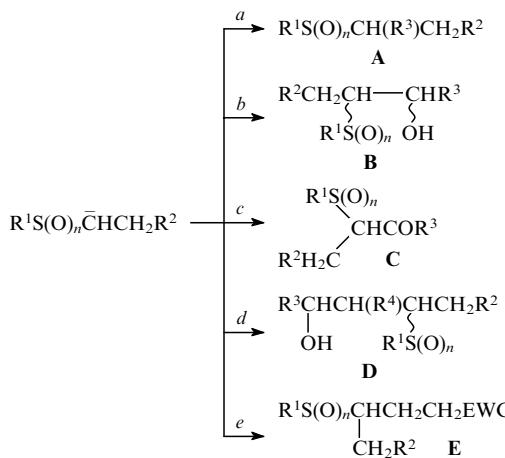
сульфолены;^{25, 26} примеры использования сульфонов упоминаются в обзорах, посвященных синтезу отдельных групп природных соединений (ювенильных гормонов,²⁷ линейных полипренолов^{28, 29}). Недавно Кареньо¹² опубликовала полный анализ применения сульфоксидов в асимметрическом синтезе биологически активных 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.²⁴ справедливо сравнивает с величественной пирамидой.

В синтезе природных соединений чаще всего используют реакции карбанионов, стабилизованных α -сульфинильной или (в меньшей степени) α -сульфонильной группировкой. Среди различных реагентов, применяемых для α -депротонирования,^{30, 31} 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 работе³² было строго доказано, что в серосодержащих литийалкилах в кристаллическом состоянии металл скорее связан с кислородом сульфонильной (сульфинильной) группы, чем с α -атомом углерода. Однако это не отражается на их реакциях в растворе. Атака электрофильных реагентов, в отличие от карбанионов, стабилизованных карбонильной группой, всегда направлена исключительно на атом углерода.

Схема 1

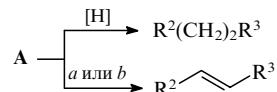


$n = 1, 2$; a) R^3X , $X = \text{Hal}, \text{OTs}, \text{OMs}$ ($\text{Ms} = \text{MeSO}_2$); b) $R^3\text{CHO}$;

c) $R^3\text{CO}_2\text{R}^4$; d) $R^3-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$; e) $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})-\text{EWG}$, 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 RSO_nH ($n = 1, 2$) от производных **A** образуется связь $\text{C}=\text{C}$. Для боль-

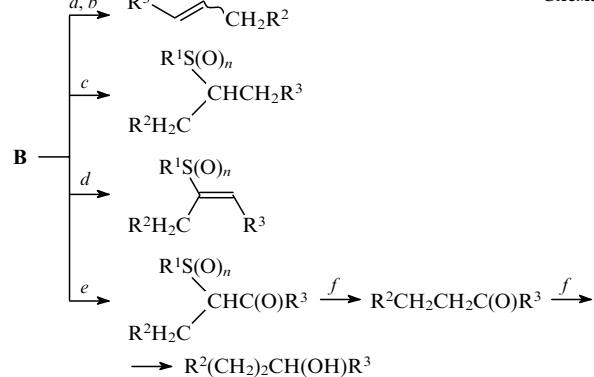
шинства сульфонов этот процесс осуществляется в достаточно жестких условиях. Многие сульфоксиды отщепляют сульфеновую кислоту при мягком термолизе, что легко в основу предложенного Тростом^{33–35} метода введения в сложные молекулы связей $\text{C}=\text{C}$ *E*-конфигурации.



a) $n = 2$, $\text{B}\ddot{\text{:}}$; b) $n = 1, \Delta$.

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 α -сульфонилкарбанионов с альдегидами, так как образующиеся эпимерные смеси 2-гидроксисульфонов **B** ($n = 2$) — неисчерпаемый источник для создания новых функциональных группировок: винилсульфонильных, кетосульфонильных, насыщенных спиртовых или кетонных.

Схема 2



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

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

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

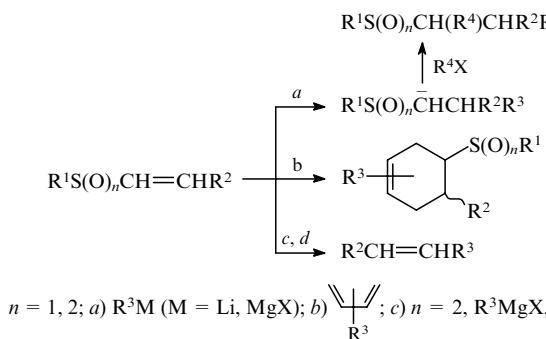
Являясь активными С-нуклеофилами, α -сульфонил(сульфинил)карбанионы легко реагируют также с разнообразными электронодефицитными кратными связями (схема 1, путь e).

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 бензолсульфоновая кислота отщепляется при существенно более низких температурах, чем метансульфоновая.⁴⁰

Среди ненасыщенных предшественников особого внимания заслуживают винилсульфоны, которые по мнению Фукса с соавт.,^{23, 24} являются идеальными исходными веществами для сложнейших синтезов, превосходящими даже еноны. Для создания новых связей $\text{C}=\text{C}$ используют присоединение С-нуклеофилов (преимущественно металлалкилов) к активированным $\text{C}=\text{C}$ -связям винилсульфонов и последующее взаимодействие электрофилов с возникшим при этом α -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 реагентами Гриньяра в присутствии солей переходных металлов позволяют заместить сульфонильную группу по Жюлиа,⁴¹ не затрагивая C=C-связи (схема 3, пути c, d).

Схема 3



$n = 1, 2$; a) R^3M ($M = Li, MgX$); b) $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^3$; c) $n = 2, R^3MgX$, $Ni(\text{II})$ или $Fe(\text{III})$; d) $B\ddot{z}$.

Для построения линейных и циклических полиненасыщенных структур успешно применяют разнообразные 1,3-диены, которые получаются при хелетропном выбросе SO_2 из замещенных сульфоленов-3.²⁶

Аллилсульфоксиды и особенно аллилсульфоны — весьма разнообразные соединения. В результате отрыва подвижного аллильного водорода они легко образуют амбидентные анионы, способные алкилироваться как в α -, так и (реже) в γ -положение, а в присутствии палладиевых катализаторов или кислот Льюиса сульфонильная группа в них замещается различными нуклеофилами.^{42,43} Из-за такого разнообразия превращений Трост⁴⁴ назвал аллилсульфоны «органическими хамелеонами».

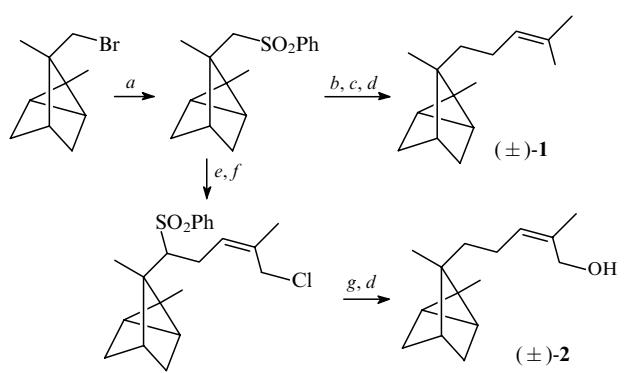
Из перегруппировок сульфоксидов и сульфонов в синтезе природных соединений применяют преимущественно сульфинил-сульфенатную перегруппировку Мислоу–Эванса^{45,46} (для создания аллил-спиртовых фрагментов); реакцию Пуммерера^{47,48} (имеет многостороннее применение, но преимущественно используется для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

III. Синтезы на основе α -сульфонил- или α -сульфинилкарбанионов

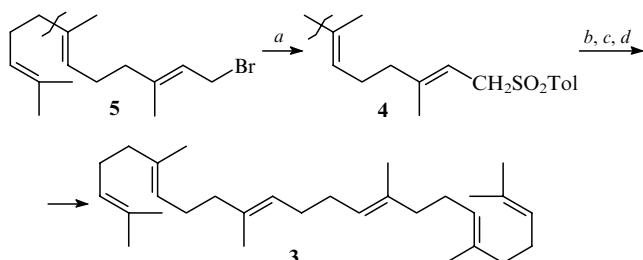
1. Алкилирование

a. Алкилирование с последующим восстановительным удалением серосодержащих группировок

Алкилирование α -сульфонил- или α -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 α -сандалена ((\pm)-1) и α -сандалола ((\pm)-2),⁵¹ а также при получении чистого транс-изомера сквалена (3)⁵² алкилированием аниона из фарнезилфенилсульфона (4) фарнезилбромидом (5).

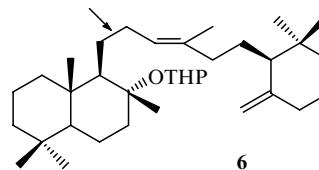


a) $PhSO_2Na$, DMF; b) Bu^nLi , THF, гексаметилфосфортиамид (HMPT); c) $Cl-C(=O)-CH_2-CH=CH_2$; d) Na/Hg , $EtOH$; e) Bu^nLi ; f) $Cl-CH_2-CH=CH-Cl$; g) AcO^- .

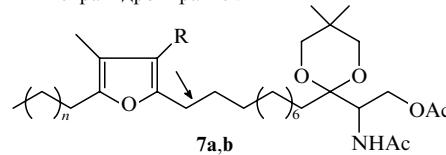


a) $TolSO_2Na$ ($Tol = 4\text{-MeC}_6H_4$), 97%; b) Bu^nLi ; c) 3; d) Et_2NLi , $-78^\circ C$.

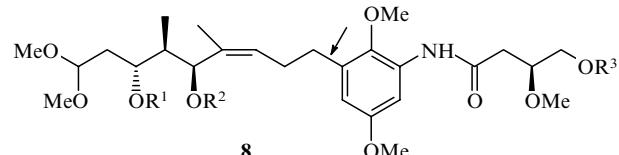
Подобный метод сшивки часто используют для соединения сложных полифункциональных фрагментов, содержащих многочисленные хиальные центры. Он был применен недавно для получения интермедиатов 6–8 в синтезе амбреина (интермедиат 6⁵³) и полизамещенных биологически активных фурановых каликогоргинов А и С (интермедиаты 7a,b⁵⁴), а также антибиотика микотриенина (интермедиат 8⁵⁵) (места сшивки указаны стрелками).



THP — тетрагидропиран.



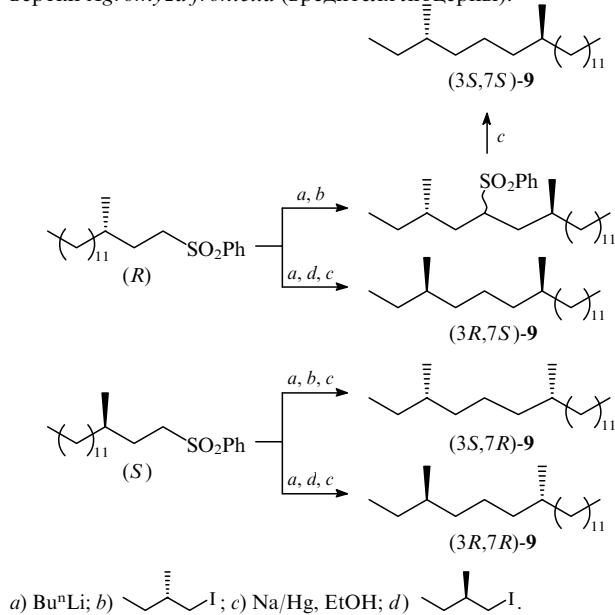
$n = 1, R = Me$ (a); $n = 2, R = H$ (b).



R^1-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.^{56–64} 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

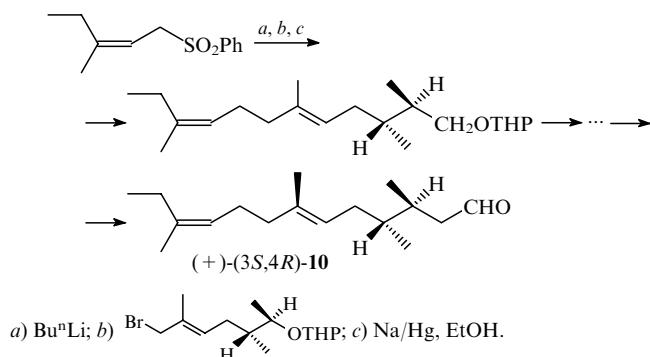
энантиомеры в количествах, достаточных для биологических испытаний. Ниже приведен синтез четырех возможных энантиомеров 3,7-диметилнонадекана (**9**) — феромона листо-вертки *Agromyza frontella* (вредителя люцерны).⁵⁶



Другие феромоны, синтезированные Мори и соавт. с использованием метода алкилирования—десульфонилирования, приведены в табл. 1. (Места спивки блоков показаны стрелками.)

Если алкилирование—десульфонилирование 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.⁶⁴



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.⁶⁵

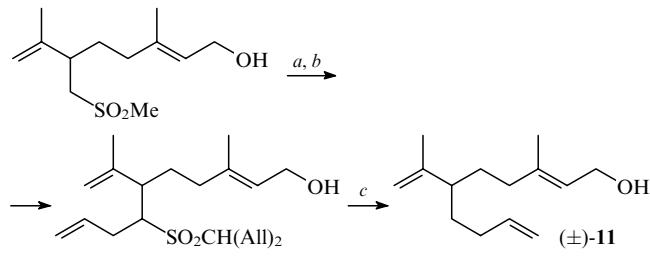
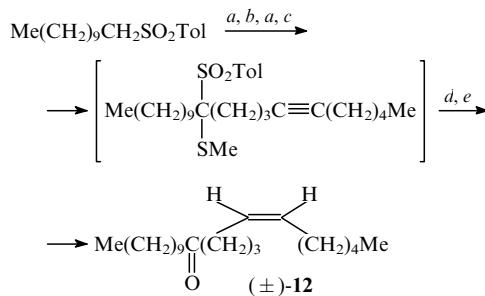


Таблица 1. Феромоны, синтезированные методом алкилирования—десульфонилирования.

Название	Структура	Абсолютная конфигурация природного феромона	Биологическая характеристика	Число возможных энантиомеров (синтезировано энантиомеров)	Ссылки
13,17-Диметилнатриаконтан		Неизвестна	Кайромон для осы <i>Trichogramma nubiale</i>	4(4)	57
3,13-Диметилгептадекан		»	Половой феромон бабочки-вредителя хвойных <i>Neputia freemani</i>	4(4)	63
6,10,14-Триметилпентадекан-2-ол		(2R,6R,10R) ^a	Феромон рисовой моли <i>Coryza cephalonica</i>	8(8)	58
6,10,13-Триметилтетрадекан-1-ол		Неизвестна	Феромон хищного злопонятого 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) ^b	61
Метил-2,6,10-три-метилтридеканоат		Неизвестна	Половой феромон клопа-вредителя бобовых <i>Euschistus heros/E. obscurus</i>	8(8)	62

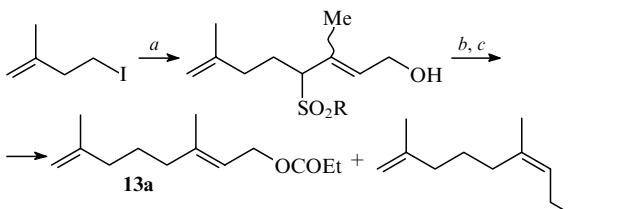
^a Предварительные данные биологических исследований. ^b В работе⁶¹ синтезированы энантиомеры, неактивные для *Tribolium castaneum*, но активные для других видов *Tribolium*.

При синтезе феромона елового мотылька Дугласа **12** для одновременного создания кетогруппы и удаления сульфонильной группы использовали α -тилирование с последующим гидролизом; связь C=C получали стереоспецифическим гидрированием тройной связи.⁶⁶

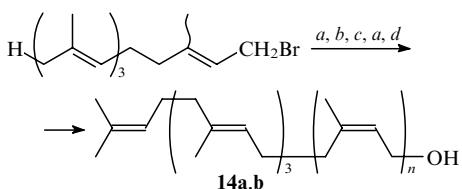


a) Bu^nLi ; b) 2 экв. $Me(CH_2)_4C\equiv C(CH_2)_3I$; c) $(MeS)_2$; d) $CuCl_2$, SiO_2 ; e) H_2 , 5% $Pd/BaSO_4$.

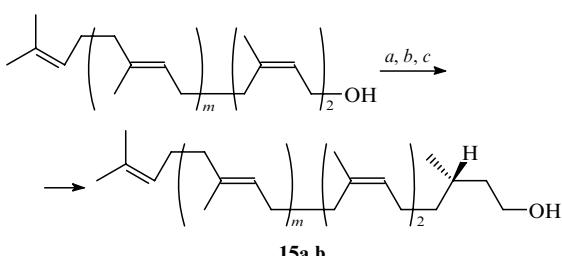
Изящный метод ступенчатого алкилирования, предложенный Моисеенковым с соавт.,^{28,67–70} позволяет синтезировать полиненасыщенные природные молекулы путем C_5 -гомологации. Исходными веществами служат литированые δ -гидроксиаллильные или насыщенные сульфоны (в том числе и с хиральным центром на углероде) 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**)⁶⁷), так и длинноцепочечные природные регуляторы типа долихолоподобных спиртов **14**⁶⁸ или **15**.⁶⁹ Добавление краун-эфира — дibenзо-



a) $Mor-SO_2CHLi$, CH_2OLi (Mor — морфолинил); b) Na/NH_3 , DB-18-C-6; c) $EtCOCl$.



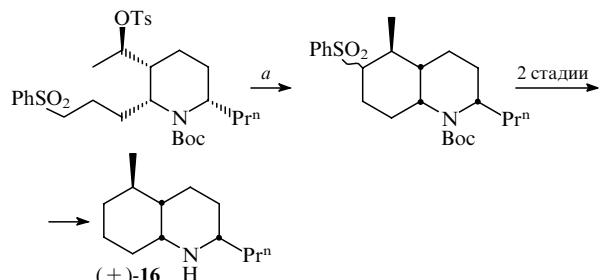
n = 1 (a), 2 (b); a) $PhSO_2CHLi$, CH_2OLi ; b) Na/NH_3 ; c) PBr_3 , Py; d) Na/NH_3 , DB-18-C-6.



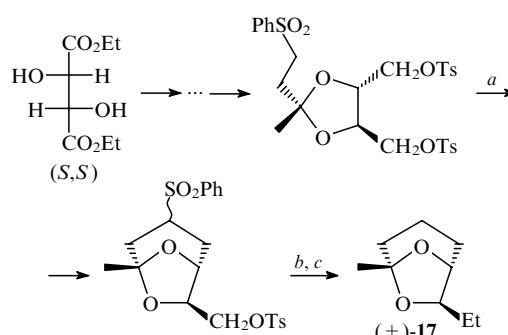
m = 2 (a), 3 (b); a) PBr_3 ; b) $PhSO_2CHLi$; c) Na/NH_3 .

18-краун-6 (DB-18-C-6) — к натрию в жидким аммиаке на стадии восстановительного десульфонирования позволило подавить нежелательную аллильную изомеризацию соседней C=C-связи.⁷⁰

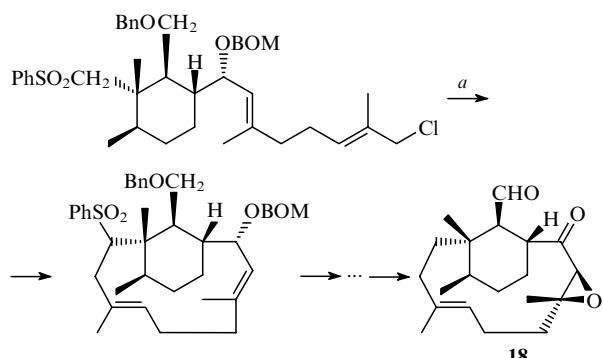
Алкилирование — восстановительное десульфонирование во внутримолекулярном варианте приводят к замыканию циклов. Таким способом синтезирован рацемический пумилиотоксин **C** (**16**), который содержится в выделениях



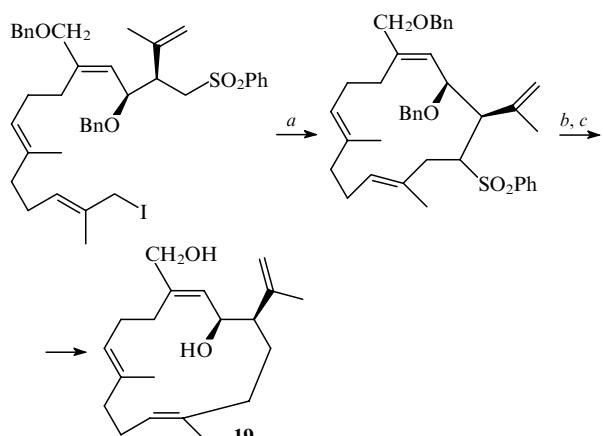
Boc — *tert*-бутилоксикарбонил; a) Bu^nLi , HMPT, $-78 \rightarrow 20^\circ C$.



a) Bu^nLi , THF, $-78^\circ C$; b) Me_2CuLi , Et_2O , Me_2S ; c) Na , $EtOH$, THF.



BOM — $BnOCH_2$; a) бис(триметилсilyl)амид калия (гексаметилдисилазанид калия, KHMDS), THF.

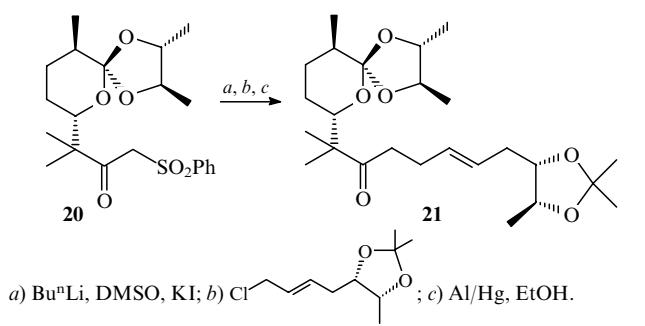


a) KHMDS; b) Na_2HPO_4 , Na/Hg , $MeOH$, $0^\circ C$; c) CF_3CO_2H , CH_2Cl_2 , $-70^\circ C$.

ядовитой лягушки;⁷¹ бициклический феромон (+)-экзо-бривикомин (**17**) в энантиомерно чистой форме из (*S,S*)(*-*)-диэтилтартрата;⁷² фомактин D (**18**) — 12-членный антагонист свертывания крови;⁷³ 14-членный карбоциклик — 7(8)-дезоксиаспердиол (**19**), синтетический предшественник широкораспространенного цембраноидного противоопухолевого агента аспердиола.⁷⁴

Однако при получении аналога терпеноида **19** макрополимеризацию сульфона осуществить не удалось.⁷⁵

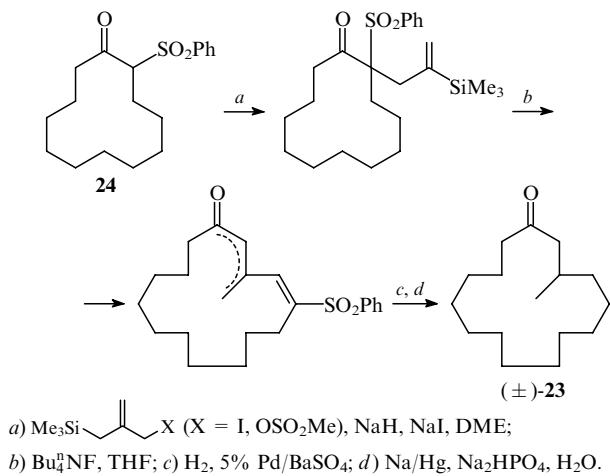
Внутримолекулярное алкилирование применяли в полном синтезе 21-членных гетероциклических антибиотиков ((+)-триеномицинов A и F),⁷⁶ при построении AB-системы колец таксола.⁷⁷ В отличие от предыдущих примеров, когда в алкилировании, как правило, участвовали бромиды или иодиды, в ходе полного синтеза ионофорного боромицина при энантиоконтролируемом построении фрагмента C(1)–C(17) использована мягкая реакция хлорида с анионом, полученным из 2-оксосульфонильной группировки.⁷⁸



$R^1 = Me$ (**a**), Pr^i (**b**), 4-MeOC₆H₄CH₂OC₆H₄CH₂O (PMBO) (**c**);
 $R^2 = D-Pr^i$, L- Pr^i , D-Bn, L-4-HOC₆H₄CH₂; *a*) K₂CO₃, DMF;
b) Br ; *c*) SmI₂, THF, MeOH, -78°C, 20 мин, 50–98%.

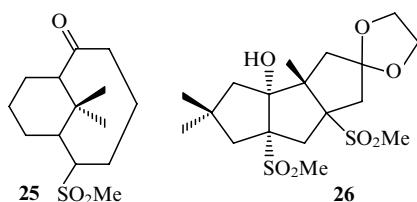
Примером дополнительной активации α -сульфонилкарб- анионного центра в реакции алкилирования может служить кетосульфон **20**, из которого синтезировано соединение **21** — ключевой интермедиат для получения антибиотика (\pm)-аплаз- момицина.⁷⁹ Кетосульфоны типа **22a–c** — производные аминокислот — успешно используют в пептидном синтезе.⁸⁰

Циклические кетоны, содержащие сульфонильную группу в α -положении, претерпевают расширение цикла на три атома углерода при действии фтор-аниона на продукты алкилирования их енолятов кремнийсодержащими аллил-

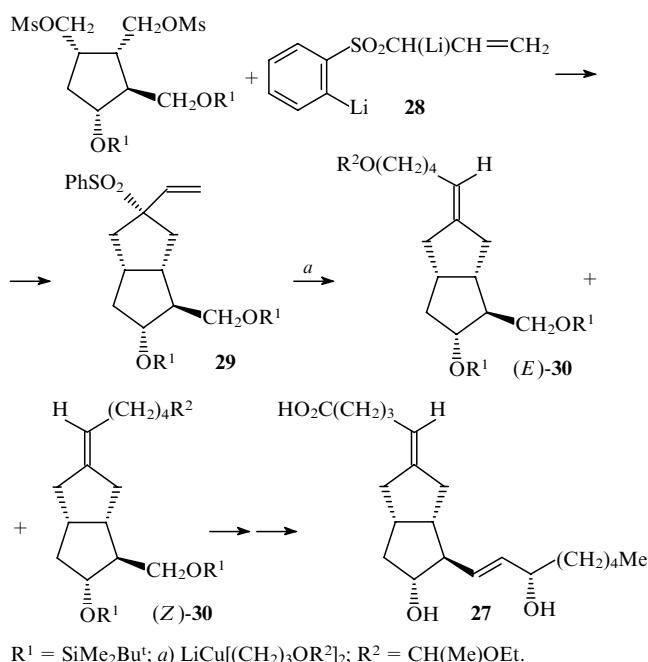


иодидами или мезилатами ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2(\text{XCH}_2)\text{C}=\text{CH}_2$) — реагентами, генерирующими триметиленметан.⁸¹ Этим способом Трост и соавт.⁸² получили с высоким выходом мускон **23** из 2-сульфонилциклогексана **24**.

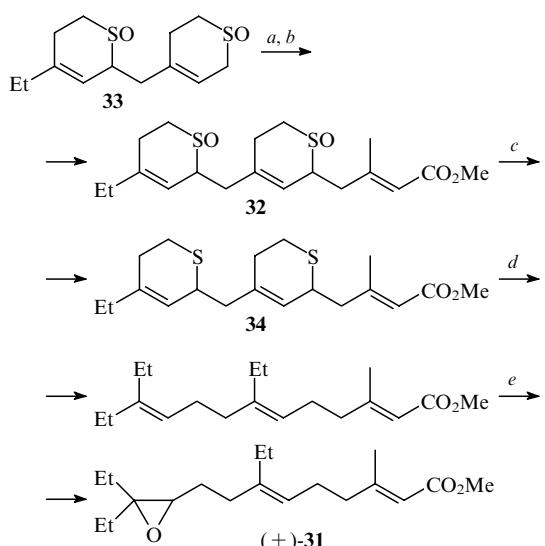
Использование более сложных кетосульфонильных предшественников позволило осуществить построение пространственно затрудненных систем ряда 11,11-диметилбисцикло[5.3.1]ундекана типа соединения **25** — ключевого интермедиата для синтеза производных таксана,⁸³ а также поликонденсированных циклопентаноидов типа **26** — исходных веществ для получения хирозутена, хирозутовой кислоты и кориолина.⁸⁴



Описан⁸⁵ формальный полный синтез карба-простациклина (**27**) — аналога простациклина — более устойчивого, но обладающего не меньшей активностью при ингибиравании свертывания крови. Дианион аллилсульфона **28** алкилируют энантимерно чистым мезилатом замещенного дигидроксицикlopентана. Необходимые боковые цепи затем вводят в соединение **29** действием соответствующих литийкупратов. Реакция сопровождается замещением сульфонильной группы и сдвигом C=C-связи с образованием (*E*)-**30** — ключевого соединения для получения карба-простациклина (**27**) — в смеси с его изомером (*Z*)-**30**.

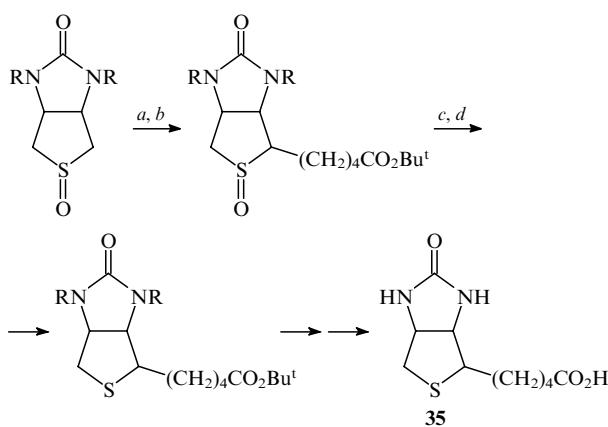


Для α -сульфинилкарбанионов простейший вариант алкилирования – восстановительного десульфенилирования применяется в синтезе природных соединений сравнительно редко. Однако синтез рацемического ювенильного гормона **31** осуществлен двухступенчатым восстановлением соединения **32** — продукта алкилирования дисульфоксида **33** — через промежуточный дитиоэфир **34**.⁸⁶



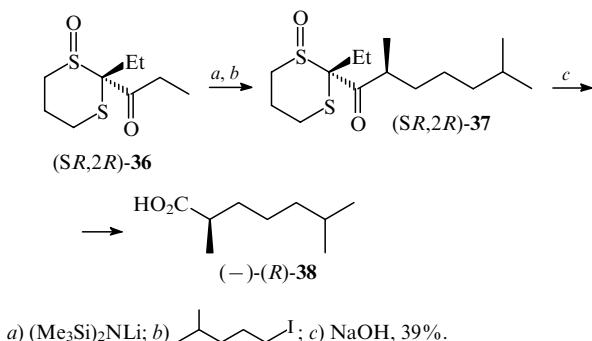
a) LDA; b) $\text{Br}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$; c) SnCl_2 , AcCl , DMF; d) Ra/Ni , DMSO;
e) *m*-хлорпербензойная кислота (MCPBA).

При полном синтезе рацемического биотина **35**⁸⁷ интермедиат, полученный алкилированием сульфоксида, восстанавливают до сульфида. Снятие защит с амино- и карбоксильных групп в две стадии приводит к (\pm) -биотину **35**.

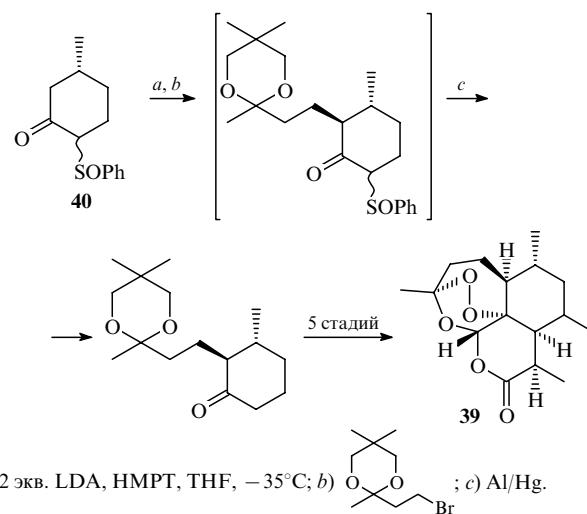


R = Bn, All; a) MeLi; b) I(CH₂)₄CO₂Bu^t; c) TiCl₃; d) HBr

Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют использование алкилирования анионов, полученных из кетосульфоксидов за счет депротонирования α -положения по отношению к кето-группе. Алкилирование энантиомерно 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 $((-)(R)\text{-}38)$.⁸⁸

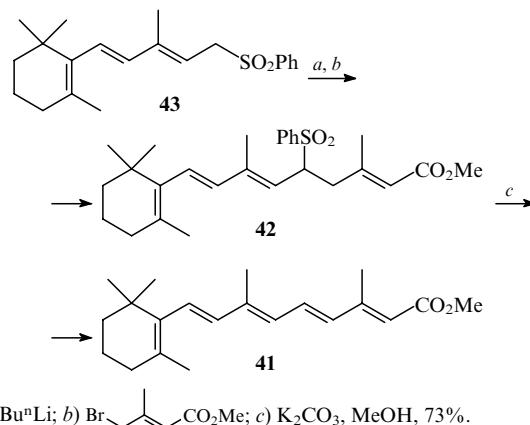


В полном синтезе антималярийного препарата — секвистерпеноидного (+)-артемизинина (39) — исходили⁸⁹ из сульфоксида 40, полученного из пулегона. Сульфинильная группа играет роль активатора, облегчающего алкилирование енолятов.



6. Алкилирование α -сульфонилкарбанионов с последующим элиминированием сульфиновой кислоты

Перспективными исходными соединениями для введения C=C-связей путем алкилирования α -сульфонилкарбанинов с последующим элиминированием сульфиновой кислоты являются гомоаллильные сульфоны. Этот подход был впервые применен к синтезу природного объекта Жюлия и Арно,⁹⁰ которые осуществили конвергентный ($C_{15} + C_5$)-синтез метилретиноата (41) — соединения, близкого к витамину A, исходя из β -ионона. 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 доказана⁹⁰ недостаточно строго.

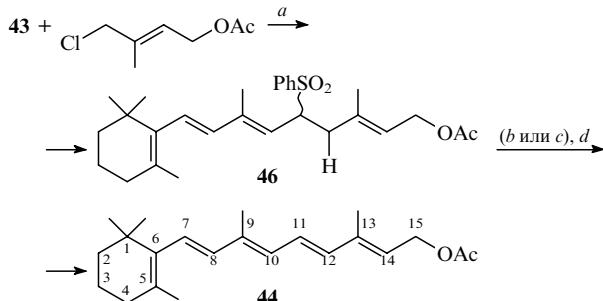


После появления работы⁹⁰ начались интенсивные исследования по поиску сульфонильной методики получения витамина А в виде ретинолацетата (**44**) (см. обзор⁹¹). Метод оказался перспективным благодаря небольшому числу стадий и возможности рециркуляции отщепляемого сульфината. Наиболее существенные результаты получены сотрудниками концерна Рон-Пулленк совместно с Жюлиа,^{92,93} а также в фирме Хоффман-ля-Рош.^{94,95} Были разработаны два варианта^{92,93,95} конвергентных схем ($C_{15} + C_5$) (схема 4, пути I, II), а также схема ($C_{13} + C_7$) (схема 4, путь III)⁹⁴ и несколько вариантов отщепления сульфиновой 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 сульфиновой кислоты (Pr^iONa , гексан, путь I,*b*), однако для получения чистого ретинолацетата (**44**) требовалась перекристаллизация.⁹² Применение других методов отщепления (путь I,*c*, путь II,*e* и путь III,*h*) сопровождалось рядом дополнительных операций. Так, при использовании NaOH в Me_2NH содержание изомера **45** в смеси достигало 34%. После изомеризации действием PdCl_2 и перекристаллизации чистый ретинолацетат получили с выходом 70%. Ни один из сульфонильных методов не был применен в промышленности, по крайней мере, до 1984 г.⁹⁶

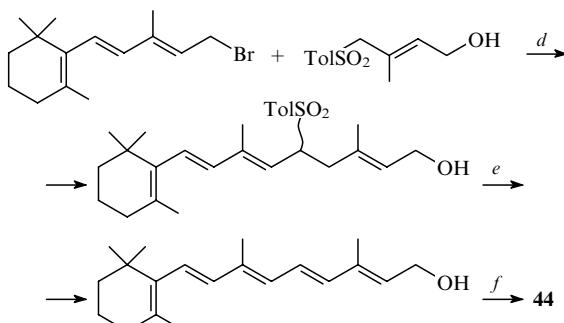
Схема 4

Путь I



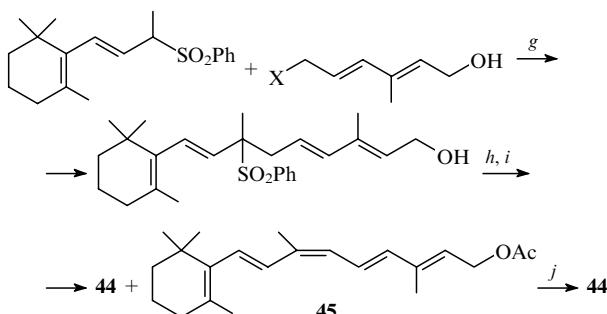
a) Bu^tOK , THF; b) Pr^iONa , C_6H_{14} , 30°C , 1 h , 82–86%;
 c) EtONa , EtOH , Δ , 13 h , 83%, d) Ac_2O , Py.

Путь II

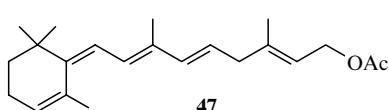


d) LDA, THF; *e*) NaNH₂, NH₃ (ж), -30°C, 50 мин, 85%;
f) Ac₂O, Et₃N.

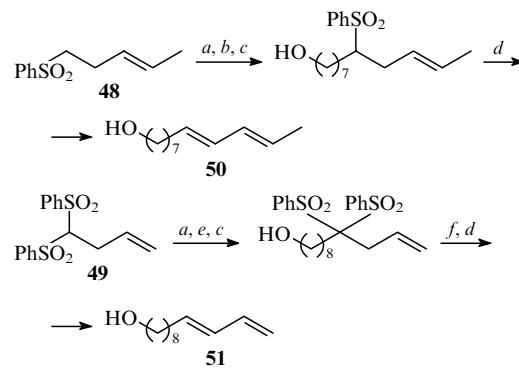
Путь III



$X = Cl, Br; g) Bu^tOK; h) NaOH, Me_2NH, 20^\circ C, 16 \text{ ч}, 75\%$

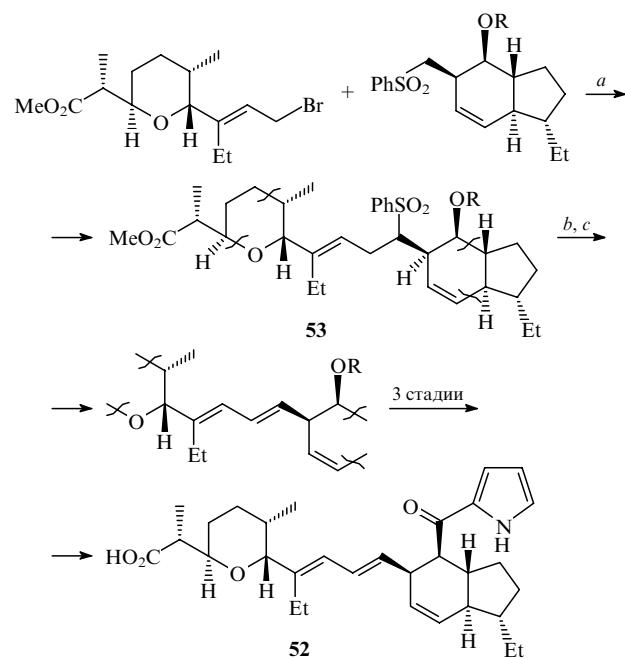


В менее сложных молекулах, например при построении (*E,E*)-ди-1,3-енов, изомеризация в ходе синтеза не происходит, поэтому (*E*)-гомоаллильные сульфоны типа **48**, **49** являются в этом случае удобными исходными веществами. Эlimинирование сульфиновой кислоты использовали для синтеза компонентов феромонов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



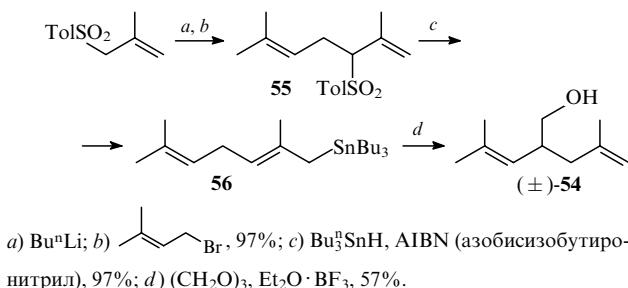
a) Bu^nLi ; b) $\text{THPO}_{\text{C}_7}\text{I}$; c) H_3O^+ ; d) Bu^tOK , Bu^tOH , Δ ;
e) $\text{THPO}_{\text{C}_8}\text{I}$; f) Na/Hg .

В ходе полного конвергентного синтеза ионофорного антибиотика инданомицина **52**⁹⁸ при создании (*E,E*)-диено-вого мостика между двумя циклическими фрагментами молекулы отщепление сульфиновой кислоты происходит с участием только водорода ациклической части молекулы промежуточного сульфона **53**.



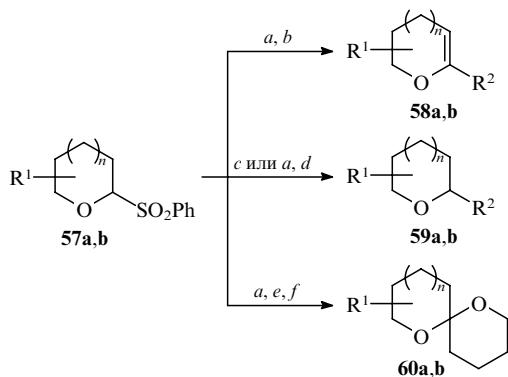
R = SiMe₂Bu^t; *a*) LDA, THF, -78°C, 97%;
b) тригон B (BnMe₂NOH), MeOH, 40°C; *c*) CH₂N₂, Et₂O, 0°C.

В синтезе рацемического лавандулола (\pm)-**54** использовано формальное замещение сульфонильной группировки.⁹⁹ Промежуточный сульфон **55** гидростаннилировали с одновременным отщеплением сульфиновой кислоты. Последующая реакция станнана **56** с триоксаном в присутствии эфирата трехфтористого бора сопровождалась отщеплением $\text{Bu}_3^{\text{Sn}}\text{H}$ и миграцией двойной связи.



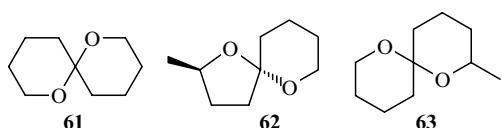
в. Алкилирование α -сульфонилкарбанионов с синхронным отщеплением сульфиновой кислоты

В насыщенных молекулах алкилирование α -сульфонилкарбанионов с отщеплением сульфиновой 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.¹⁰⁰ нашел, что в ходе последующей реакции с электрофилем стабилизация промежуточного продукта происходит за счет синхронного отщепления сульфиновой кислоты. Движущей силой этого процесса, по-видимому, является образование эндогенерической енольной C=C-связи в продуктах реакции **58a,b**.



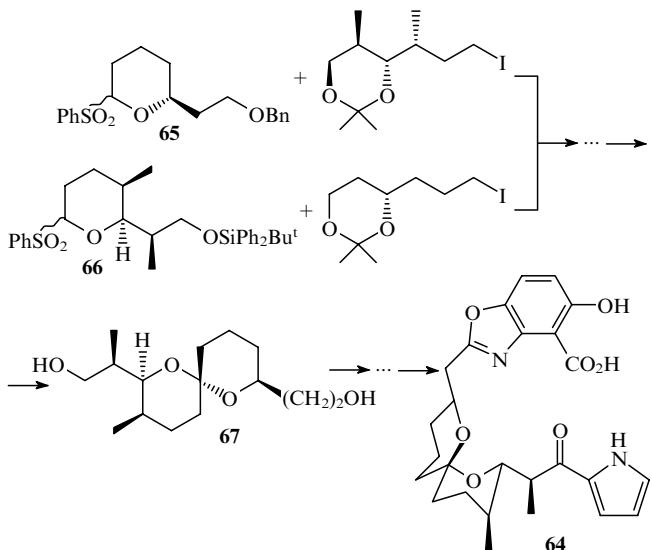
n = 0 (**a**), 1 (**b**); a) BuⁿLi; b) R²X; c) R²MgX, ZnBr₂; d) R²X, C₁₀H₈Na; e) I(CH₂)₄OTHP; f) H₃O⁺.

При действии реагентов 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 электрофилями, 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*¹⁰¹ и так называемых фруктовых мух, особенно распространенных в тропических странах,¹⁰² а также аналогичных соединений **62** и **63**.¹⁰¹



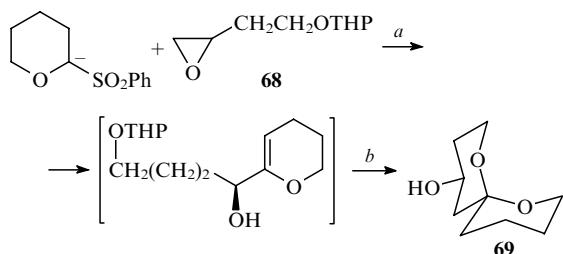
Задача построения спирокетального фрагмента при полном энантиоселективном синтезе ионофорного роутиенноцина (**64**) — переносчика двухвалентных катионов — была несколько сложнее.¹⁰³ Для ее решения использовано алкили-

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.[†] Они обладают настолько широким спектром противопаразитного, в том числе антигельминтного действия, что их использование в медицинской практике оценивается как крупнейшее достижение.¹⁰⁴

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



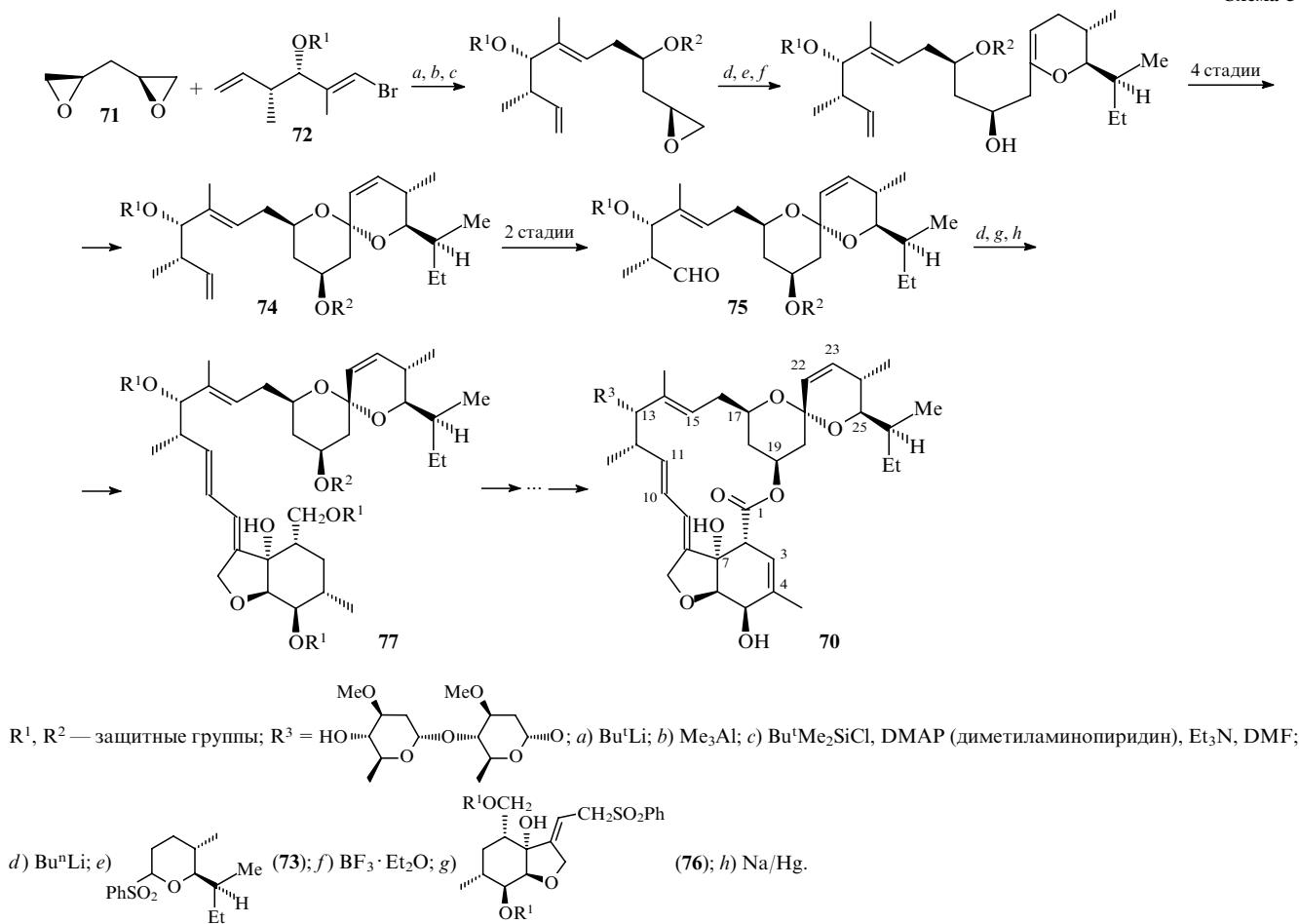
a) BuⁿLi, $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; b) (-)-камфорсульфоновая кислота.

Синтезы важнейших представителей ряда — авермектина **B1a** (**70**) (см.¹⁰⁶) и мельбемицина β_1 (в виде агликона)¹⁰⁷ — 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 сравнивались с продуктами деградации природного авермектина. Первой стадией синтеза макролида **70** является реакция энантиомерно чистого дизопоксида **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

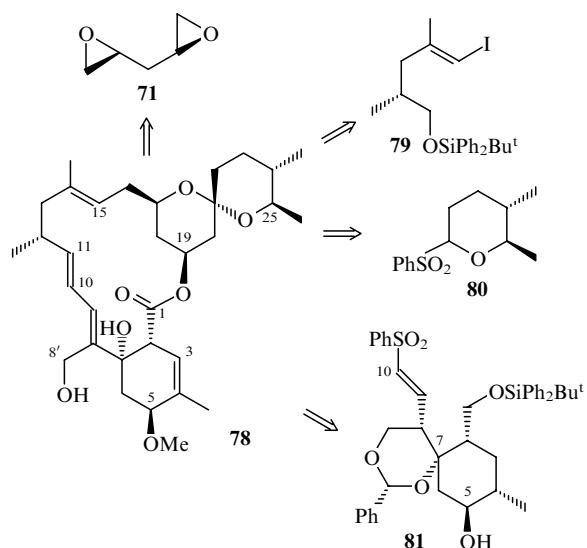
[†] Авермектин выделен в 1978 г. из актиномицета MA-46650.¹⁰⁴

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 β_1 (**78**) — несколько менее сложной молекулы.¹⁰⁷



Основные синтоны в этой схеме тождественны соединениям, использованным для получения авермектина B1a (**70**) (например, диоксигид **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 α -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).¹⁰⁷

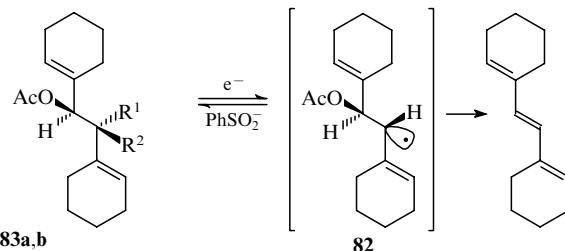
Общим для синтезов макролидов **70** и **78** является способ образования тризамещенной связи C(14)=C(15): ее вводят вместе с галогенидными синтонами **72** или **79**. Это позволяет избежать тех трудностей, которые встретились в более ранних исследованиях (см. раздел III.2.a.) при попытках построения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

2. Присоединение к кислородсодержащим электрофилам

а. Присоединение α -сульфонилкарбанионов к карбонильным группам альдегидов и кетонов

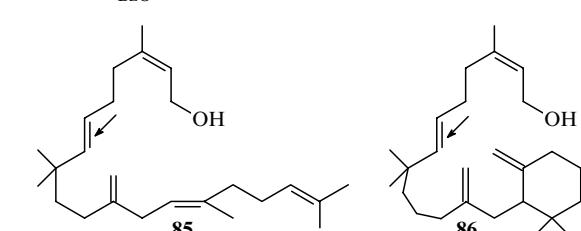
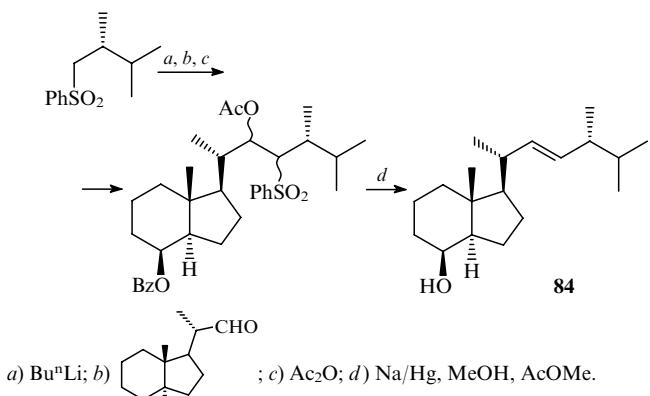
Косиеньски и Литго нашли,^{108–111} что для решения важной проблемы олефинирования (связывание синтонов со стереоспецифическим созданием связи C=C) прекрасной альтернативой фосфонатному методу Виттига может служить предложенный Жюлиа и Пари³⁶ способ восстановительного элиминирования 2-гидрокисульфонов, полученных реакцией альдегидов с α -сульфонилкарбанионами. Авторами работы³⁶ предложены оптимальные условия для осуществ-

ления олефинирования: ацетилирование или бензоилирование по гидроксильной группе, использование для восстановительного элиминирования амальгамы натрия в смеси спирта с диоксаном или в сложном эфире.¹¹² 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.¹¹³ Тризамещенные связи C=C образуются с трудом и с малой стереоселективностью, а четырехзамещенные не удается получить вовсе.¹⁰⁹ Так как на стереоизбирательность образования связи C=C не влияет стереохимия исходного ацилоксисульфона (*treo*-, *eritro*-, или смесь обеих форм), то возникло представление, что этот процесс идет через общий интермедиат **82**, образующийся путем отщепления сульфнат-аниона или радикала от диастереомеров **83a** или **83b**.^{109, 113} Интермедиат **82** находится в равновесии с исходными соединениями, поэтому при наличии пространственных затруднений он может не успеть принять конформацию, необходимую для отщепления ацилоксигруппы. Отсюда становится понятным, почему олефинирование с использованием ацилоксисульфонильных производных, полученных из кетонов, идет не всегда успешно. Недавно был предложен¹¹⁴ более сложный механизм олефинирования, однако ни одна из предложенных реакционных схем пока не подтверждена количественными, например кинетическими методами.



R¹ = H, R² = SO₂Ph (**a**); R¹ = SO₂Ph, R² = H (**b**).

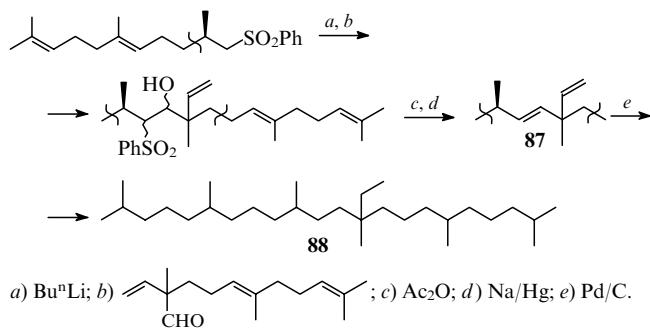
Ниже суммированы результаты использования этой методологии в синтезах природных соединений, осуществленных Косиеньски и Литго с соавт. Таким способом была создана связь (*E*)-C=C в спирте **84** — ключевом интермедиате для получения кальциферола;¹¹⁵ синтезированы раз-



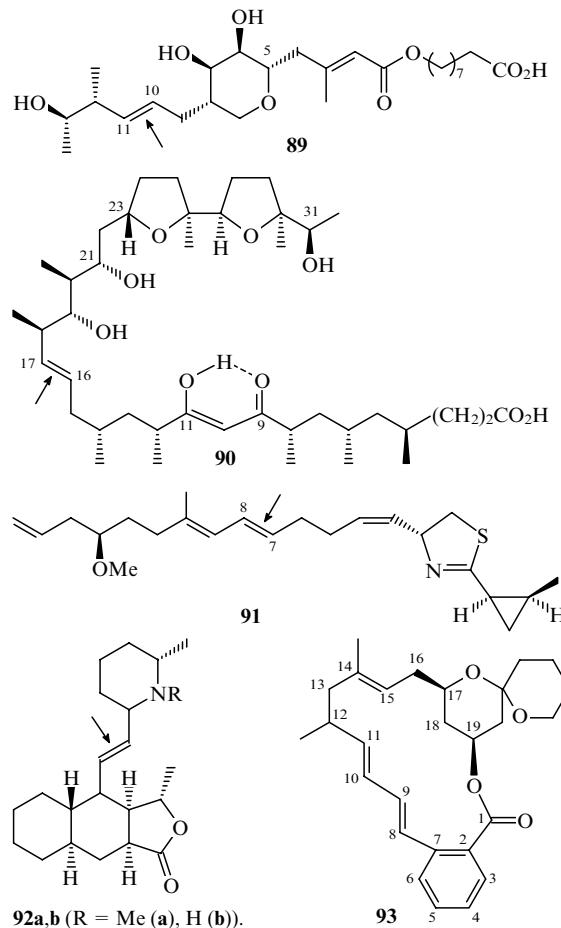
личные модификации витамина D, в том числе α -гидроксивитамин D₃ (см.¹¹⁶) и витамин D₄.¹¹⁷ Позже¹¹⁸ аналогичную методику с использованием для депротонирования вместо BuLi этилмагнийбромида применили для получения 25-гидрокисипроизводного витамина D₂). По этой схеме синтезированы главные сегменты C₂₅ (**85**, **86**) для получения антибиотиков моеноцинола¹¹⁹ и диумицинола.¹²⁰

Впоследствии олефинирование по Жюлиа (иногда называемое олефинированием по Жюлиа–Косиеньски или Жюлиа–Литго) становится широко распространенным синтетическим приемом. Так, оно использовано в синтезе содержащегося в водорослях ботриоккена **87** (схема 6) — соединения с оригинальной разветвленной структурой, продукт исчерпывающего гидрирования которого **88** перспективен для биологической маркировки при добывче нефти.¹²¹

Схема 6



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**);^{122, 123} связь C(16)=C(17) антибиотика иономицина (**90**), отвечающего за транспорт ионов Ca²⁺ (см.^{124, 125}), а также связь C(7)=C(8) в



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

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;¹²⁹ фрагмента C(22)—C(31) в интермедиате для макролидного антибиотика роксатицина;¹³⁰ в триеновой группировке фрагмента C(10)—C(27) при синтезе иммунодепрессанта рапамицина.^{131, 132} В полном синтезе противоракового макролида априлонина сшивка за счет реакции α -сульфониланиона и альдегидной группы применена дважды.¹³³ При построении фрагмента C(3)—C(17) в синтезе боромицина промежуточное 2-гидроксисульфонильное звено было использовано не для введения двойной связи, а для стереоселективного образования гидроксигруппы.¹³⁴

Олефинирование по Жюлиа применяли также при полных синтезах большинства макролидов группы авермектинов — мельбемицинов; например, авермектина B1a (Лей,¹⁰⁶ Ханесиан,¹³⁵ Уайт¹³⁶ с соавт.). Простейший из них — мельбемицин β_3 (**93**) — служил излюбленным объектом более ранних синтетических работ Косиеньски,¹³⁷ Бейкера,¹³⁸ Барета¹³⁹ с соавт.

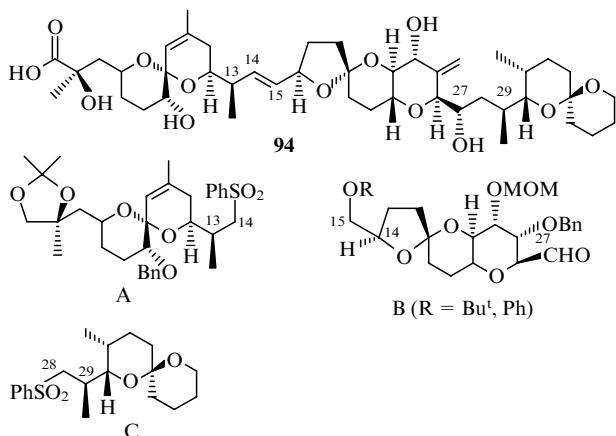
Методика Жюлиа использована для сшивки заранее синтезированных крупных фрагментов, уже содержащих необходимые хиральные центры. Макролактонизацию осуществляют на последней стадии синтеза. При синтезе этих сложнейших систем ранее установленные закономерности в общих чертах сохраняются. Наиболее легко 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.^{106, 137} Несколько худшие результаты получены в случае обратного размещения функциональных групп.^{135, 138} При использовании в работе¹³⁶ 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,¹³⁶ так и альдегидного¹³⁹ 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.^{136, 139}

Еще Косиеньски отметил,¹⁰⁹ 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 супсемы, как полагают,¹⁴⁰ происходит за счет образования *in situ* амальгамы магния. Предложено также использовать SmI₂ в ТГФ¹⁴¹ или в ГМФА.^{141, 142} В последнем варианте из кетонов и первичных сульфонов удалось успешно построить тризамещенную двойную связь, однако пока только в низкомолекулярных модельных соединениях.

Реакции α -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**[‡] — потенциального противоракового препарата — Исобе с соавт.^{144–147} выбрал сшивку сегментов A, B, C, полученных в соответствии с ретросинтетическим подходом, в порядке (B+C)+A (приведена нумерация атомов по окадаевой кислоте).



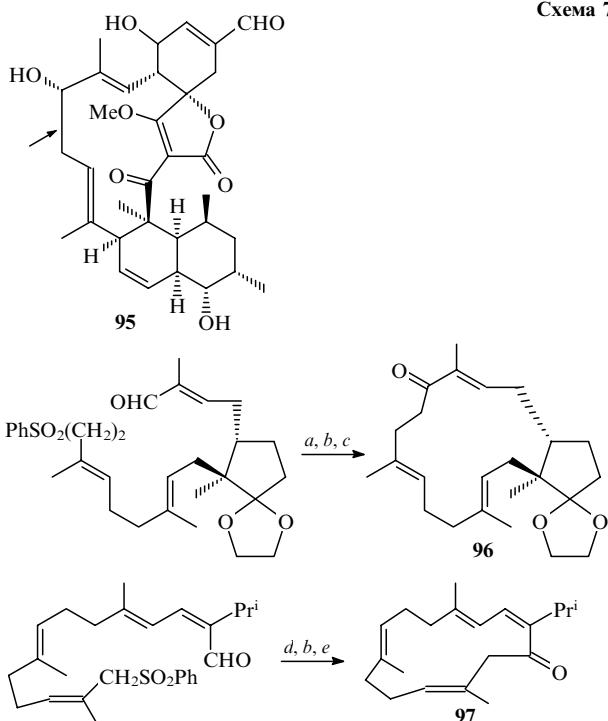
MOM — метоксиметиловый эфир.

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 A¹⁴⁵ и атоме C(29) в C¹⁴⁷ применяли метод «гетероконъюгативного» присоединения к α -силивинилсульфонам, 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 α -сульфонилкарбанионов с альдегидными группами^{148–151} могут служить синтезы тетронолида **95** — агликона противоракового антибиотика тетрокарцина,^{148, 149} а также построение бицикло[3.3.0]октадеканового остова **96** для синтеза терпестацина и 14-членного остова **97** для получения саркофитола A.¹⁵⁰ Синтез соединений **96** и **97** завершался окислением гидроксильной группы до карбонильной с последующим восстановительным удалением сульфонильной, а синтез соединения **95**, включал дополнительную стадию стереоспецифического гидрирования оксо-группы до гидроксильной (схема 7). Такой поход в синтезе противоракового антибиотика ланкацидина не привел к успеху. Возможно, это связано с использованием авторами работы¹⁵² имидазолилсульфонильной группы.

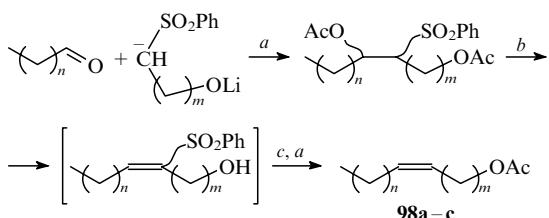
Метод (Z)-олефинирования, также созданный Жюлиа,³⁷ применяется несколько реже. В этом случае смесь образовавшихся первоначально эпимерных ацилоксисульфонов обрабатывают сильным основанием с последующим десульфированием промежуточного (Z)-винилсульфона в (Z)-олефин. Этим способом получены компоненты феромонов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

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

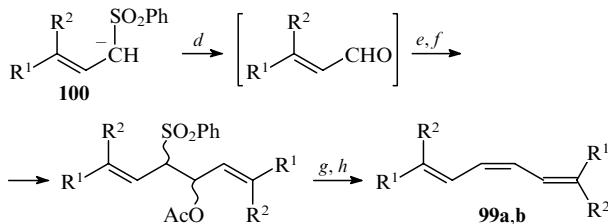


a) LiHMDS, PhH, 25°C; *b)* окисление; *c)* Al/Hg; *d)* LiHMDS, PhH, 22°C, 5 мин; *e)* SmI₂, THF.

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: R¹ = , R² = Me;

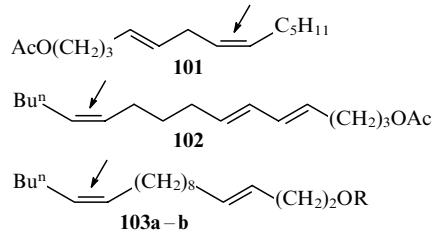
99b: R¹ = , R² = Me;

a) Ac₂O; *b)* NaOH; *c)* Na₂S₄O₆; *d)* MoO₅, Py, HMPT; *e)* **100**; *f)* Ac₂O, Et₃N; *g)* NaH, THF; *h)* BuⁿMgX, Ni(acac)₂.

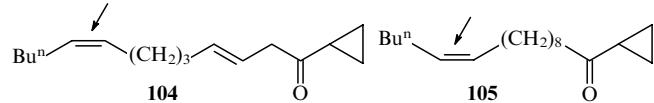
Впоследствии (*Z*)-олефинирование в несколько усовершенствованной форме применили Моисеенков и Нефедов с соавт.^{154–156} для синтеза ацетата тридецен-(4*E*),(7*Z*)-диенона (**101**) (феромона картофельной моли),¹⁵⁵ а также (*E,Z*)- и (*E,E,Z*)-ацетогениновых феромонов **102** и **103a,b**.¹⁵⁵ Ключевыми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

Схема 7

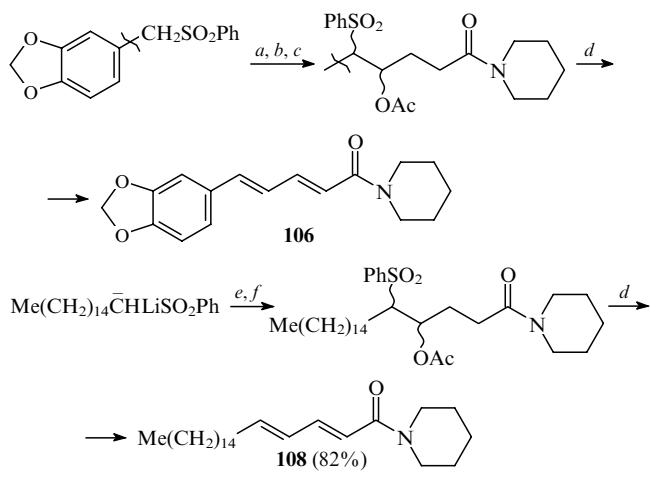
схемах стрелками показаны двойные связи, созданные с помощью α -сульфонильных карбанионов).



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



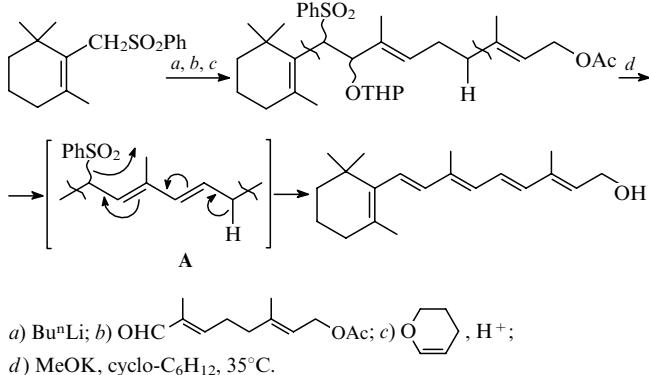
Отера с соавт.^{157–160} разработал трансформацию эфиров 2-гидрокисульфонов путем двойного элиминирования. Этот способ расширяет возможности использования реакций сульфонилкарбанионов с альдегидами. Сначала ацил- или аллоксигруппы в эфирах 2-гидрокисульфонов отщепляют действием сильного основания (как правило, Bu^tOK), а затем проводят дегидросульфинилирование винилсульфона. При этом образуется ацетиленовая связь. Если на стадии получения непредельного сульфона возможна аллильная изомеризация, то образуется (*E,E*)-диеновая система. Последний вариант применили¹⁵⁹ 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).¹⁶⁰



a) BuⁿLi; *b)* OHC *c)* Ac₂O; *d)* Bu^tOK, Bu^tOH; *e)* **107**; *f)* Ac₂O, Py.

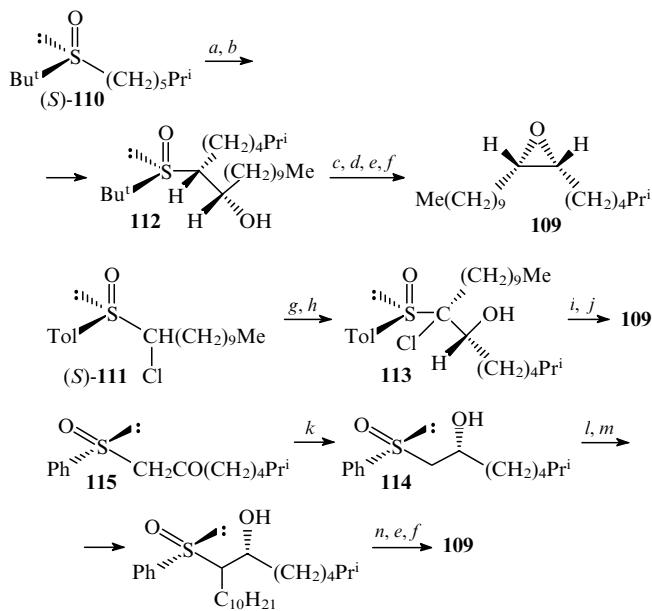
Создана оригинальная конвергентная схема (C₁₀+C₁₀) синтеза витамина А.^{161,162} Оптимальными исходными веществами в этой последовательности реакций оказались тетрагидропирановые эфиры 2-гидрокисульфонов. На первой стадии создают вторую аллильную связь рядом с сульфонильной группой. Отщепление сульфиновой 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).



6. Присоединение α -сульфинилкарбанионов к карбонильным группам альдегидов и кетонов

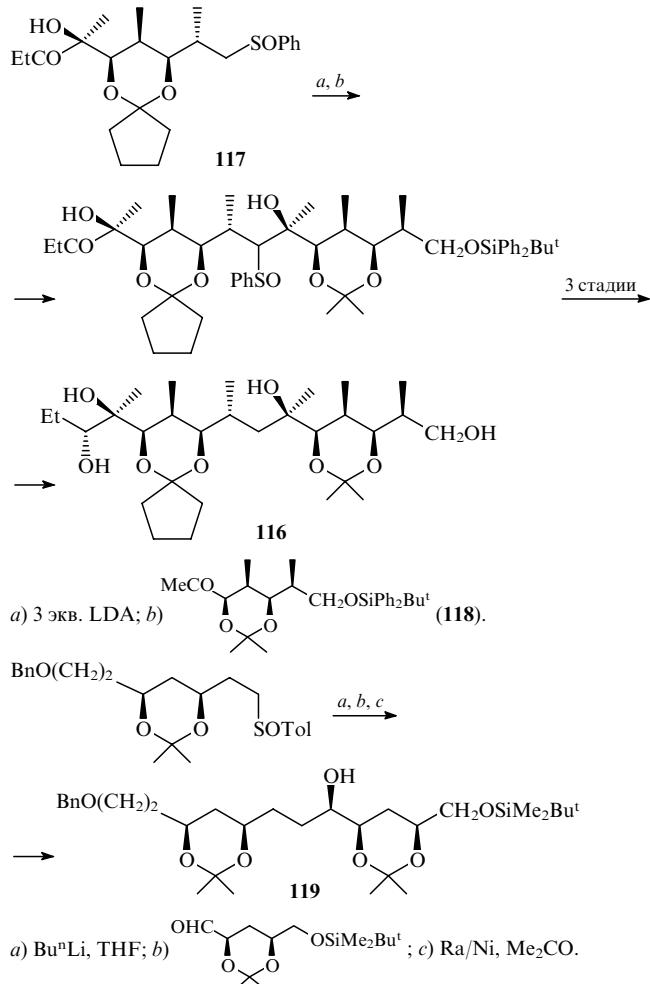
Как указывалось выше (раздел II), эпимерные смеси 2-гидроксисульфоксидов, образующиеся при реакции альдегидов с α -сульфинилкарбанионами, используют в синтезе природных продуктов сравнительно редко. Один из немногих примеров — синтез энантиомерно чистого феромона (+)-(7*R*,8*S*)-диспарлюра (**109**) реакцией соответствующих альдегидов с энантиомерно чистым (*S*)-*тарт*-бутил-(6-метилгептил)сульфоксидом (**110**)¹⁶³ или (*S*)- α -хлорододецилсульфоксидом (**111**).¹⁶⁴



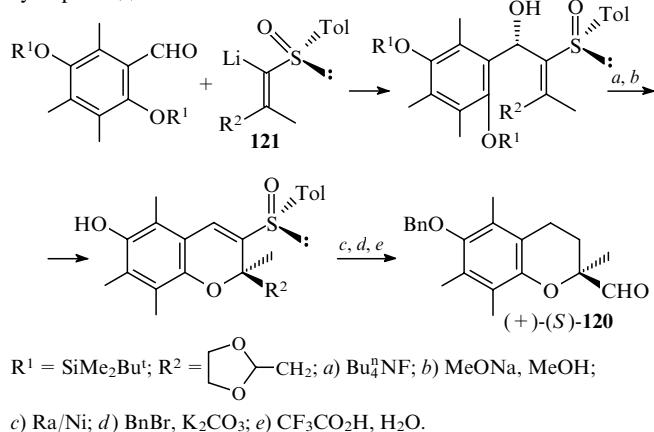
Суммарный выход соединения **109** был невысоким, поскольку гидроксисульфоксиды **112** и **113** получались в виде смесей диастереомеров. Путь, при котором исходили из энантиомерно чистого 2-гидроксисульфоксида **114**, полученного стереоселективным восстановлением кетосульфоксида **115**, примерно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

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

секокислоты агликона эритромицина, в котором используется 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).¹⁶⁷



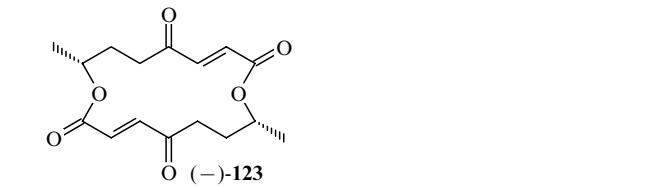
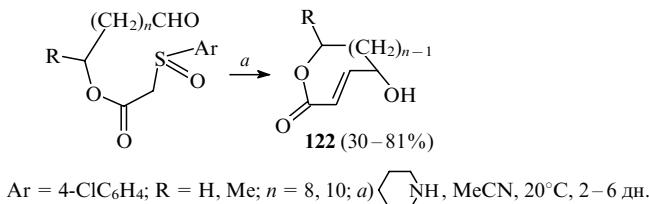
Исключительная стерео- и энантиоселективность при образовании бензилового эфира (*S*)-хроман-2-карбоксальдигида ((+)-(S)-**120**) — ключевого интермедиата для синтеза витамина Е¹⁶⁸ — по-видимому, обусловлена влиянием соседней связи C=C на карбанионный центр литированного сульфоксида **121**.



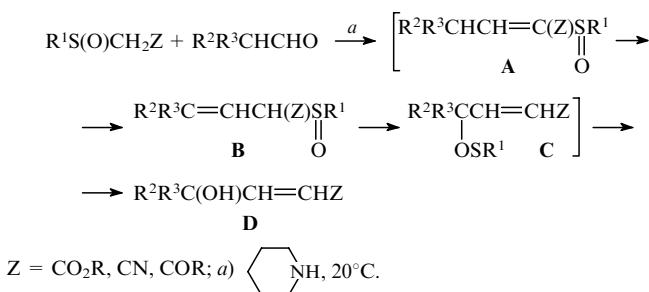
Стерео- и энантиоселективность реакции α -сульфинилкарбанионов с альдегидами увеличивается при наличии

соседних с карбанионным центром алкооксикарбонильных групп.¹² Это было использовано в синтезах энантиомерно чистых феромонных лактомов¹⁶⁹ и мейтанзина,¹⁷⁰ обладающего противораковым действием.

Макроциклические лактоны типа **122**, в частности 16-членный (−)-пиренофорин (**123**), синтезировали¹⁷¹ с использованием внутримолекулярного замыкания за счет реакции α -сульфинилкарбаниона и альдегидной группы.



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 электроноакцепторную группу в α -положении. Полагают, что реакция идет через α,β -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**.^{172–174}

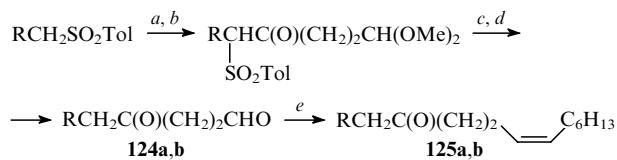


Так как исходными веществами для этой реакции чаще всего служат α -сульфинилзамещенные карбонильные соединения, ее описывают аббревиатурой SPAC (Sulfoxide Piperidine and Carbonyl).

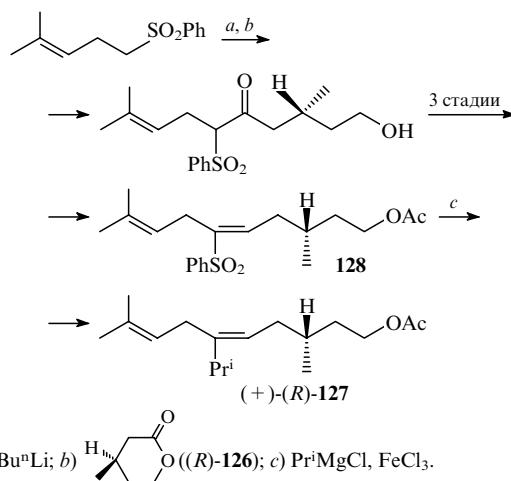
в. Реакции α -сульфонилкарбанионов со сложными эфирами

Если в молекуле имеется альдегидная, и сложноэфирная группы, то с α -сульфонилкарбанионом сначала реагирует альдегидная, как это происходит, например, при синтезе альтернариевой кислоты¹⁷⁵ или антибиотика А-8558G.¹⁷⁶

При отсутствии такой конкуренции реакции с участием сложноэфирных групп, включая лактонные, проходят легко. Взаимодействие α -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**).¹⁷⁷ Жюлиа с соавт.,¹⁷⁸ 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 сульфонильной группы в интермедиате **128** под действием изопропилмагнийхlorида в присутствии FeCl₃.⁴¹

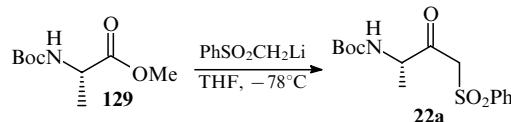


R = C₈H₁₇ (**a**), C₇H₁₅ (**b**); a) LDA; b) MeO₂C(CH₂)₂CH(OMe)₂; c) Al/Hg; d) 3%-ная HCl, H₂O; e) C₆H₁₃C = PPh₃.



Реакция сульфонил-аниона со сложноэфирной группой является ключевой стадией¹⁷⁹ в стереоконтролируемом синтезе псевдоаннонацина А.

Кетосульфон **22a** — продукт реакции литированного метилфенилсульфоксида с защищенным эфиrom аланина **129**¹⁸⁰ — предложено⁸⁰ использовать в синтезе изостеров пептидов.



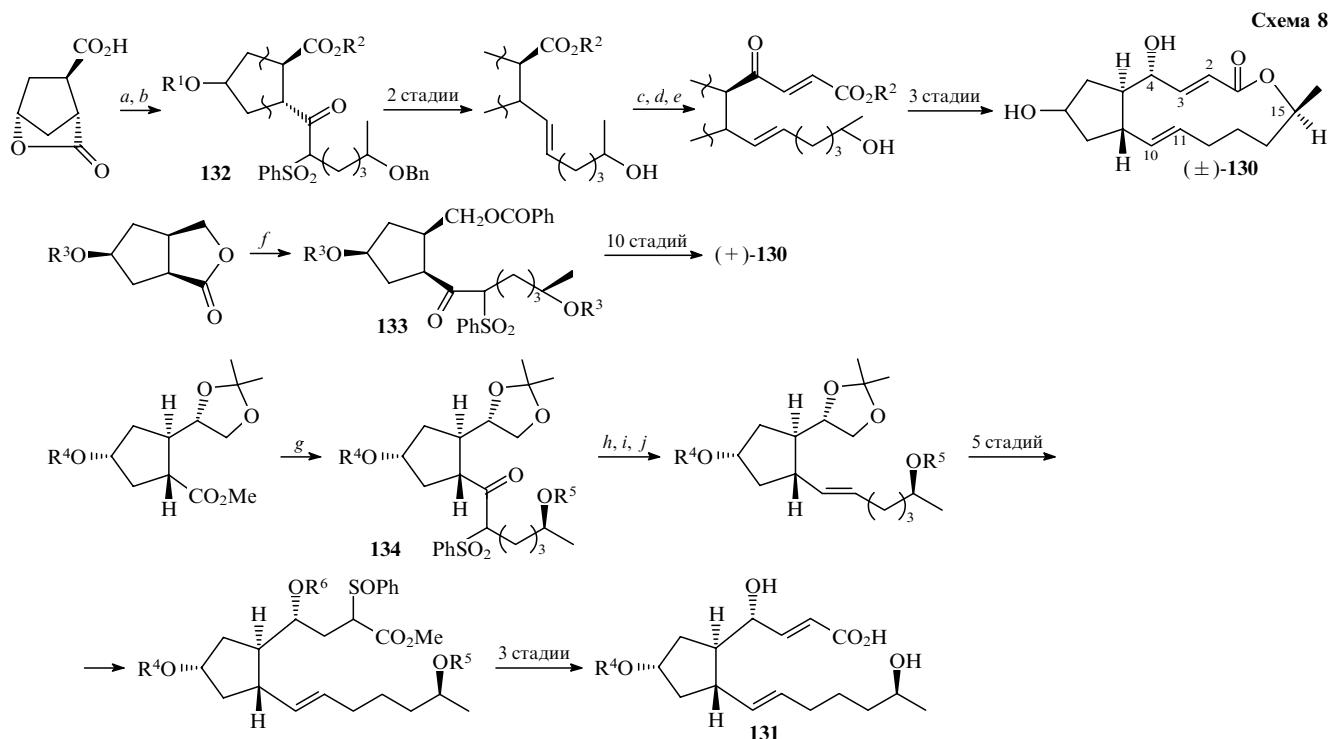
Реакцию α -сульфонил-анионов со сложными эфирами в качестве ключевой стадии применили при конструировании молекул родственного простагландинам макролида брефельдина А (**130**) — высокоактивного противогрибкового и противоопухолевого препарата^{181,182} — и соответствующей ему секокислоты **131**.¹⁸³

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^{181,182} для построения связи (E)-C(10)=C(11) в брефельдине (**130**) был использован фосфонатный метод. Трост с соавт.¹⁸³ создавал эту связь в соединении **131** по Жюлиа[§] 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 сульфинильной группы^{181,183} и последующий термолов. Более подробно эта методология описана в разделе IV.

Внутримолекулярные реакции рассматриваемого типа использовали также для получения поликлинических терпеноидов, например триноранастрептена¹⁸⁵ или исходных соединений для синтеза гвайновых терпеноидов.^{186,187} Предложен также¹⁸⁸ общий метод синтеза терпеноидов с

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



$R^1 - R^5$ — защитные группы; a) $\text{PhSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH(OBn)Me}$; b) R^2Cl , EtPr_2^iN ; c) Me_2SO , NaOH ; d) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; e) Δ ; f) $\text{PhSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH(OR}^5\text{)Me}$ (90–96%); g) NaBH_4 ; i) Ac_2O ; j) Na/Hg , Na_2HPO_4 , 65%.

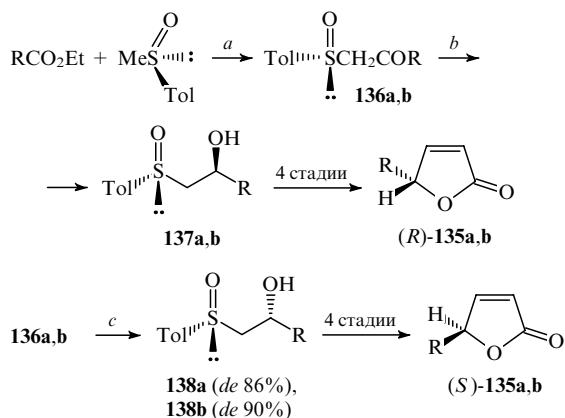
конденсированными средними циклами, включающей внутримолекулярную реакцию α -сульфонилкарбаниона со сложноэфирной группой.

г. Реакции α -сульфинилкарбанионов со сложными эфирами

Благодаря разработке энантиоселективных методов восстановления кетосульфоксидов,^{12,27} которые легко получаются при взаимодействии α -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.¹²

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**.¹⁸⁹

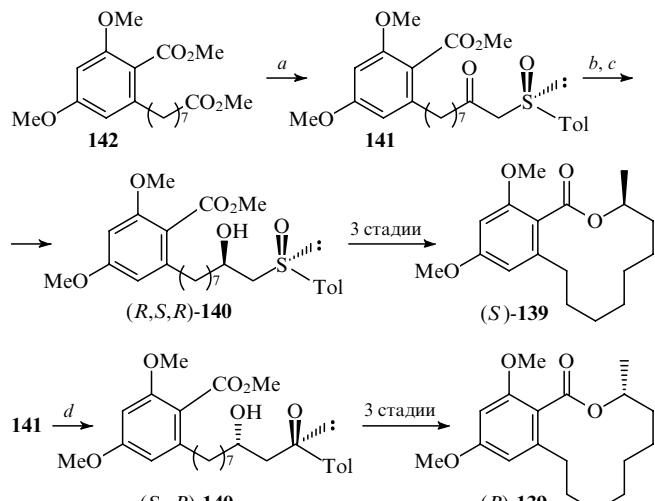
Высокая энантиоселективность в синтезе гидроксисульфоксидов **137a,b**, необходимых для получения (*R*)-энантиомеров бутенолидов **135a,b**, достигается добавлением ZnCl_2 при



$R = \text{Bu}^t$ (**a**), C_8H_{17} (**b**); a) LDA; b) Bu_2^iAlH , ZnCl_2 ; c) Bu_2^iAlH .

гидридном восстановлении 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 ZnCl_2 дает с высокой диастереоселективностью гидроксисульфоны **138a,b**, которые трансформируют в (*S*)-энантиомеры бутенолидов **135a,b**.

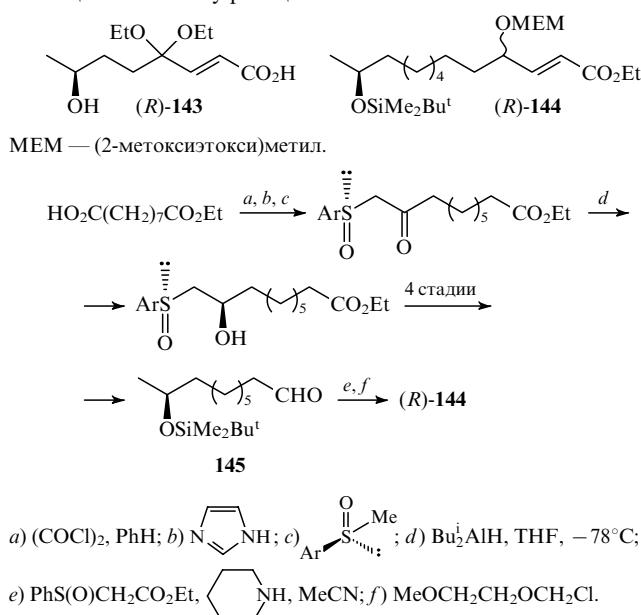
Аналогичный прием был применен в синтезе макролидов для получения энантиомерно чистых диэфиров лазиодиплодинов (*R*)- и (*S*)-**139**.¹⁹⁰ Эпимерные 2-гидроксисульфоксиды **140** синтезированы восстановлением кетосульфоксида **141** в присутствии или отсутствие ZnCl_2 . Следует отметить, что при получении соединения **141** из диэфира **142** и хирального



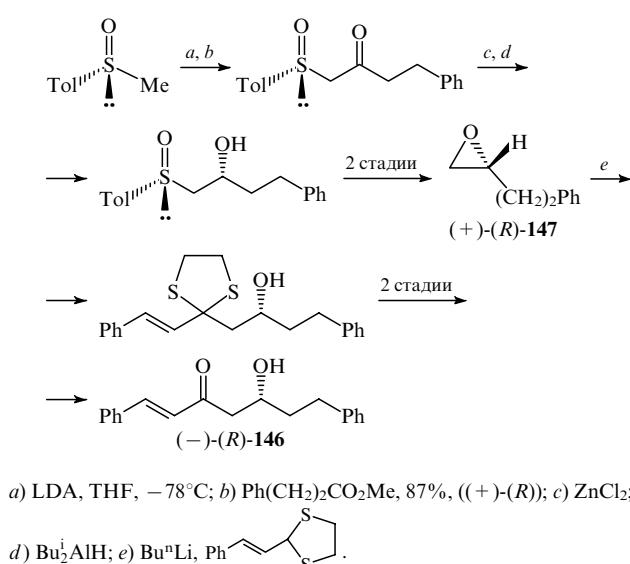
a) 2.2 экв. $\text{LiCH}_2\text{S^{..} Tol}$, THF, -78°C ; b) ZnCl_2 ; c) Bu_2^iAlH , 20°C , de > 95%; d) Bu_2^iAlH , THF, -78°C , de 86%.

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-гидрокисульфоксидов послужили индукторами в диастереоспецифических синтезах защищенных секокислот **143** и **144** — продуктов расщепления макролидных (*R,R*)-пиренофорина и (*R*)-патулолида A соответственно.¹⁹¹ При построении γ -гидрокси- α,β -ненасыщенного фрагмента секокислоты **144** использовано взаимодействие альдегида **145** с анионом сульфинил-этилацетата по типу реакции SPAC.^{172–174}

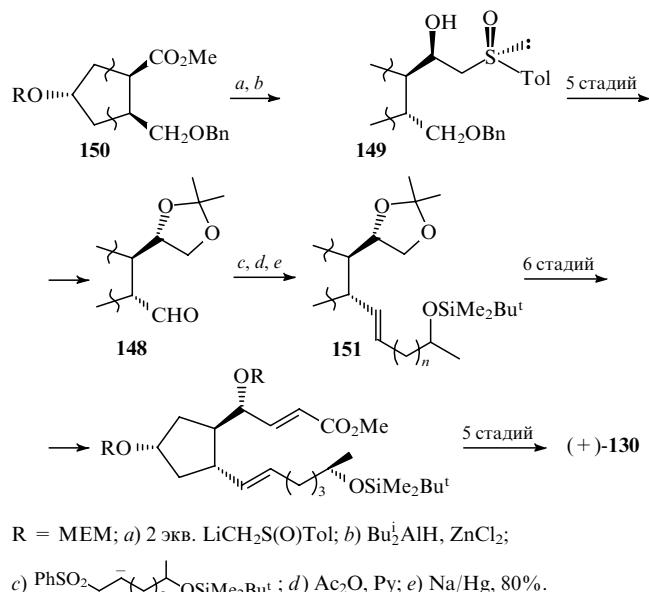


В синтезе (−)-(R)-яшабушникетола **146** — редкого представителя природного соединения с хиральной гидроксильной группой в β -положении к карбонильной группе — гидрокисульфонильный промежуточный продукт переводили в целевой кетол через стадии образования и раскрытия хирального эпоксида **147**.¹⁹²

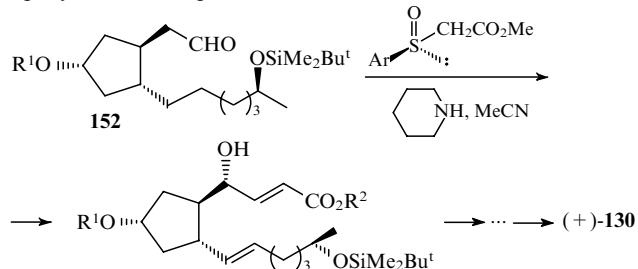


Ниже представлены синтезы брефельдина A (130), в которых использованы преимущественно сульфонилсодержащие интермедиаты или вспомогательные реагенты. Так, для получения хирального циклопентанового предшественника **148** Солладье с соавт.¹⁹³ применил энантиомерно-

чистый 2-гидрокисульфоксид **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 работе¹⁹³ применено олефинирование по Жюлиа с участием альдегидной группы предшественника **148**.



В двух аналогичных схемах, предложенных Кори ($R^1 = MOM$, Ar = Tol; $R^2 = Me$)¹⁹⁴ и Наками ($R^1 = MEM$, Ar = 4-ClC₆H₄; $R^2 = Et$)¹⁹⁵ для создания γ -гидрокси- α,β -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.

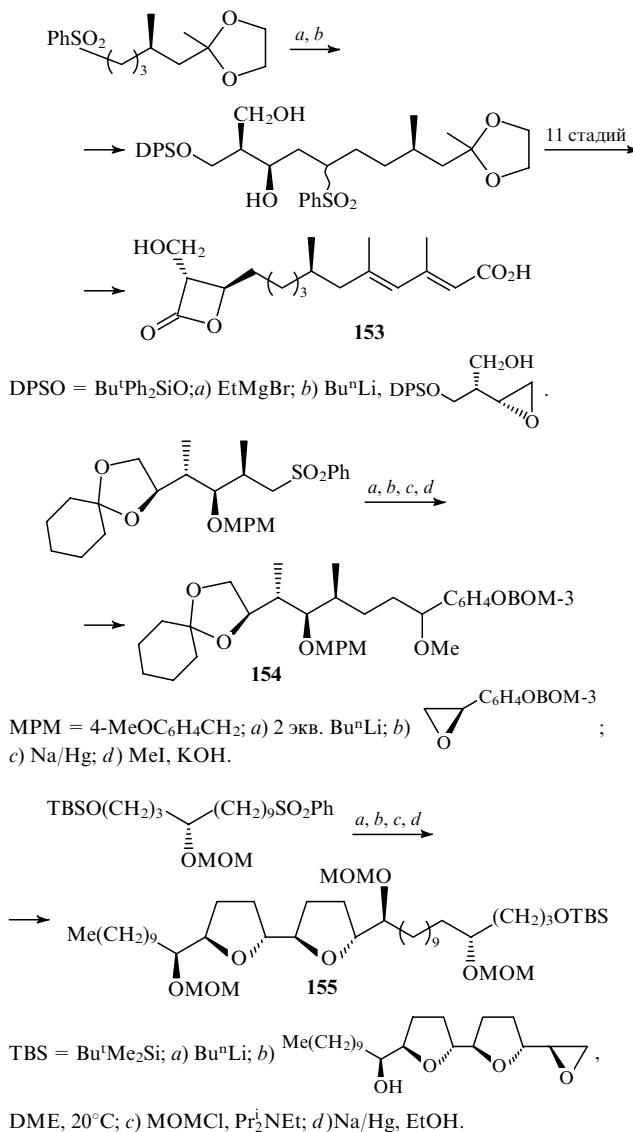


2-Гидрокисульфоксиды в качестве предшественников были применены при разработке нового подхода к синтезу сахаров,¹⁹⁶ а также для получения (+)-нонактовой и 8-этинонактовой кислот — исходных веществ для макролидного антибиотика нонактина.¹⁹⁷ Модификация этого метода с использованием реакции гомохиральных сульфинилкетонов с Et₂AlCN позволила получить алкилглицидиловые кислоты с ee 97% и высокоактивный гипогликемический агент — (−)-(R)-пальмоксират.¹⁹⁸

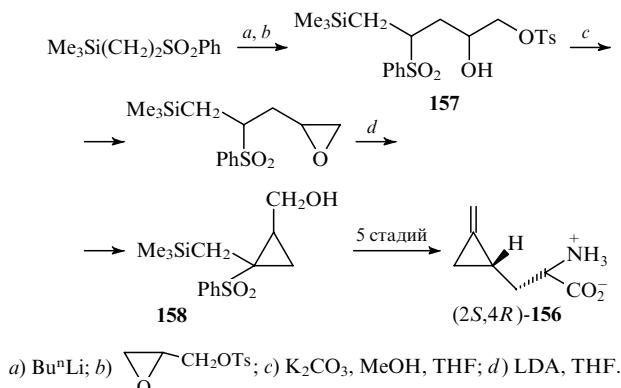
д. Реакции α -сульфонилкарбанионов с оксиранами

Взаимодействие α -сульфонилкарбанионов с оксиранами приводит к созданию γ -гидрокисульфонильных 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 синтезах сложных полифункциональных молекул, таких как ингибитор биосинтеза холестерина **153**,¹⁹⁹ соединение **154** (которое является фрагментом дебромаплазиатоксина, ответственным за промотирование рако-

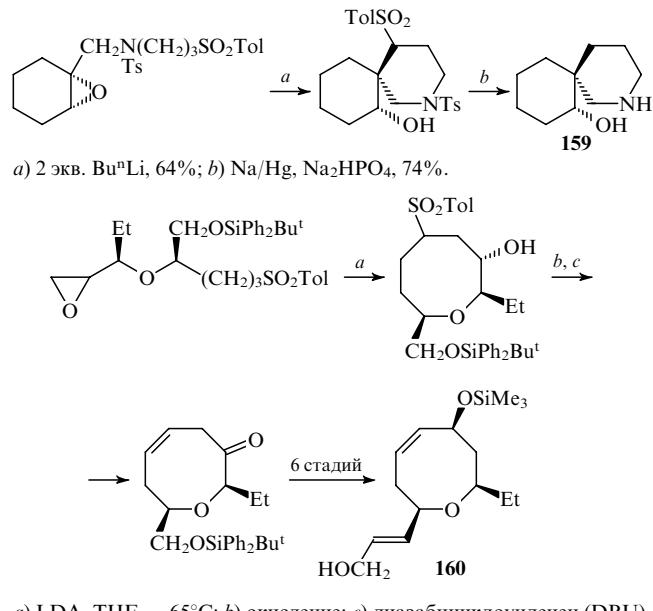
вых опухолей)²⁰⁰ или ключевой фрагмент **155** для построения противоракового ацетогенина — (+)-буллатацина.²⁰¹



В полном синтезе аминокислоты гипоглицина А (**156**), содержащей метиленциклопропановый фрагмент, раскрытие эпоксидов применили дважды.²⁰² При построении интермедиата **157** использована межмолекулярная реакция с α -сульфонилкарбанионом, а при создании трехчленного цикла в ключевом соединении **158** — внутримолекулярная.



Еще одним примером построения цикла с помощью внутримолекулярного размыкания эпоксидного кольца является синтез энантиомерно чистого пиперидинового алкалоида — (+)-нитрамина (**159**).²⁰³ Оксиран был использован при получении интермедиата **160** в формальном синтезе выделенного из красных водорослей (+)-лауренцина — ацетогенина со скелетом Δ^4 -оксоцена.²⁰⁴



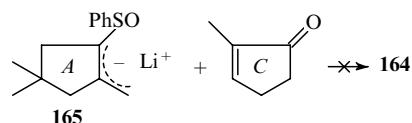
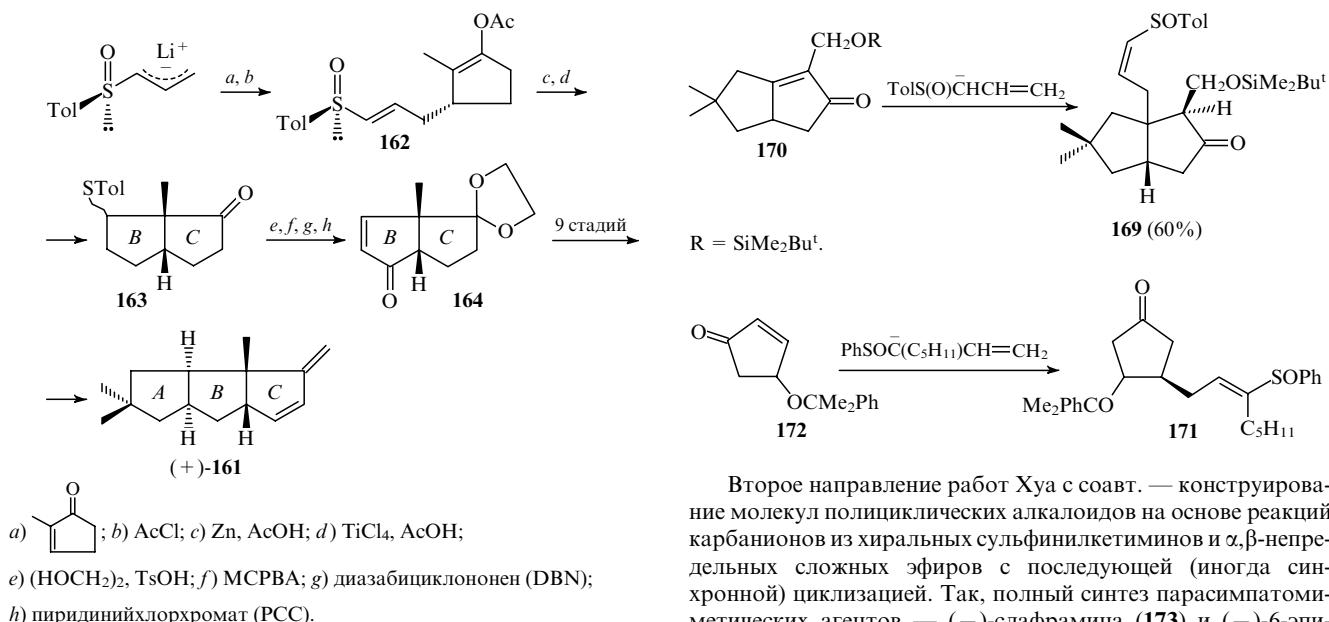
3. Взаимодействие α -сульфинил- и α -сульfonyлкарбанионов с кратными С — С-связями

a. Присоединение α -сульфинилкарбанионов к активированным кратным связям

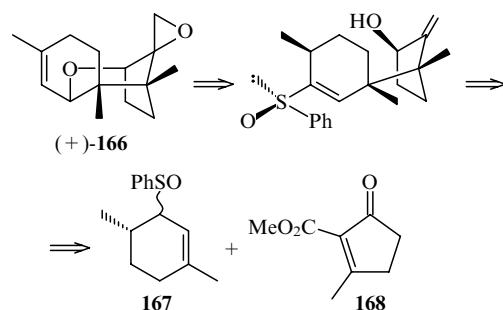
В синтезе природных соединений присоединение α -сульфинилкарбанионов к активированным кратным связям исследовано в основном Хуа с соавт. Ключевой стадией в этих реакциях является присоединение по Михаэлю энантиомерно чистых амбидентных карбанионов, полученных из аллилсульфоксидов или их азотистых аналогов — α -сульфинилкетиминов, — к двойным связям, активированным чаще всего карбонильными группами. Эти работы опираются на классические исследования Хайнеса с соавт.,^{205, 206} показавшего на модельных соединениях, что взаимодействие литиированных аллилсульфоксидов с замещенными циклопентенонами проходит исключительно как стереоселективное присоединение к двойной связи и не затрагивает карбонильную группу.

Первое направление работ Хуа с соавт.^{207–211} — присоединение аллилсульфинил-анионов к еонам. Характерным примером такого подхода является полный энантиоселективный синтез трициклического хирзутена (**161**) (биогенетического предшественника поликинанов — кориолина и хирзутовой кислоты[¶]). На первой стадии (*S*-аллилтолилсульфинильный карбанион присоединяется к 2-метилцикlopент-2-еону.²⁰⁷

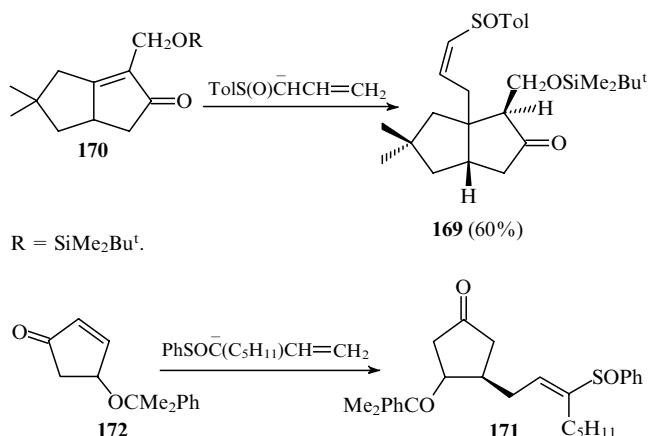
¶ Другой вариант сульфонильного подхода к поликинанам приведен на схеме 9.⁸⁴



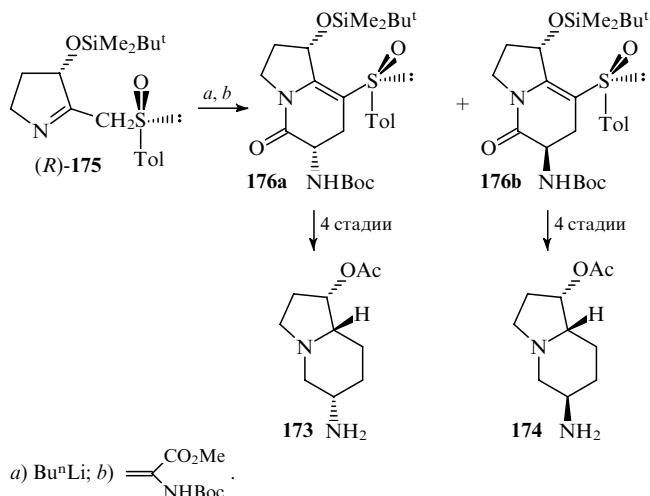
Восстановление продукта реакции 162 до сульфида и последующая циклизация образовавшегося аддукта приводят к замещенному гексагидропенталенону 163, содержащему кольца *B* и *C* хирозутина. Соединение 163 модифицируют в несколько стадий и затем достраивают кольцо *A* в бициклическом еноне 164. Осуществить этот синтез, исходя из циклического аллилсульфинил-аниона 165 не удалось,²⁰⁸ так как оказалось, что анионы из циклических сульфоксидов этого типа дают с 2-метилцикlopент-2-еноном только нежелательные γ -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 аллилсульфоксида 167.²⁰⁹ В этом случае использовали цикlopентенон 168, дополнительно активированный метоксикарбонильной группой. Аналогичный, но несколько усложненный путь позволил осуществить полный синтез $(+)$ -пенталенона, родственного противораковому пенталенолактону.²¹⁰



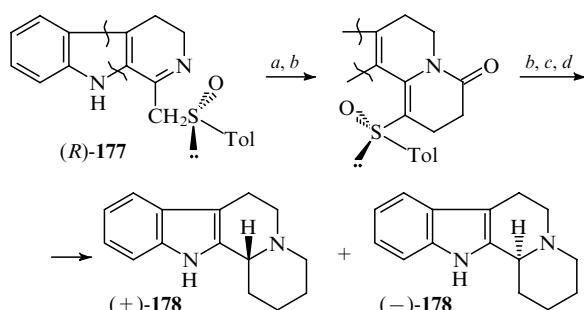
Объемные заместители в циклическом еноне не препятствуют стереоселективному присоединению аллилсульфинил-карбаниона к двойной связи. Примерами могут служить получение ключевого соединения 169 для синтеза метилового эфира (\pm) -пенталенолактона Е из бициклического енона 170,²¹¹ или построение простагландинового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



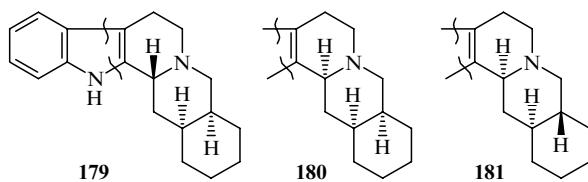
Второе направление работ Хуа с соавт. — конструирование молекул полициклических алкалоидов на основе реакций карбанионов из хиральных сульфинилкетиминов и α,β -непредельных сложных эфиров с последующей (иногда синхронной) циклизацией. Так, полный синтез парасимпатомиметических агентов — $(-)$ -слафрамина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



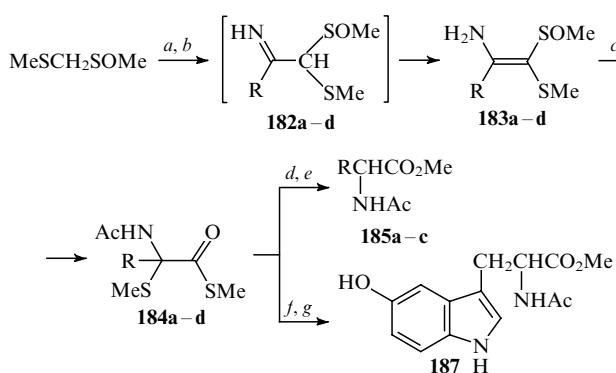
Аналогичная реакция аниона трициклического (*R*)- α -сульфинилкетимина 177 с метилакрилатом была использована для получения эпимеров индоло[2,3-*a*]хинолизидина — $(+)$ - и $(-)$ -178 (соотношение 1 : 1.9). Взаимодействие (*S*)-177 с метоксикарбонилциклокексеном — ключевая стадия в синтезе пентациклических иохимбановых алкалоидов 179–181.²¹⁴



$a)$ LDA, $\begin{matrix} CO_2Me \\ \diagdown \\ NaCN \cdot BH_3 \end{matrix}$; $b)$ $NaCN \cdot BH_3$; $c)$ Ra/Ni ; $d)$ $LiAlH_4$.



Общий метод синтеза эфиров рацемических α -аминокислот, предложенный в работе²¹⁵, 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 Ac_2O 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**)²¹⁵.



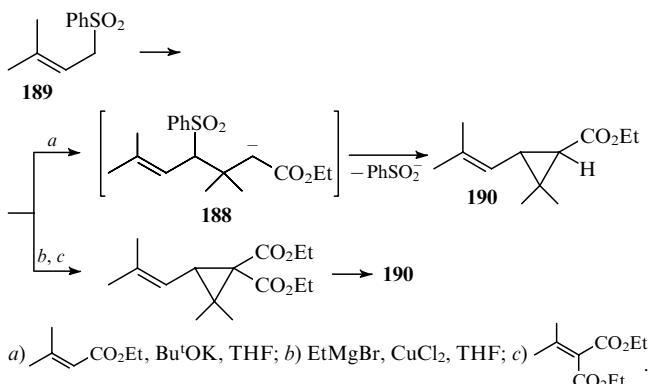
$R = Ph$ (a), Me (b), Pr^i (c), $(MeO)_2CH(CH_2)_2$ (d); a) NaH , THF, $20^\circ C$; b) RCN ; c) Ac_2O ; d) $R = Ph, Me, Pr^i$; $MeOH, Et_3N$; e) Ra/Ni ; f) $R = (MeO)_2CH(CH_2)_2, 4-BnOC_6H_4NHNH_2 \cdot HCl$ (**186**); g) $Ra/Ni, EtOH$.

6. Взаимодействие α -сульфонилкарбанионов и активированных $C=C$ -связей

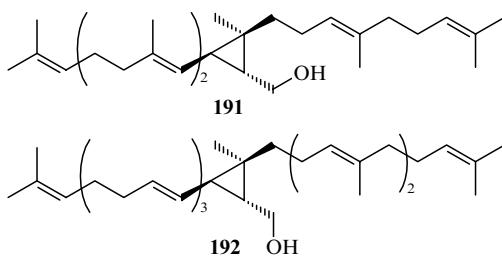
В синтезе природных продуктов нашли применение своеобразные трансформации анионных интермедиатов, образующихся в результате присоединения α -сульфонил-анионов к активированным двойным связям.

Мартель с соавт.²¹⁶ обнаружил, что в результате присоединения α -сульфонилкарбанионов, полученных из 3-метилбут-2-ен-1-илсульфонов, к эфирам α,β -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**)²¹⁷, являющейся компонентом природных инсектицидов — пиретроидов. Оптимальные условия для этой реакции — использование Bu^tOK в ТГФ при соотношении сульфон: $Bu^tOK = 1:2:3$. В работе²¹⁸ этим способом синтезировано большое число арил- и алкилхризантематов; некоторые из них оказались более активными инсектицидами, чем природные пиретроиды.

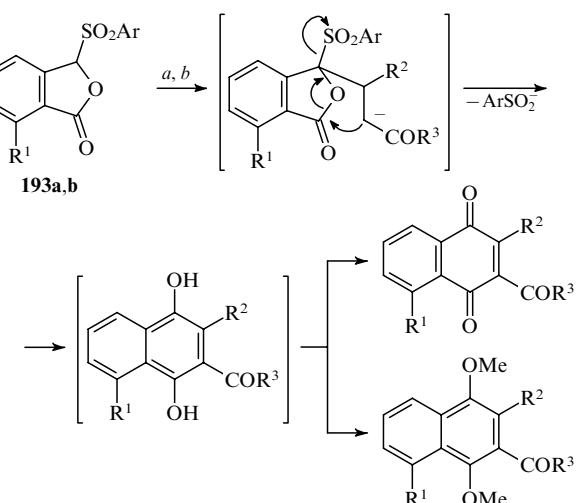
Жюлиа с соавт.²¹⁹ получал эфир **190** взаимодействием сульфона **189** с этилмагнийбромидом и затем с диэтилизопропиленмалонатом.



Позже Кемпбелл с соавт.²²⁰ показал, что при взаимодействии анионов, полученных из *E*-изомеров полиненасыщенных сульфонов, с эфирами полиненасыщенных кислот в условиях, найденных в работе²¹⁸, не происходит изомеризации двойных связей. Этим способом получили исходные вещества для биосинтеза терпеноидов — (+)-прескаленовый (**191**) и (+)-префитоеновый спирты (**192**); одновременно было доказано строение природного префитоенового спирта.

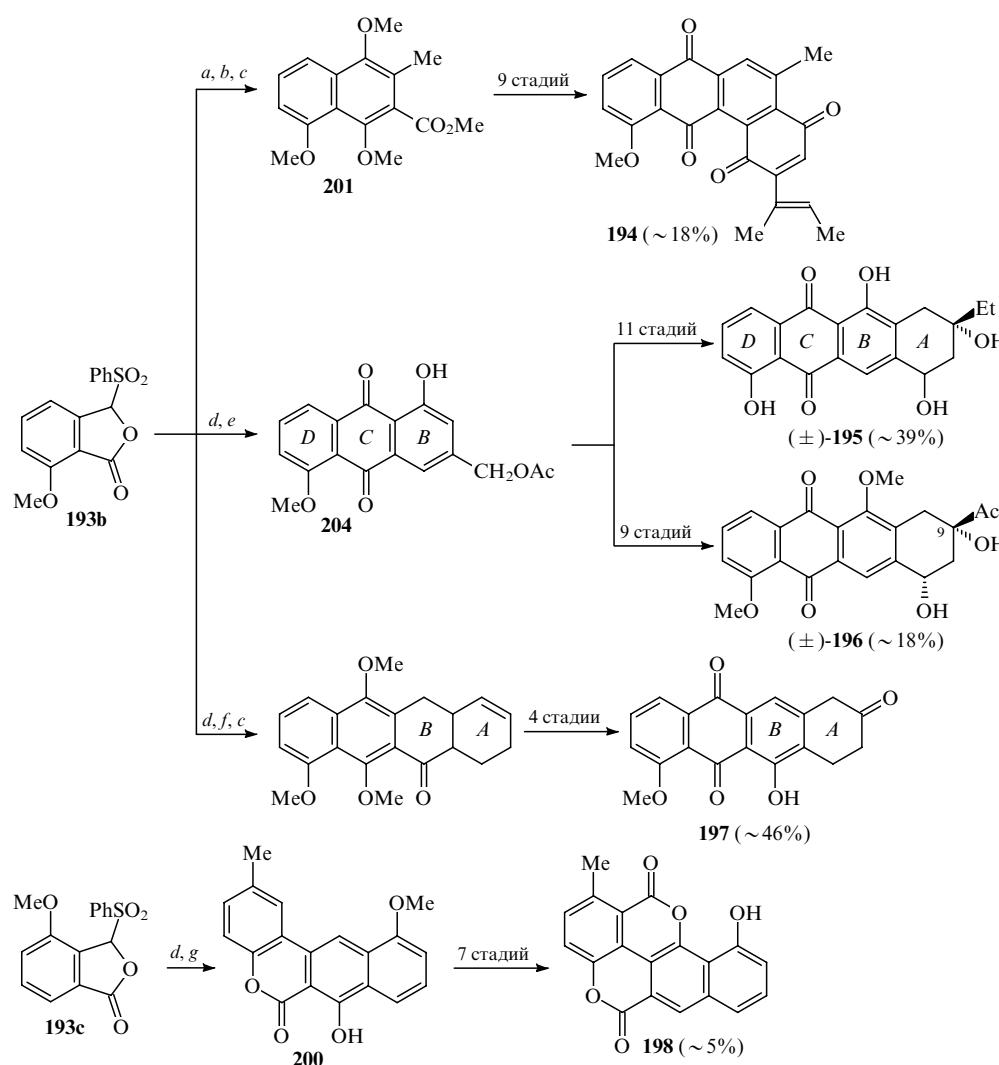


Важную роль в синтезе биологически активных соединений играют реакции между α,β -непредельными карбонильными соединениями и α -сульфонилкарбанионами, генерируемыми из 1*H*-бензофuran-1-он-3-фенилсульфона (**193a**) («фталидсульфона») и его аналогов. Хозер и Ри²²¹ на модельных соединениях **193a,b** и линейных енонах или α,β -непредельных сложных эфирах показали, что образующийся карбанионный интермедиат после циклизации стабилизируется путем отщепления сульфинат-аниона. Образовавшийся 1,4-дигидроксиантралин легко окисляется до нафтохинона; метилирование предотвращает окисление. Движущей силой процесса, по-видимому, является возникновение выгодной ароматической структуры.



$R^1 = H$ (a), OMe (b); $R^2 = H, Me$; $R^3 = OEt, Me$; a) $LDA, THF, -78^\circ C$; b) $R^2CH=CHCOR^3$.

Схема 9



a) LDA, THF; b) $\text{MeCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$; c) метилирование, d) LiOBu^t ; e) CH_2OAc ; f) 202, 81%; g) 199, 50%.

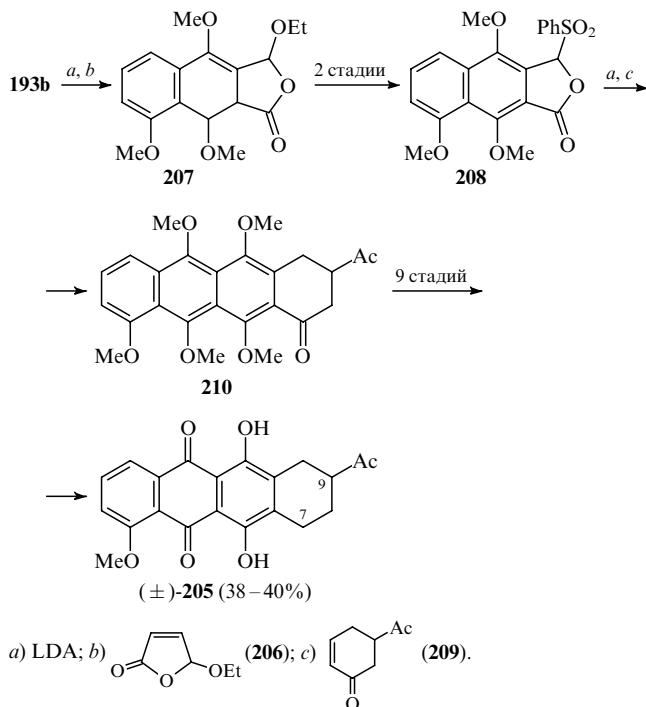
Возможность варьирования строения аналогов фталидсульфона 193 α и особенно α,β -непредельных карбонильных соединений позволила создать гибкий и достаточно универсальный метод стереорегулярного ароматического аннелирования, строго контролируемого строением исходных веществ. Метод успешно использовался как Хозером с соавт.,^{222–224} так и другими авторами.^{235–238} 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 α,β -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,²²² потребовалось девять стадий для превращения производного нафтилина 201 в конечный алкалоид 194. Гораздо более эффективным является использование в качестве акцепторов 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%.^{223, 224} И хотя для достраивания кольца *A* и перехода к конечному продукту — γ -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).²²⁴ Использование простейшего бициклического енона 203 позволяет в пять стадий синтезировать с хорошим выходом тетракиклический трикетон 197 — универсальный предшественник для получения дауномицинов.²²⁵

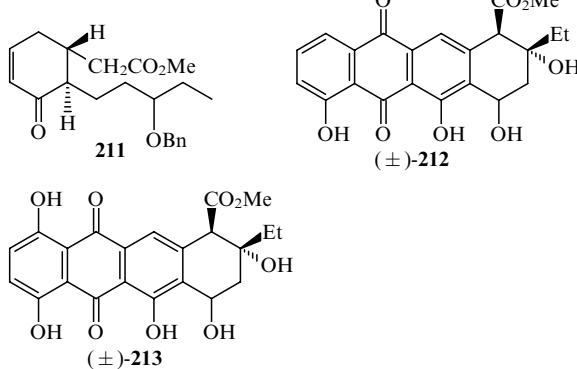
Исключительный интерес к синтезу антибиотиков антрациклинового ряда (см., например,²³⁹) объясняется их высокой биологической активностью. Так, с 1970-х годов²³⁹ до настоящего времени дауномицины и адрианомицины, полученные микробиологическими методами, находят применение в клинике в качестве противоопухолевых препаратов.²⁴⁰

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

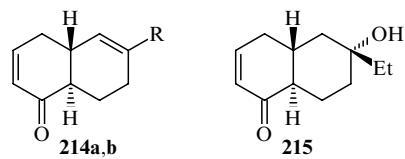
превращали во фталидсульфон **208**. Последующая реакция полученного из него аниона с 5-ацетилциклогекс-2-еноном **209** давала тетрациклический продукт **210**, который модифицировали в конечный 7,9-дидеоксидауномицинон (\pm)-**205**.



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



Использование бициклических енонов в реакциях аннелирования получило дальнейшее развитие^{229–234} после того, как были разработаны методы синтеза соединений **214a,b** и **215**, заместители в которых соответствуют заместителям в кольце *A* антрациклинов.

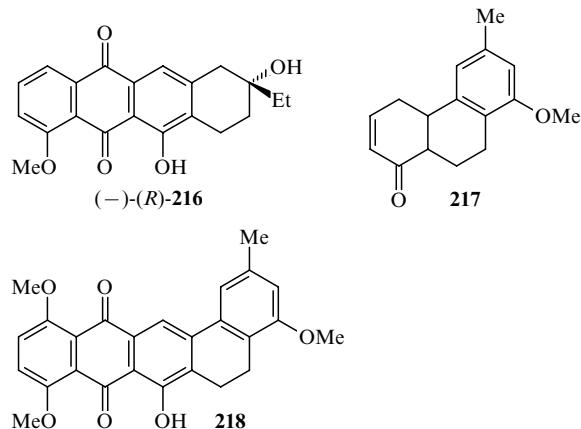


R = Ac (a), Et (b)

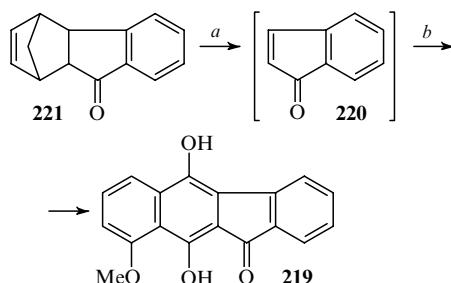
Так, в работе²³² предложен новый, более эффективный способ получения рацемического аклавинона ((\pm)-**212**), исходя из доступных исходных веществ — фталидсульфона **193b** и енона **214b** (общий выход ~17%, считая на 2-этапе), использованный в качестве исходного вещества для получения енона **214b**). Осуществлен первый регио- и энантиоспецифический синтез в ряду антрациклинов — получение ($-$)-(R)-7,11-дидеокси-13-деоксидауномицинона

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

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

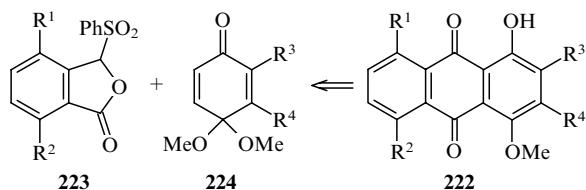


Методику аннелирования по Хозеру распространяли также на получение антибиотиков, содержащих пятичленные циклы. Таким способом было синтезировано соединение **219** — близкий аналог кинафлуоренона.²³⁵ Для этого анион, полученный из **193a**, вводили в реакцию с бензоинданоном **220**, синтезированным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



a) флеш-пиролиз, > 95%; b) **193a**, LiOBu^t, –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**.²³⁶



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

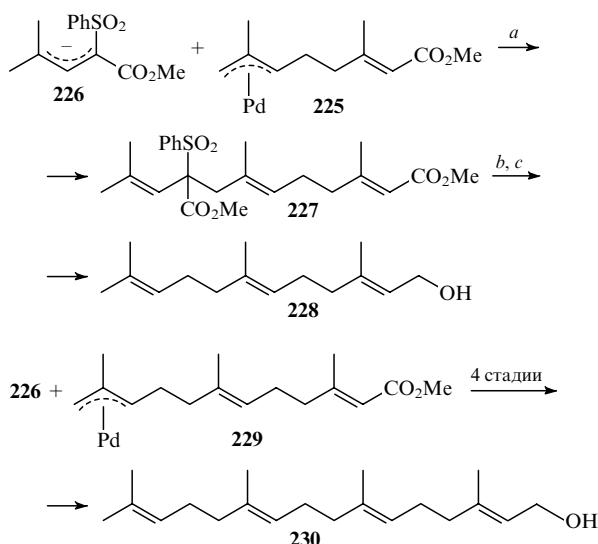
в. π -Аллильное алкилирование с участием α -сульфонилкарбанионов

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

щими 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 катализитическом варианте в нейтральной или слабоосновной средах. В последнем случае комплекс Pd(0) можно получать *in situ* из соли Pd²⁺. Введение фосфиновых или других лигандов позволяет изменять регио- и стереохимию реакции (см. обзоры^{241–243}).

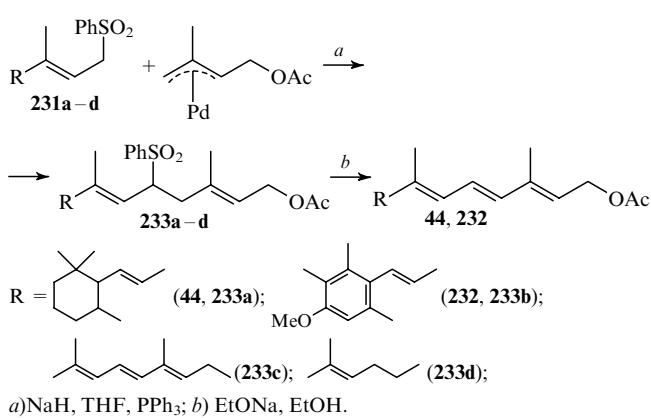
В этих процессах наряду с другими С-нуклеофилами широко применяют α -сульфонилкарбанионы, активированные соседними оксо-, карбоксильными или сульфонильными группами или (реже) аллильной связью.

Первый пример использования этой методологии в синтезе биологически активных соединений — работа Троста и Вебера,²⁴⁴ в которой осуществлен переход от простых терпеноидов к более сложным. Взаимодействие аллильного палладиевого комплекса, полученного из метилгераниата **225**, с амбидентным анионом, который синтезирован действием NaH 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) dppe (дифенилфосфиноэтан), THF, 25°C, 65%;
b) Bu₂AlH, MePh, -40°C; *c)* Li, EtNH₂, -78°C.

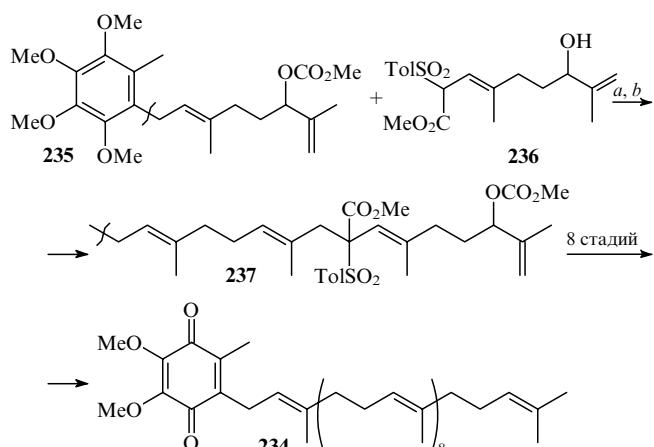
π -Аллильный вариант синтеза ретинолацетата (**44**, 67% *транс*-изомера) был осуществлен²⁴⁵ при действии заранее приготовленного комплекса Pd(0) пренилацетата на анион,



a) NaH, THF, PPh₃; *b)* EtONa, EtOH.

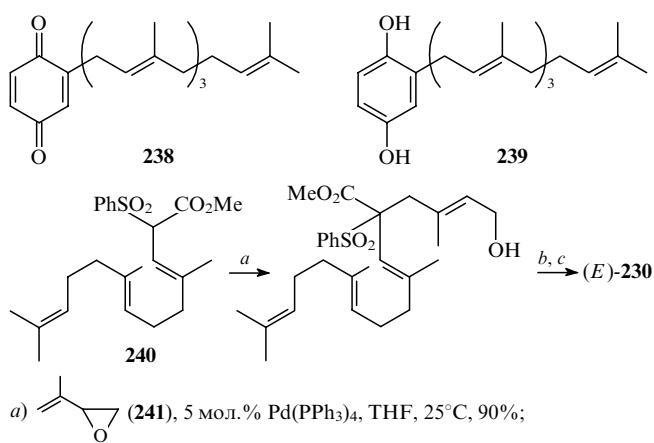
полученный из замещенного аллилсульфона **231a** в присутствии избытка трифенилфосфина. Аналогично синтезирован его аналог **232**, обладающий противоопухолевой активностью. В случае сульфонов, содержащих ациклические заместители R, реакция останавливалась на стадии образования соединений **233c,d**.

Каталитический вариант этой реакции был впервые предложен Труджи.^{242,246} В качестве уходящей группы рекомендуется использовать метоксикарбонильную группу. Этим методом синтезирован²⁴⁷ убихинон-10 (**234**) — коэнзим Q₁₀, 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. Многостадийное повторение взаимодействия с сульфоном **236** и введения группы MeO₂CO позволяло нарастить полинепредельную цепочку. Завершало процесс окисление ароматического ядра в хиноидное.



a) 5 мол. % Pd(PPh₃)₄, THF; *b)* MeOCOCl, Et₂NCH₂H₄, Py, PhH.

Аналогичным способом получены природные анальгетики — тетрапренилхинон **238** и -хинол **239**.²⁴⁸ В катализитическом варианте осуществили²⁴⁹ 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.



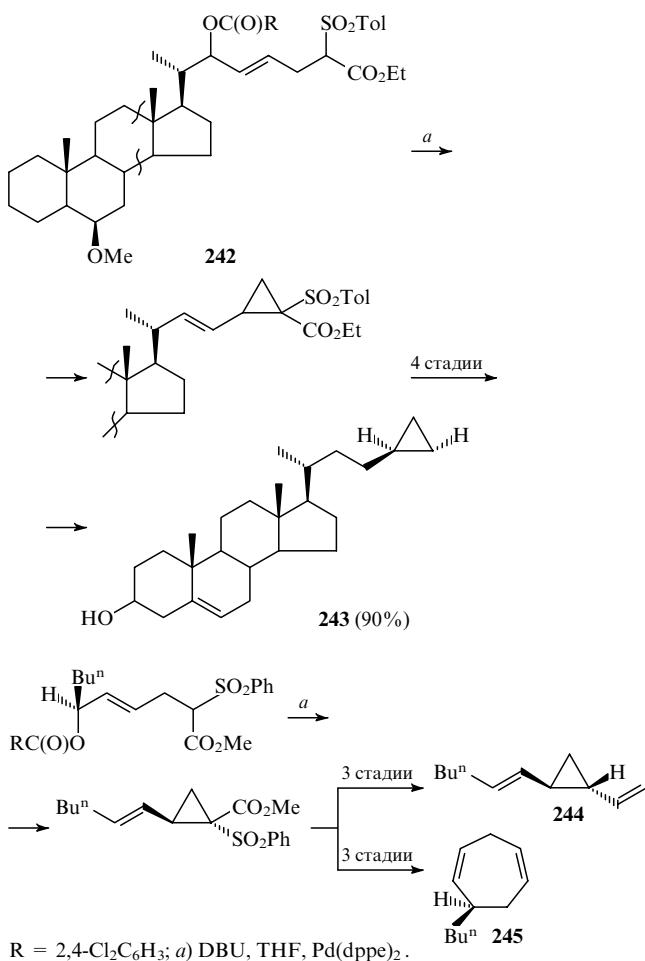
a) PhSH, Cs₂CO₃; *b)* LiBHEt₃, THF, 5 мол. % PdCl₂(dppp)

(dppp — дифенилфосфинопропан), 100% *E*.

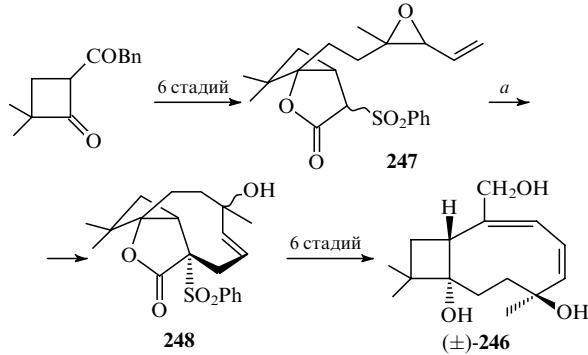
Наибольшее значение катализитический метод приобрел при проведении внутримолекулярных циклизаций, открывших неограниченные возможности для построения (в том

числе диастереоконтролируемого) карбо- и гетероциклов (см. обзоры^{250, 251}).

Так, для диастереоселективного введения циклопропанового кольца в молекулу стероида использовали взаимодействие карбаниона, генерированного из сульфонилэтоксикарбонильного фрагмента соединения **242**, с π -аллильным комплексом Pd, полученным в той же молекуле. Конечный продукт — глаукастерол (**243**) — содержал трехчленный цикл при C(24)–C(25).²⁵² Аналогичным способом синтезирован 1-метоксикарбонил-1-фенилсульфонил-2-(гекс-1-ен-1-ил)циклический лактон, который послужил исходным веществом для содержащего трехчленный цикл диктиоптерина A (**244**) и семичленного диктиоптерина B (**245**).²⁵³



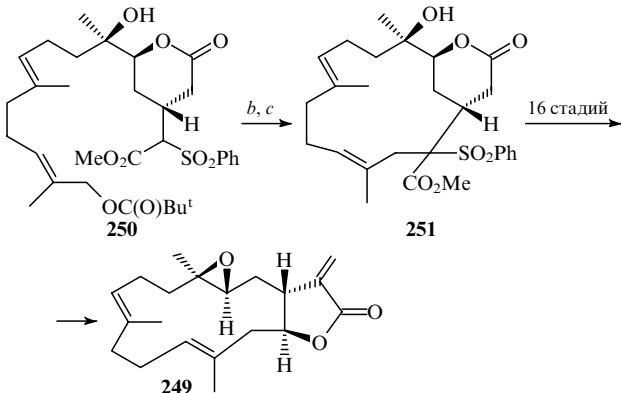
Ниже представлены примеры конструирования более сложных карбоциклов. Бициклический (\pm)-пунктапоронин B (**246**) синтезирован в 12 стадий, исходя из замещенного циклобутанона.²⁵⁴ Катализируемая палладием реакция активированного соседней лактонной группировкой α -сульфонильного фрагмента соединения **247** с аллилоксированым



a) Pd(Ph₃P)₄, dppe, THF, 60°C.

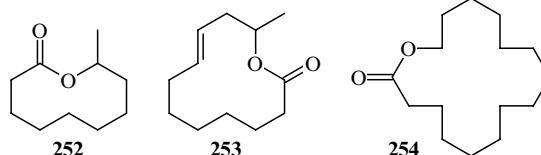
фрагментом дает интермедиат **248**, который переводят в целевой продукт **246**.

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

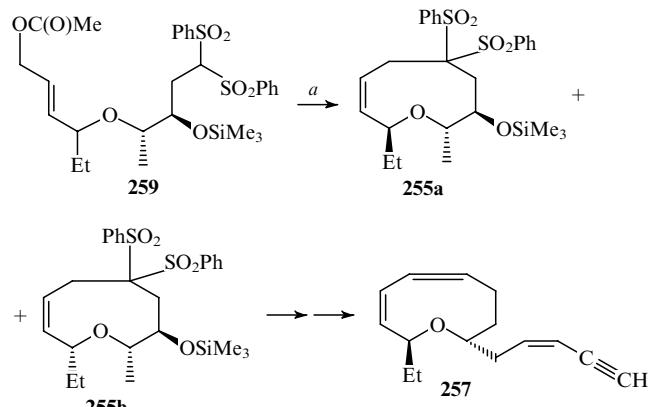


b) O,N-бис(триметилсilyl)ацетамид, Pd(Ph₃P)₄, dppe, THF;
c) Bu₄NF.

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



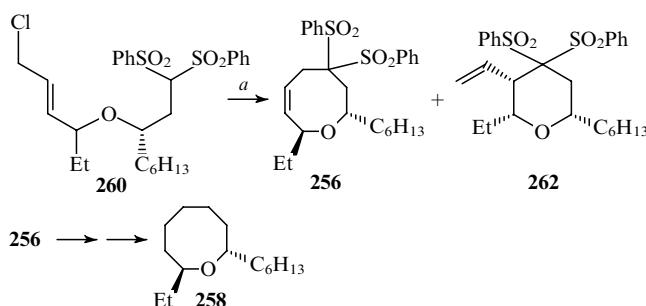
Значительно более сложной оказалась задача конструирования 9- и 8-членных функционально замещенных циклических эфиров **255a,b**, **256** — предшественников оксидинов **257**, **258**, выделенных из водорослей *Laurencia*. Регио- и стереохимическая направленность циклизации ациклических предшественников **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 бразиел-



a) 5 мол.% Pd₂(dba)₃ (dba — дibenзилиденакетон), 50 мол.% P(OEt)₃, CHCl₃, THF.

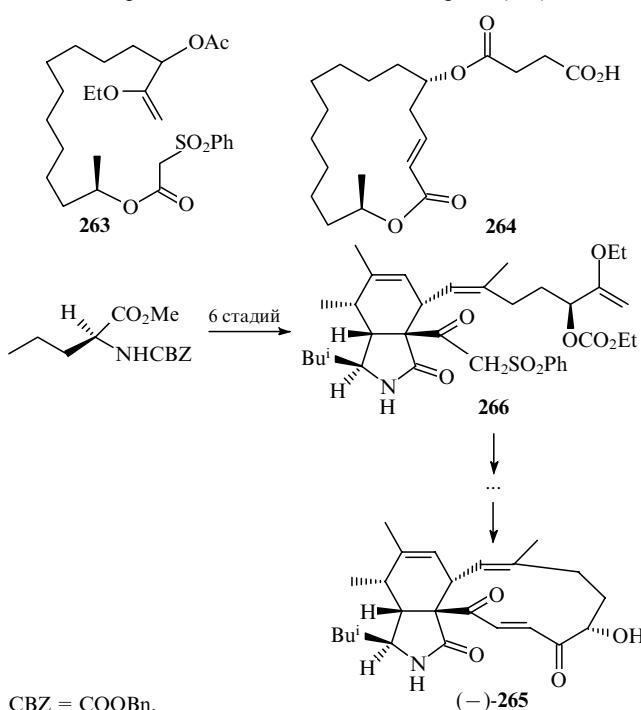
нина (**257**) оптимальной уходящей группой оказалась метоксикарбонилоксигруппа, а наилучшим лигандом — триэтилфосфит. Соотношение продуктов циклизации — близкого к природному изомеру *транс-транс*-**255a** и нежелательного *цик-транс*-**255b** — 14:1.²⁵⁹

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

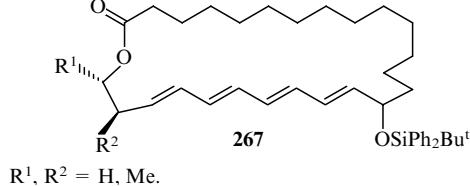


a) 5 мол.% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CHCl_3 , KH , $\text{P}(\text{Bu}^t)_3\text{OAc}$ (261), ТГФ-диоксан, 80°C .

Особенно интересной задачей являлось построение более сложных гетероциклов — макролидов цитохалазинового ряда, являющихся высокоактивными мембранны-транспортными препаратами с широким спектром биологической активности. Тростом с соавт. осуществлено получение в 12 стадий из ундециналя через соединение **263** модельного антибиотика A 22667718 (**264**),²⁶² синтез (−)-аспохалазина ((−)-**265**) из эфира защищенного лейцина в 9 стадий через предшественник **266**:²⁶³ построение 26-членного скелета тетрина (**267**).²⁶⁴

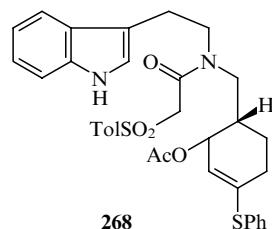


$\text{CBZ} = \text{COOBn}$.

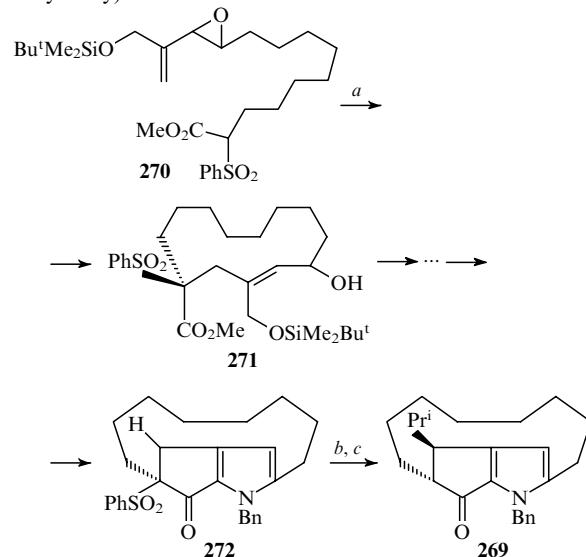


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$.

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



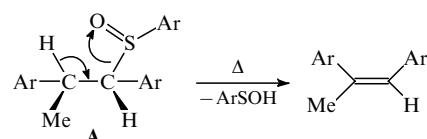
Еще один пример высокой эффективности катализируемой палладием циклизации является 12-стадийный синтез скелета макроциклического противоракового розеофилина (**269**).²⁶⁶ Переход от ациклического соединения **270** к циклическому предшественнику **271** осуществляется за счет реакции метоксикарбонилсульфонильного 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 сульфиновой кислоты. Одновременно вводят изопропильную группу к соседнему атому углерода при действии на образовавшийся енон диметилизопропилцинкомагнийхлорида (использование более традиционных купратов не привело к успеху).



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

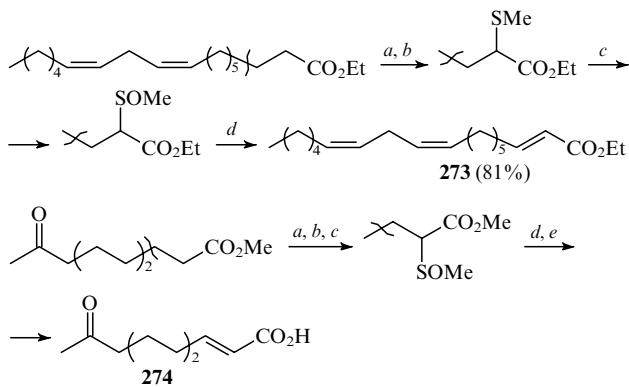
IV. Образование C=C-связей термолизом сульфоксидов

Во многих случаях термическое отщепление сульфеновой кислоты от сульфоксидов приводит к образованию (*E*)-C=C-связей. Еще Кингсбери и Крам²⁶⁷ предположили, что при не очень высоких температурах этот процесс идет по согласованному механизму через переходное состояние типа А. Позже²⁶⁸ это было подтверждено кинетическими исследованиями.

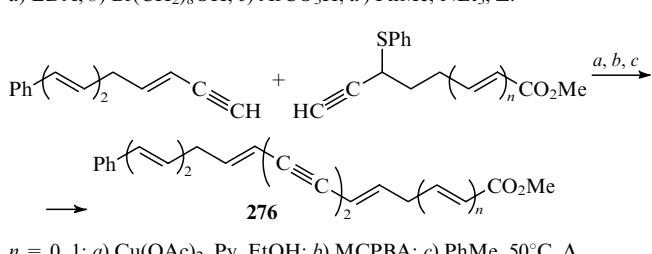
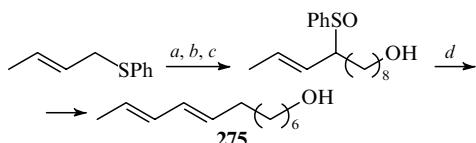


Вариант этой реакции, предложенный Тростом с соавт.,^{33–35, 40, 269, 270} нашел широкое применение преимущественно для введения (*E*)-C=C-связей в α,β -положение к карбонильным группам кетонов или сложных эфиров. Эта методика удобна тем, что сульфенилирование – сульфинилирование – дегидросульфенилирование может осуществляться «в одном сосуде». Сначала действием дисульфида в основной среде вводят тиогруппу в α -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 дегидросульфинилирование гомоаллильных сульфонов.

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

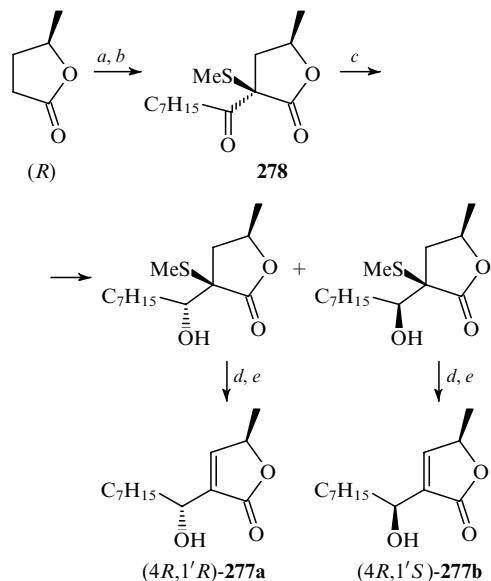


Благодаря термодинамической выгодности возникающей системы сопряженных диеновых или ениновых связей, в условиях термолиза легко отщепляются также сульфинильные группы, находящиеся в аллильном или пропаргильном положениях. Таким способом получен додека-8,10-диенол (**275**)²⁷¹ (основной компонент феромона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

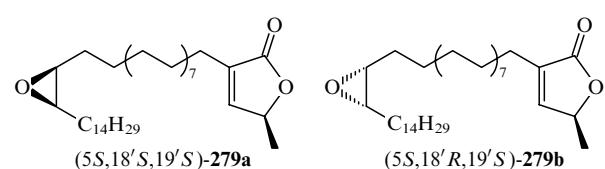


природных ненасыщенных эндиандровых кислот методом мягкой каскадной электроциклизации.²⁷²

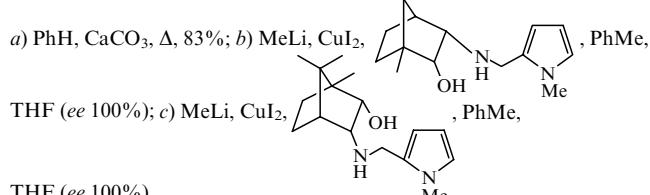
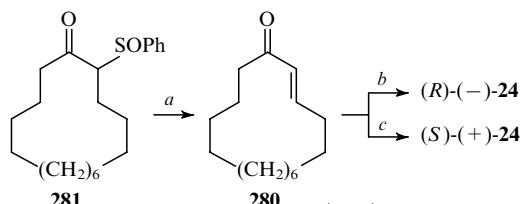
Этим методом легко конструировать и внутрициклические связи C=C. Например, получены все четыре возможных энантиомера природного ингибитора CoA — акатерина (**277**), имеющего скелет ацетогенинового типа, перспективного для борьбы с атеросклерозом.²⁷³ Это позволило присвоить природному ингибитору абсолютную конфигурацию (*4R,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*)- γ -валеролактона.



Аналогичная методика введения эндоциклической связи C=C использована в работе²⁷⁴ в синтезе соединений **279a,b**, которые предполагались в качестве возможных стереоизомеров более сложного ацетогенина — эпоксиrolлина А. Однако спектры ЯМР ¹³C и масс-спектры обоих стереоизомеров **279a,b** отличались от спектров природного продукта.

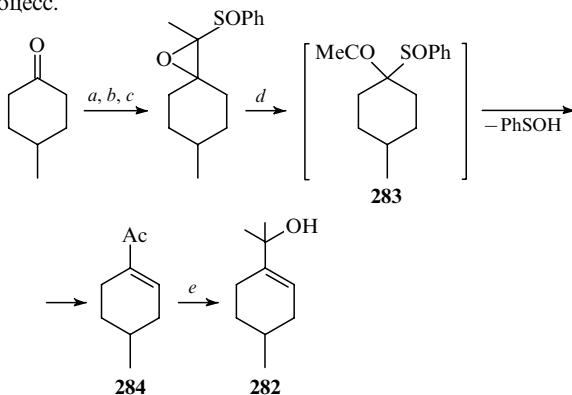


В коротком изящном методе синтеза (+)-(R) и (–)-(S)-мусконов **24** используют асимметрическое метилирование связи C=C енона **280**, полученного в результате отщепления



бензосульфеновой кислоты от кетосульфоксида **281**, в присутствии производных D- или L-камфоры соответственно.²⁷⁵

8-Гидроксимент-3-ен (**282**), входящий в состав эфирного масла мяты, получен в рамках разработанного авторами работы²⁷⁶ общего метода перехода от насыщенных кетонов к енамам. На первой стадии α -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.



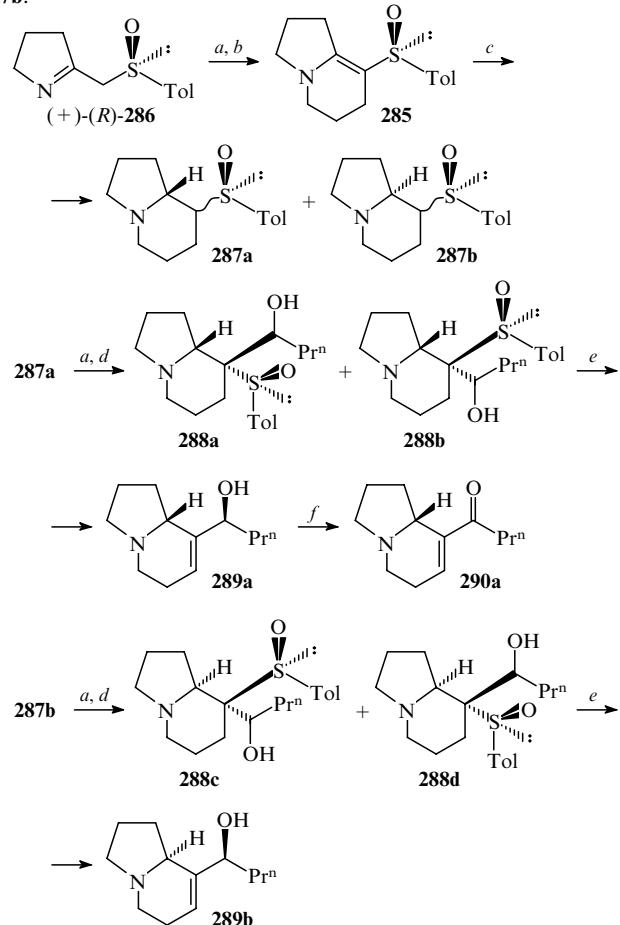
a) LDA, THF; b) ClCH₂(Me)SOPh; c) NaOH, 90%; d) Δ , CaCO₃; e) MeLi.

Если сульфонильная группа находится в алифатической цепи, то направление и скорость отрыва водорода при термодолизе зависит преимущественно от его кислотности.^{35, 269} Однако при термодолизе стероидных сульфоксидов наблюдается стереоконтроль, по-видимому из-за специфики этой системы жестко сочлененных циклов. Так, введение связи C(15)=C(16) в молекулу эстрона не удается осуществить традиционным путем (исходя из C(16)-селеноксида²⁷⁷), но ее удалось создать при продолжительном нагревании метилового эфира C(16)-(фенилсульфинил)эстрона и только в присутствии трифенилfosфита — активной тиофильной ловушки.⁴⁰ Отщепление сульфеновой кислоты от C(1)-сульфоксидов кольца A 5 α - или 5 β -холестанов проходит в стандартных условиях.²⁷⁸ При этом на примере объемных термостойких и несклонных к стереомутации (*R*- и (*S*)-адамантансульфинильных группировок впервые наблюдали зависимость направления и скорости термодолиза от стереохимии по атому серы. Это позволило создать избирательные методы синтеза труднодоступных 5 α - или 5 β -холест-2-енов и холест-3-енов.²⁷⁶

Образование связей C=C термодолизом сульфоксидов использовали и в более сложных синтетических последовательностях. Например, это одна из стадий при построении брефельдина А (**130**)^{181, 183} и в синтезе хирзутена²⁰⁷ (в этом случае применяли термодолиз в щелочной среде по методу, описанному в работе²⁷⁹). Другие примеры будут приведены при дальнейшем изложении.

В ходе полного энантиоселективного синтеза индолизиновых алкалоидов элаеоканинов А и В Хуа с соавт.²⁸⁰ применил большой набор методов, основанных на реакциях сульфинилсодержащих интермедиатов. Енаминосульфоксид **285** получали путем алкилирующего аннелирования при взаимодействии 1,3-диiodопропана 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 термодолизе смеси (2:1) гидрокси-сульфоксидов **288a** и **288b** образуется единственный продукт — гидроксииндолизин **289a** со связью

C(7)=C(8). При окислении гидроксильной группы он дает (+)-элаеоканин А (**290a**). (−)-Элаеоканин В (**288b**), который в отличие от элаеоканина А является гидроксильным производным, получают термодолизом гидрокси-сульфоксидов **287c,d** — продуктов реакции бутанала с диастереомерами **287b**.



a) LDA; b) I(CH₂)₃I; c) NaBH₄, **287a** : **287b** (1 : 1); d) PrⁿCHO; e) 110°C, PhMe, ~80%; f) PCC, >90%.

V. Синтезы на основе реакций ненасыщенных сульфонов и сульфоксидов

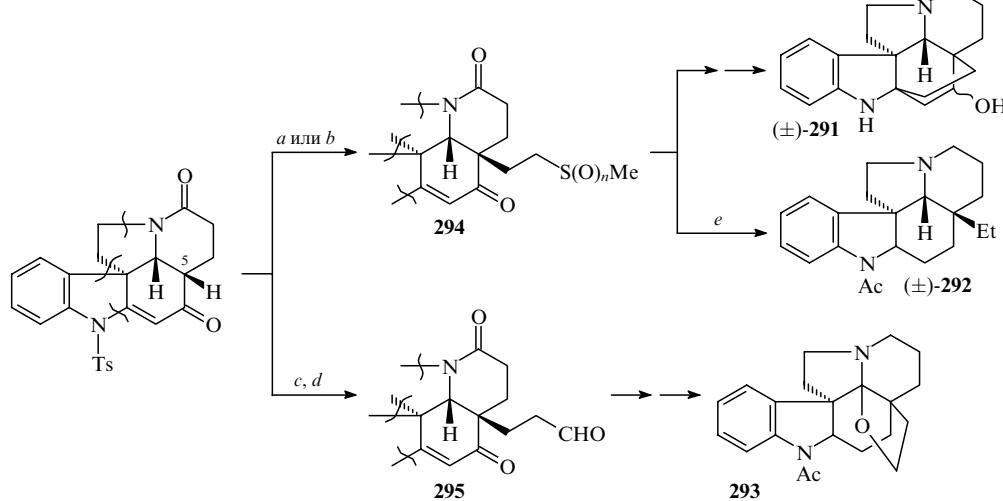
1. Присоединение по связям C=C

a. Присоединение C-нуклеофилов

Примером использования ненасыщенных сульфонов 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.^{281–283} Высокая кислотность атома водорода при C(5) енолового фрагмента позволяет легко генерировать карбанион и осуществить его присоединение по Михаэлю к винилметилсульфону, 1-метилтионилметилсульфоксиду, или винилметилсульфоксиду. Дальнейшая модификация аддуктов **294**, **295** включает создание дополнительных циклов в алкалоидах 4-гидроксиаспидофрактидине (**291**) и 1-ацетиласпидоальбидане (**293**) и введение этильной группы в положение 5 в 1-ацетиласпидоспермине **292** (схема 10).

Значительно более широкое применение винилсульфонов стало возможным благодаря фундаментальным работам Фукса с соавт., которые подробно изложены в обзорах^{23, 24}.

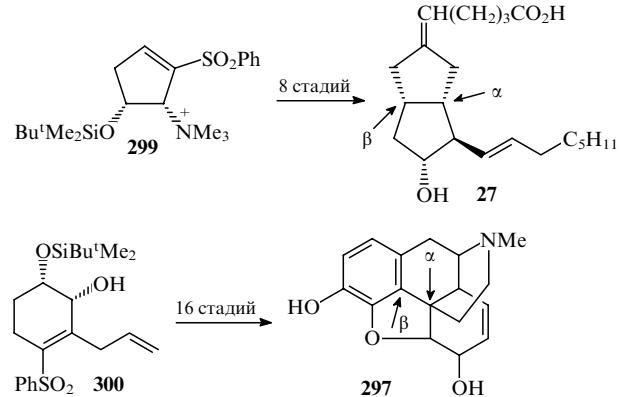
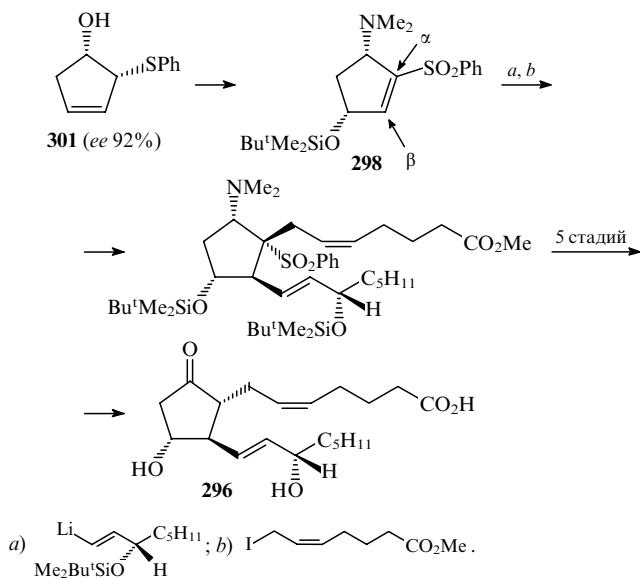
Схема 10



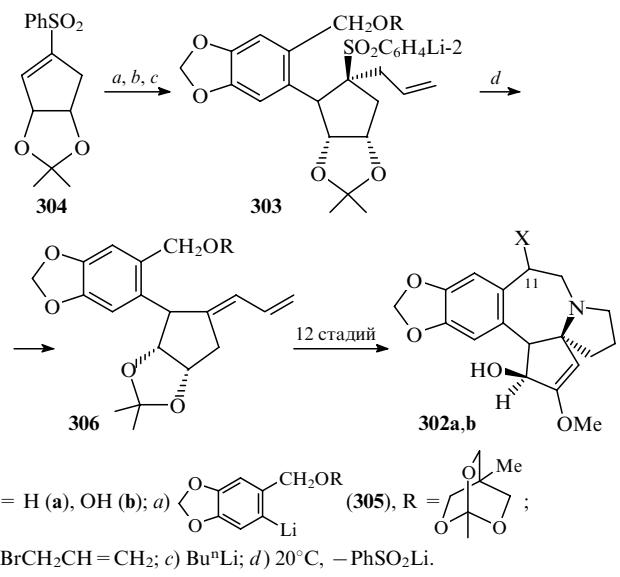
a) $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Me}$, Bu^tOK , Bu^tOH , $n = 2$; b) $\text{CH}_2=\text{CHSOMe}$, LDA , $n = 1$; c) $\text{CH}_2=\text{C(SOMe)SMe}$, LDA ; d) HClO_4 , H_2O ; e) Ra/Ni , $n = 1$.

Поэтому ниже эти работы будут рассматриваться в общих чертах. Фуксом с соавт. разработаны удобные методы синтеза замещенных циклоалкенилсульфонов, содержащих в γ -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 α -сульфонилкарбаниона по сравнению с еноятом, удается совместить его присоединение и последующее взаимодействие вновь возникшего α -сульфонилкарбаниона с внутренним или внешним электрофилом. Таким способом происходит дополнительная функционализация. Наличие в этих винилсульфонах γ -гидроксильных групп позволяет управлять стереохимией процесса.

Приведенная ниже схема отражает в обобщенном виде разработанные Фуксом с соавт. конвергентные полные синтезы природных или близких к ним соединений: (–)-простагландина E_2 (296); (+)-карбациклина (27);²⁸⁵ (±)-морфина (297).²⁸⁶ Ключевой стадией в этих синтезах является последовательность реакций β -присоединение– α -алкилирование циклоалкенилсульфонов 298–300 (места α - и β -атаки на схеме показаны стрелками).

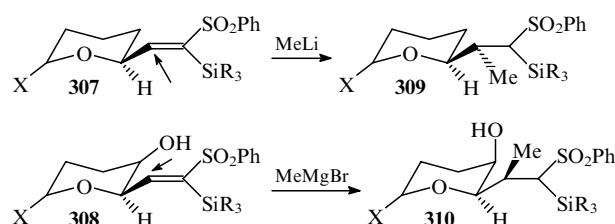


Синтез простагландина 296 из винилсульфона 298 включает всего семь стадий (суммарный выход 13%, считая на 2-фенилтиопропен-3-енол 301 с ee 92%).²⁸⁴ Из других, более сложных синтезов можно отметить получение рацемического цефалотаксина 302a.^{287, 288} Использованная схема интересна разнообразием химических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

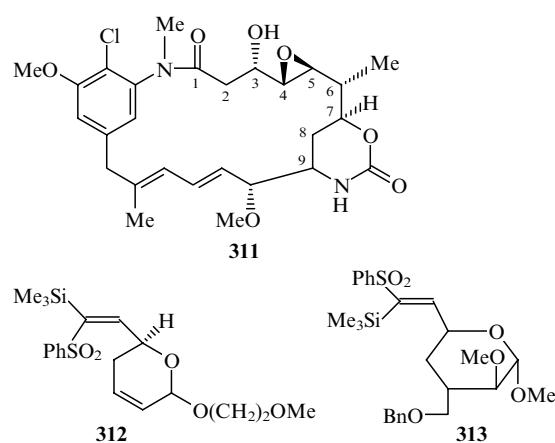


Bu^nLi , содержит гомоаллильную сульфонильную группу, спонтанно отщепляющуюся в виде литийсульфината. *экзо*-1,3-Диеновую группировку продукта реакции **306** используют в одной из главных стадий дальнейшего перехода к цефалотаксину — при построении семичленного гетероцикла. Вариации этого метода приводят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

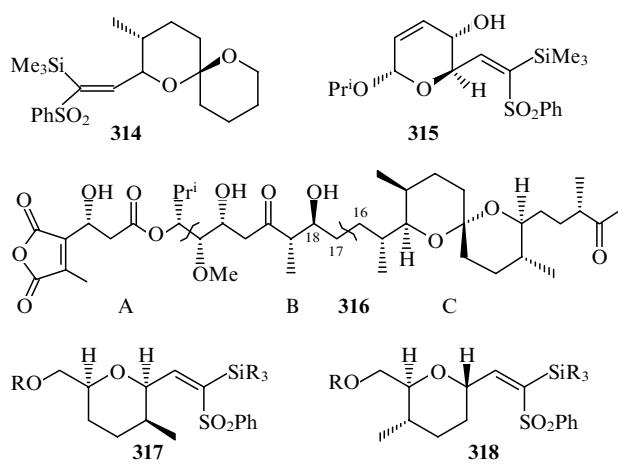
Благодаря разработанному Исобе²⁸⁹ методу «гетероконъюгативного присоединения» решен важнейший вопрос эффективного стереоконтроля при построении новых ациклических связей C—C с одновременным созданием возможности для дальнейшего наращивания углеродной цепи. Метод опробован на модельных пиранозидах, содержащих α -силированный винилсульфонильный заместитель у атома C(5). Хиронами в этом случае служат производные D-глюкопиранозы.



Молекула субстрата благодаря объемному α -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.²⁹⁰ 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.²⁹¹ Дальнейшее наращивание цепи в промежуточных соединениях **309**, **310** проводили преимущественно алкилированием α -сульфонилкарбаниона после десилирования. Метод был использован для введения *син*-метильной группы в положение 6 при полных синтезах мейзина и *N*-метилмейзина,²⁹² а также рацемического мейтанзинола (**311**)²⁹³ и (–)-мейтанзинола.²⁹⁴ 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 A¹⁴⁵ и *син*-C(29)-метильной группы в сегмент C.¹⁴⁷

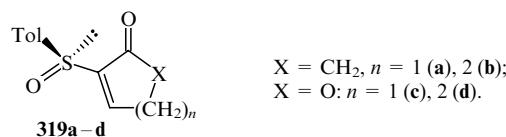


При «псевдоэнантиомерном» присоединении используют α -силированные винилсульфонильные группы при атоме C(6) пиранового кольца.²⁹⁵ В полном синтезе таутомицина (**316**) для создания псевдоэнантиомерного по отношению к окадаевой кислоте спиро-сочленения колец, а также для введения метильной группы в положение 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.^{296,297}

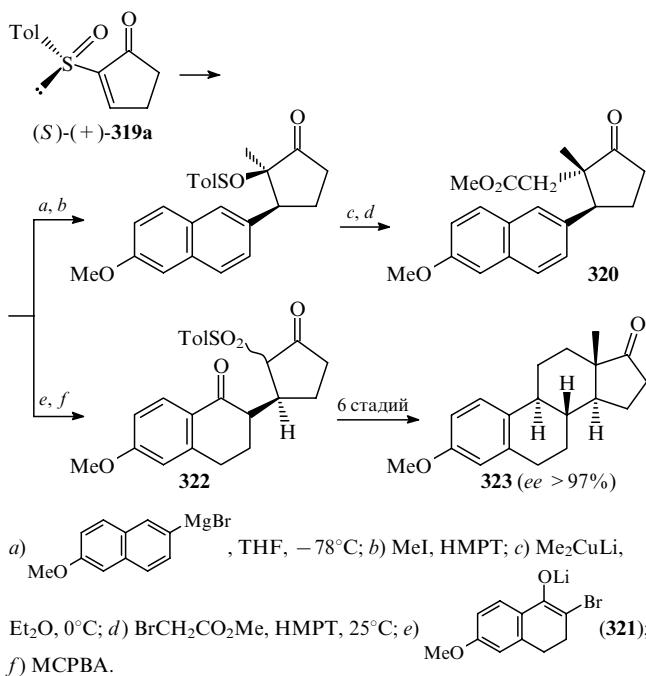


R = SiMe₂Bu^t.

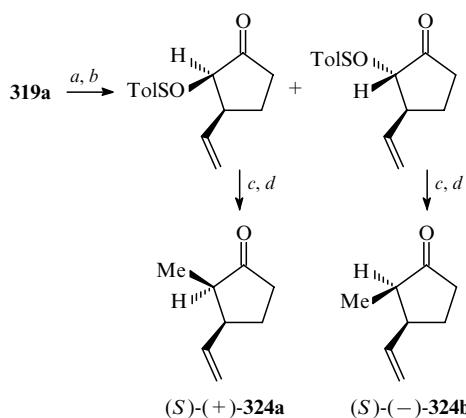
В разработке асимметрического синтеза на основе реакции C-нуклеофилов с энантиомерно чистыми винилсульфоксидами ведущую роль играют работы Познера с соавт.^{11,298} В качестве субстратов в этих реакциях используют энантиомерно чистые 2-(сульфинил)циклоалкеноны **319a,b** или 2-(сульфинил)алкенолиды **319c,d**, 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 ZnBr_2 , связывающего сульфинильную и кетогруппу 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)цикlopент-2-енона ((*S*)-(+)-**319a**) через секостероид **320**.^{299,300} 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%.³⁰¹

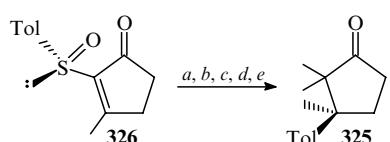


Винилирование винилсульфона **319a** в присутствии $ZnBr_2$ и последующее метилирование приводят к смеси диастереомеров тризамещенных циклопентанонов, восстановительное десульфинилирование которых позволяет получить энантиомерно чистые замещенные циклопентаноны **324a,b**, необходимые в синтезе стероидов.³⁰²



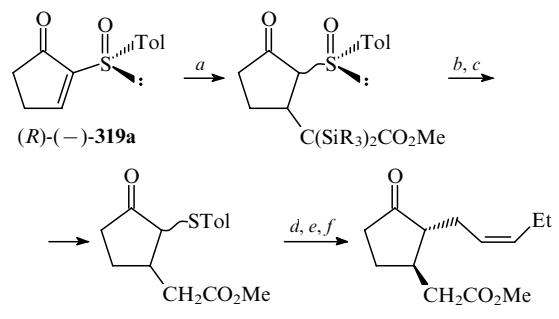
a) $ZnBr_2$; *b)* $CH_2=CHMgBr$; *c)* MeI ; *d)* Al/Hg .

При использовании в качестве исходного вещества 3-алкилзамещенного толилсульфонилцикlopентенонов создается возможность построения четвертичных хиральных центров.³⁰³ Например, в стереоконвергентном синтезе секундитерпена (+)- α -купаренона (**325**) применен винилсульфон **326**, однако в этом случае *ee* составляет только 70%.



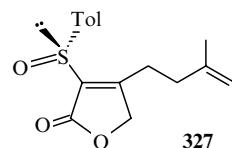
a) Tol_2CuLi ; *b)* $MCPBA$; *c)* Bu_4OK ; *d)* MeI ; *e)* Me_2CuLi, MeI .

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



a) $(R_3Si)_2C(Li)CO_2Me$; *b)* P_2I_4 ; *c)* KF ; *d)* NaH ; *e)* $BrCH_2-CH=Et$; *f)* Ra/Ni .

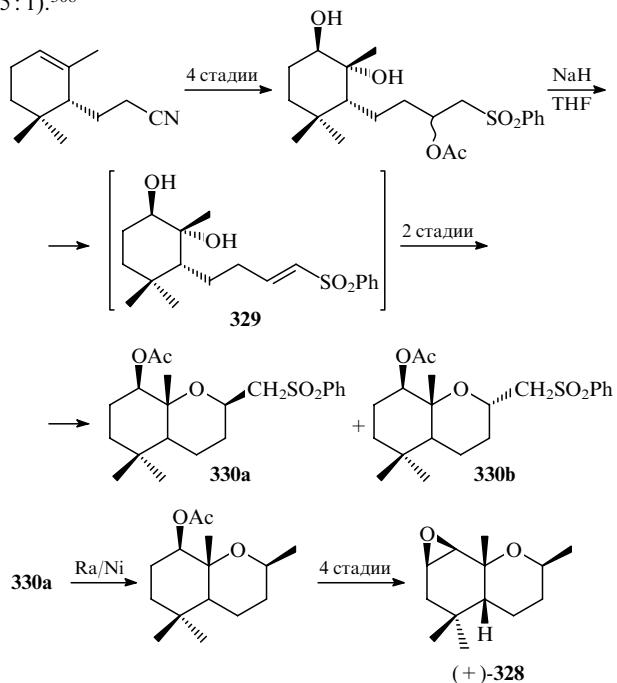
Используя в качестве исходных веществ энантиомерно чистые (*S*)(+)-толилсульфинилбутенолид **319c**³⁰⁵ или -пентенолид **319d**³⁰⁶ в реакциях с реагентом Гриньяра в присутствии $ZnBr_2$ или с замещенными литиевыми енолятами синтезировали энантиомерно чистый (*-*)-подаризон, обладающий противораковым действием, и 3-замещенные эфиры глутаровых кислот соответственно. Аналогичную реакцию использовали Холтон с соавт.,³⁰⁷ применивший винилсульфоксид **327** в качестве исходного соединения для формального полного синтеза афидиколина, активного *in vitro* против вируса *Herpes simplex*.



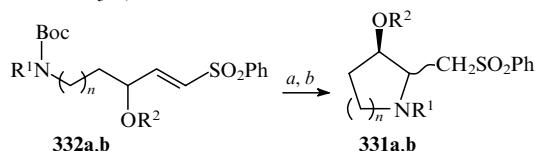
6. Присоединение гетеронуклеофилов

Реакции винилсульфонов или -сульфоксидов с алкоголятами 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-эпокситетрагидроэудана (*+*)-**328** ключевой стадией является циклизация гидроксивинилсульфона **329**, приводящая к соединениям **330a,b** (3.5 : 1).³⁰⁸

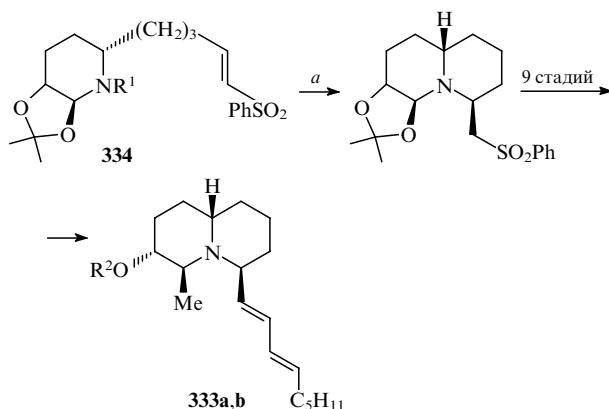


При получении³⁰⁹ 2,3-дизамещенных пирролидинов **331a** и пиперидинов **331b** (исходных веществ для синтеза биологически активных соединений) из ациклических аллокси- и гидроксизамещенных аминовинилсульфонов **332a,b** циклизация протекала нестереоселективно. Наилучшая *цикло*-стереоселективность (~80%) была достигнута при использовании гидроксипроизводных **332a**. *транс*-Стереоселективности способствовала защита гидроксильной группы (лучше всего при R³ = PrⁱSi).



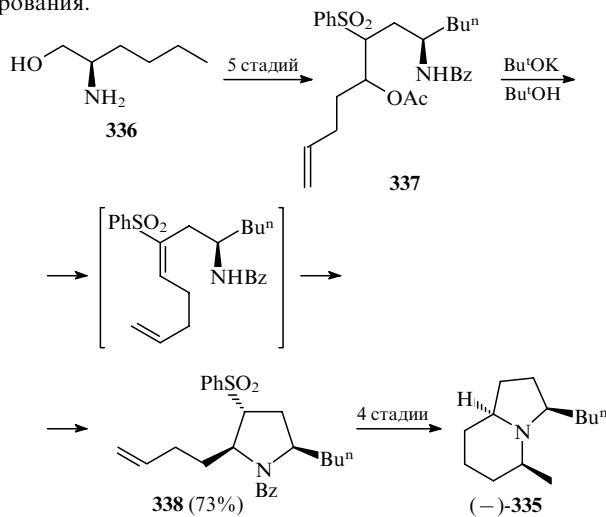
n = 1 (331a), 2 (331b); R¹ = H, (CH₂)₂CO₂Me; R² = H (332a), PrⁱSi (332b); a) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂; b) Et₂NH, THF, -78°C.

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



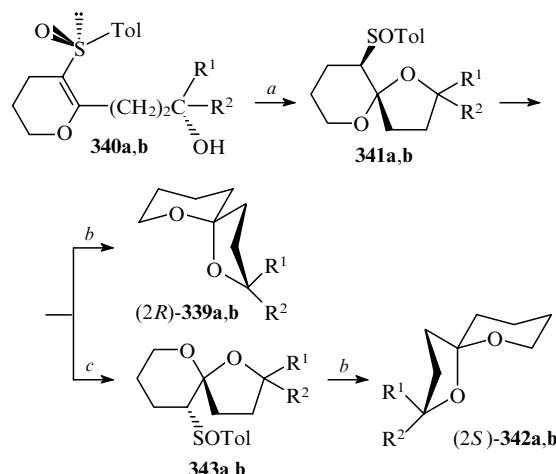
R¹ = Troc (тритилоксикарбонил); R² = Ac (a), H (b);
a) 10% C/Pd, THF, NH₄OAc, 20°C, 48 ч, 94%.

При синтезе (–)-мономорина **335** 5-эндо-«тригциклизація» полученного из норлейцина **336** соединения **337** также проходит³¹¹ 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.¹²

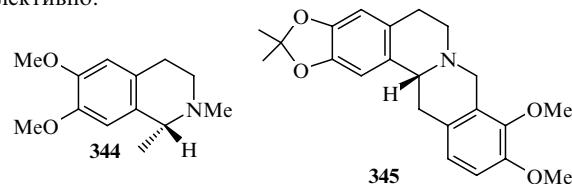
В серии работ Ивата с соавт.^{312–315} присоединение к винилсульфоксидному фрагменту отдаленных гидроксильных групп используют для построения энантиомерно чистых диокаспиродеканов и -ундеканов — основных компонентов феромонов многих насекомых. За счет асимметрической индукции хиральной сульфинильной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



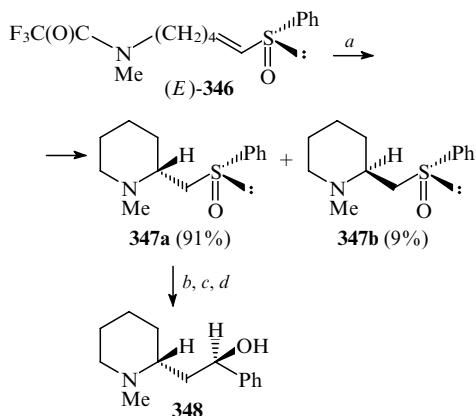
R¹ = H, R² = Me (a); R¹ = Me, R² = H (b); a) KH, THF, -78°C;
b) Ra/Ni, MeOH; c) TsOH.

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

Внутримолекулярным аминированием винилсульфинильных связей могут быть получены полилипидные алкалоиды, такие как (+)-карнегин (**344**) или (+)-канадин (**345**), несмотря на то, что этот процесс проходит не всегда стереоселективно.^{316, 317}

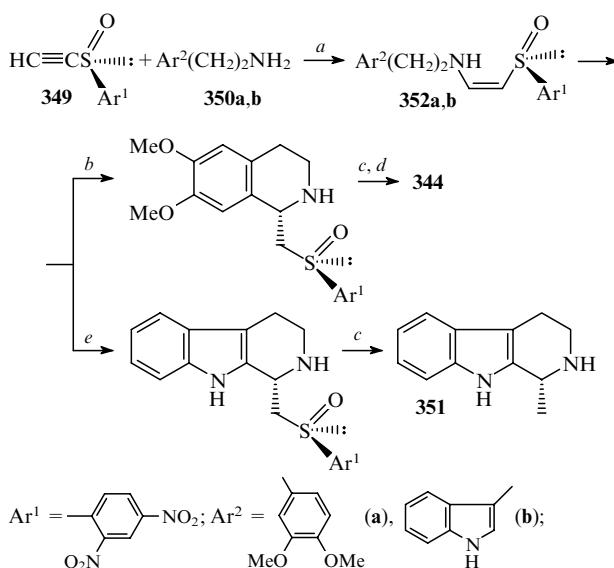


Моноциклические (+)- и (–)-седамины синтезированы³¹⁶ из линейных предшественников — замещенных (*E*)- и (*Z*)-алкенилсульфоксидов. Так, циклизация сульфоксида (*E*)-**346** с последующим наращиванием цепи при взаимодействии α-сульфинилкарбаниона из диастереомера **347a** с бензальдегидом и восстановительное десульфинилирование продукта реакции приводят к (+)-седамину (**348**). Исходя из (*Z*)-изомера сульфоксида **346** тем же способом получили (–)-седамин.



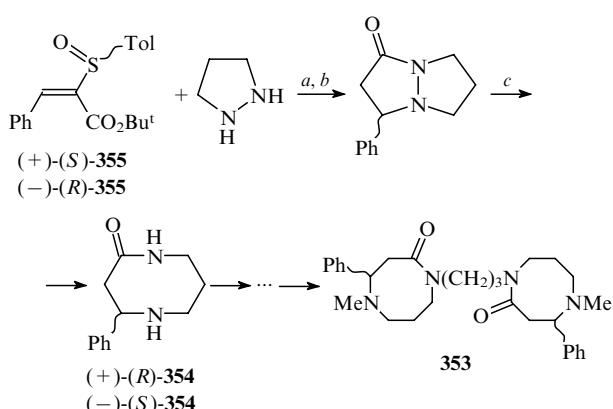
a) $\text{PhCH}_2\text{NEt}_3\text{OH}$, -40°C ; b) LDA; c) PhCHO ; d) Ra/Ni .

Альтернативный метод получения карнегина (344) разработан³¹⁸ на основе реакции содержащего высокоэлектрофильную тройную связь энантиомерно чистого (*R*)-этинил-2,4-динитрофенилсульфоксида (349) с 2-(3,4-диметокси)-фенилэтапамином (350a). Используя амин 350b с индольным заместителем, с достаточной селективностью получали трициклический алкалоид — (+)-тетрагидрохарман (351) — через винилсульфоксид 352b.



a) 20°C ; b) 350a, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0°C , 100%; c) Ra/Ni ; d) CH_2O , NaCNBH_3 ; e) 350b, TsOH , MeOH , -30°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*)-



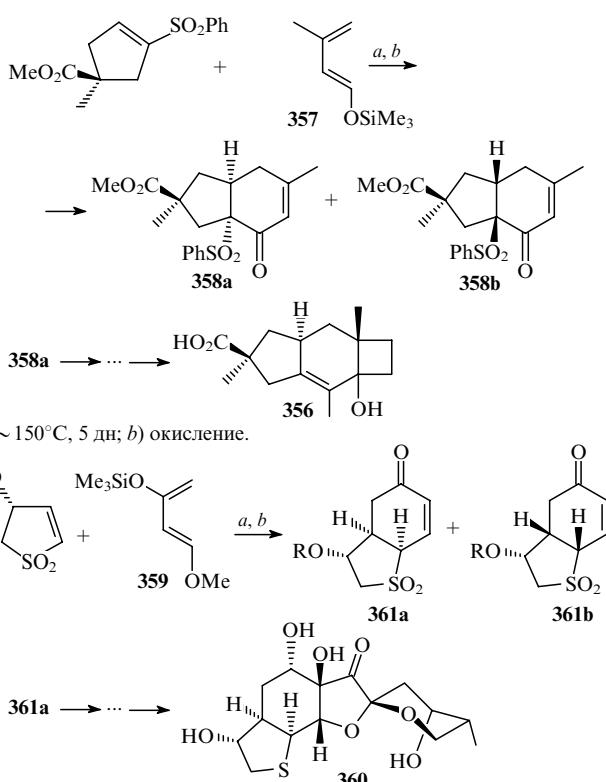
a) $\text{Bu}'\text{OK}$; b) SmI_2 ; c) Na/NH_3 .

(*-*)-354).³¹⁹ При взаимодействии пирролизидина в избытке $\text{Bu}'\text{OK}$ с энантиомерно чистыми (*R*)- или (*S*)-(E)-винилсульфоксидами 355 и удаления сульфинильной группы действием SmI_2 образуются бициклические соединения, из которых целевые продукты получают в две стадии после восстановительного разрыва связи $\text{N}-\text{N}$ действием Na/NH_3 .

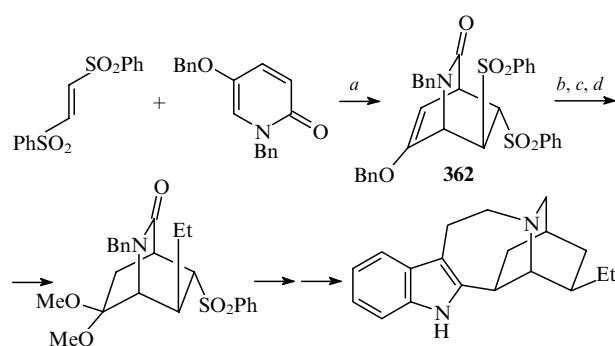
2. Реакция Дильса – Альдера

а. Сульфонил- и сульфинилсодержащие диенофилы

Высокая активность винилсульфонов в качестве диенофилов в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения известна еще с 1960-х годов. Винилэтаплон легко вступает в реакцию Дильса – Альдера не только с электронообогащенными диенами (с циклопентадиеном реакция проходит экзотермично), но и с электронодефицитными (например, с гексахлорцикlopентадиеном³²⁰). В дальнейшем, благодаря возможности легкого восстановительного десульфонирования аддуктов, винилсульфоны нашли применение в качестве эквивалентов неактивированных алkenов и алкинов, с трудом вступающих в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения.^{321,322} 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^{323,324} циклоприсоединение циклического винилсульфона к высокоэлектрофильному диену Данишеffского (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.³²⁵ (*E*)-1,2-бис-(Дифенилсульфонил)этен — более эффективный диенофил. Его реакция с 5-бензоилоксипирид-2-оном идет более селективно и использована в синтезе рацемического ибогамина через аддукт 362 (суммарный выход 14%).^{326,327}

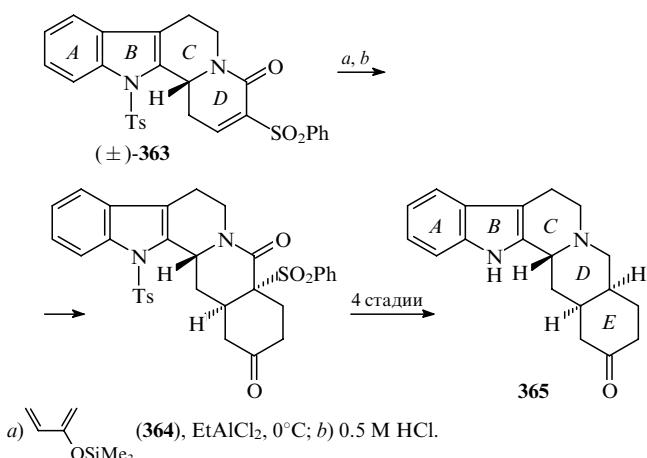


$\text{R} = \text{Pr}_3^1\text{Si}$; a) $170-180^\circ\text{C}$, 48 ч; b) $\text{Py}\cdot\text{TsOH}$, Δ , 82–85%.

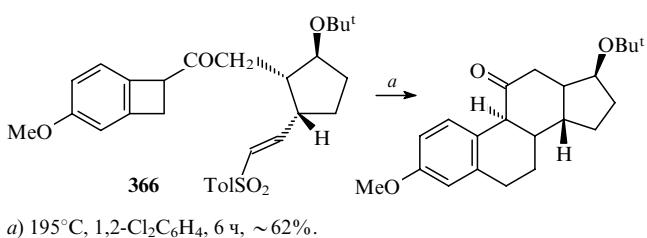


a) 150°C, 8 дн; b) 2 M HCl, (MeO)₃CH; c) KOH, THF; d) EtCuMgI.

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 EtAlCl₂ тетрагидрофенилсульфон 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-эпипалюохимбона (365) со скелетом, близким по строению к резерпину.³²⁸



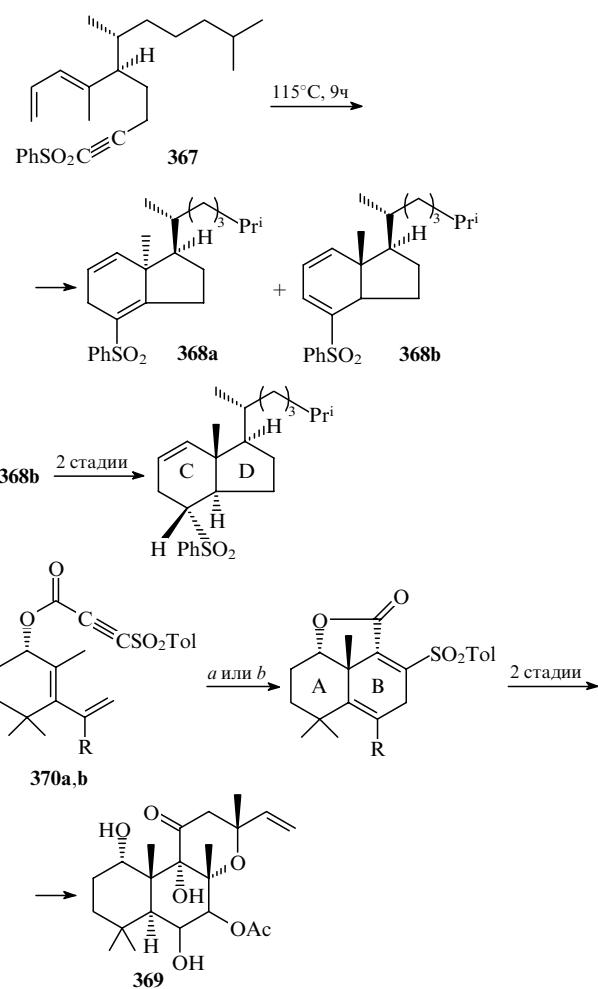
Описано использование внутримолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения с участием α,β -ненасыщенных сульфонильных фрагментов. Так, стереоспецифичное построение скелета *цис-анти-цис*-эстрона осуществили³²⁹ реакцией *o*-хинодиметанового фрагмента, образовавшегося при пиролизе бензоклубутана 366, с винилсульфонильной группировкой той же молекулы.



a) 195°C, 1,2-Cl₂C₆H₄, 6 ч, ~62%.

Используя свой опыт по исследованию внутримолекулярных реакций Дильса – Альдера полиеновых сульфонов,³³⁰ Крейг с соавт.³³¹ попытался использовать этот подход для синтеза витамина D₃ и его аналогов, интерес к которым повысился в связи с открытием у них новых фармакологических свойств.³³² Построение блока CD в синтезе витамина D₃ удалось осуществить,³³³ исходя из соединения 367, содержащего высокореакционноспособное сульфонилэтинильное звено. Избирательным гидрированием одной из C = C-связей основного продукта этой реакции — соединения 368b — получен ключевой интермедиат в синтезе витамина D₃ — сульфон, содержащий кольца CD. Этенилсульфонильные предшественники применял Кори с соавт.^{334–336} для построения AB-кольца форсколина (369), обладающего ценными фармакологическими свойствами. Благодаря дополнительной активации тройных связей в соединениях 370a,b сложно-эфирными группировками, циклизация проходила в отсутствие катализатора в мягких условиях с высокой энантиоселективностью.

жущего высокореакционноспособное сульфонилэтинильное звено. Избирательным гидрированием одной из C = C-связей основного продукта этой реакции — соединения 368b — получен ключевой интермедиат в синтезе витамина D₃ — сульфон, содержащий кольца CD. Этенилсульфонильные предшественники применял Кори с соавт.^{334–336} для построения AB-кольца форсколина (369), обладающего ценными фармакологическими свойствами. Благодаря дополнительной активации тройных связей в соединениях 370a,b сложно-эфирными группировками, циклизация проходила в отсутствие катализатора в мягких условиях с высокой энантиоселективностью.

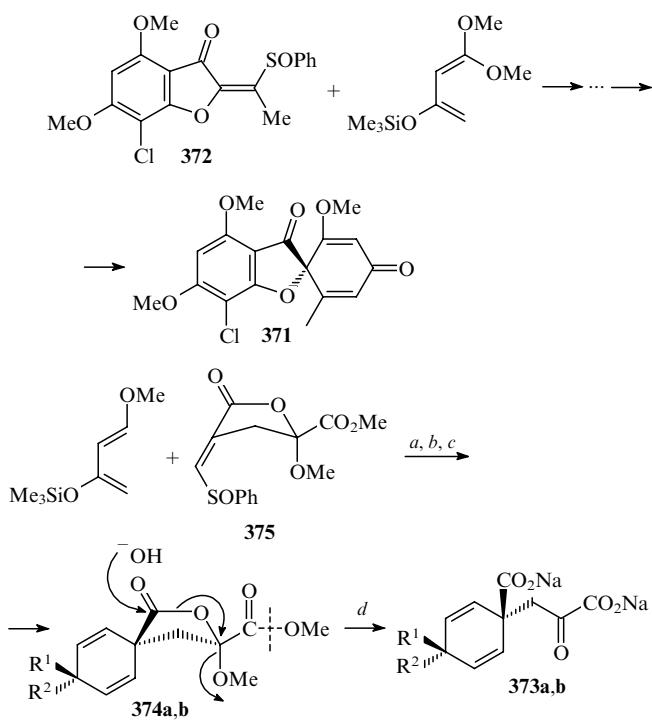


R = H (a), OCO₂Et (b); a) R = H, CH₂Cl₂, 23°C, 36 ч, 64% (ee 97%);

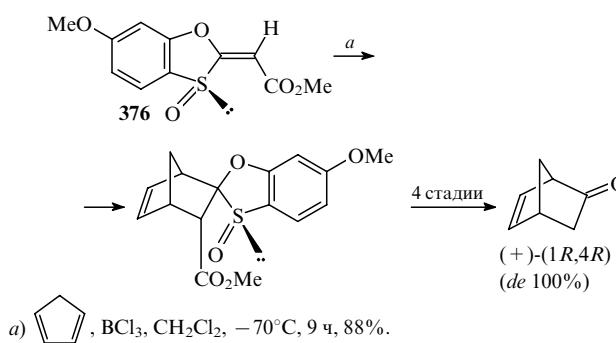
b) R = OCO₂Et, , 95°C, 48 ч, 65% (ee 93%).

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 (\pm)-дегидрогризофульвина (371),³³⁷ исходя из сульфоксида 372, или натриевых солей префенатов 373 через интермедиаты 374a,b, полученные из сульфоксида 375.³³⁸ Данишеффский в обзоре своих исследований³³⁹ особо выделил эти работы. Реакции винилсульфоксидов даже с силилоксидами Данишеффского требовали длительного нагревания и сопровождались отщеплением сульфеновой кислоты.

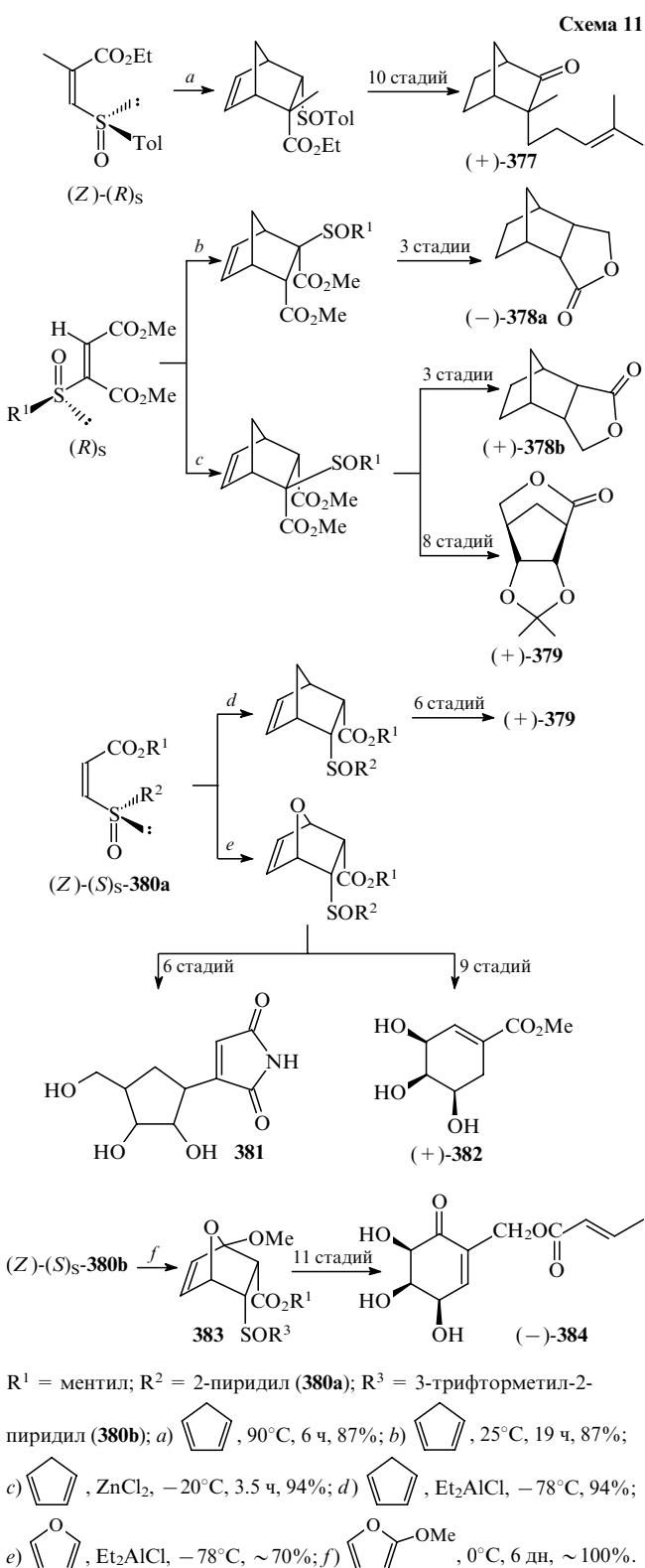


Однако основной задачей являлась разработка методов эффективного асимметрического синтеза, исходя из энантиомерно чистых сульфинилсодержащих диенофилов. Поиск оптимальных условий реакции и подбор хирального сульфинильного диенофила для синтеза (+)-(1*R*,4*R*)- и (-)-(1*S*,4*S*)-энантиомеров норборн-4-енона проводили на примере реакций [4 + 2]-циклоприсоединения циклопентадиена к (+)-(R)-винилтолилсульфоксиду³⁴⁰ и его аналогам.^{341,342} Полная селективность была достигнута лишь при использовании более сложного соединения — эквивалента кетена **376**, который при -70°C в присутствии BCl₃ давал с циклопентадиеном единственный аддукт.³⁴³ Селективность обусловлена образованием хелата с BCl₃ при участии как сульфинильной, так и метоксикарбонильной группы субстрата. Надо отметить, что некаталитическая реакция приводит к смеси всех возможных энантиомерных аддуктов.



Основной вклад в разработку методов асимметрического синтеза природных соединений, исходя из хиральных сульфинилсодержащих диенофилов, внес Койзуми с соавт.³⁴⁴⁻³⁴⁷

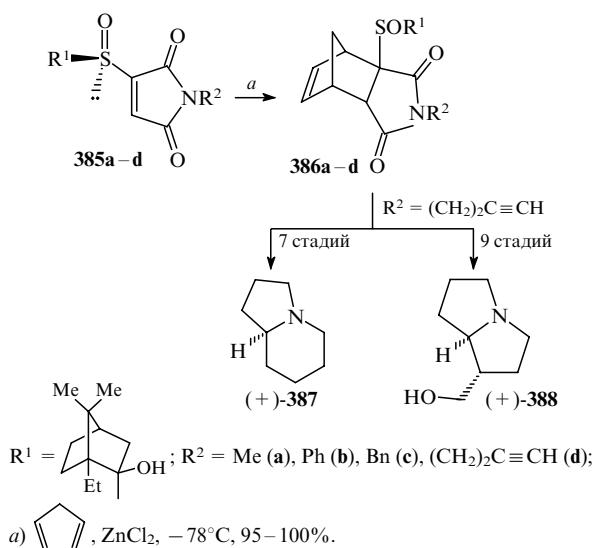
В синтезе (+)-эти-β-санталена **377** использована реакция с циклопентадиеном этил-(Z)-(R)_S-2-метил-3-(толилсульфинил)проп-2-еноата.^{344,345} Дополнительный по сравнению с толилвинилсульфоксидом электронакцепторный заместитель при C=C-связи винилсульфоксида позволяет заметно снизить температуру процесса и повысить его энантиоселективность. Эффект второй аллоксикарбонильной группы в



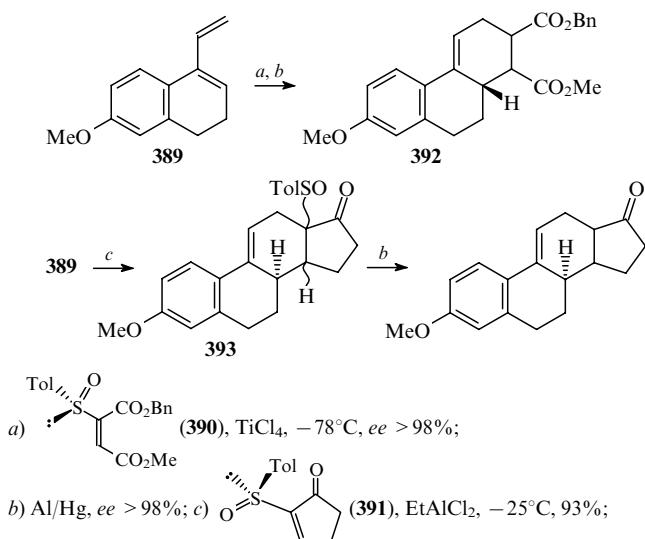
(*R*)-диметил(ментилсульфинил)малеате создает возможность высокoenantiоселективной реакции с циклопентадиеном при комнатной температуре, что было использовано при получении энантиомерно чистого бициклического лактона **378a** — исходного вещества для синтеза многих природных продуктов.³⁴⁶ Применение 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.³⁴⁷

Лактон **379** может быть также синтезирован, исходя из аддукта ментил-(*S*)-3-(2-пиридинилсульфинил)акрилата (**380a**) с цикlopентадиеном, полученного с высоким выходом в присутствии Et_2AlCl .³⁴⁸ Недавно³⁴⁹ этот аддукт был применен в полном синтезе алкалоида *cis*-трикентрина В. Селективность конденсации соединения **380a** с менее активным фураном ниже, тем не менее эта реакция была использована для получения D-шоудомицина **381** и метил-5-эпишикимата **382**.³⁵⁰ Свообразным чемпионом среди диенофилов этого ряда является сульфоксид **380b**, в пиридиновый заместитель которого введена трифторметильная группа. Его аддукт с 2-метоксиfurаном **383**, образующийся с количественным выходом при 0°C в отсутствие катализатора, использован в синтезе ингибитора глиоксилазы I (**384**) (схема 11).³⁵¹

Эффективными диенофилами являются хиральные *N*-замещенные сульфинилмалеимиды **385a–d**, образующие с цикlopентадиеном в присутствии ZnCl_2 при низких температурах с количественным выходом почти исключительно эзо-аддукты **386a–d**.³⁵² Аддукт **386d** использовали³⁵³ для синтеза бициклических алкалоидов (+)-индолизидина **387** и (+)-лабурнина **388**.



Перспективным является поиск новых типов электронообогащенных диенов, что позволит расширить синтетическое применение сульфинилсодержащих диенофилов. Например, при конденсации «диена Дейна» (**389**) с сульфинилзамещенным эфиrom малениновой кислоты **390**³⁵⁴ или с сульфинилзамещенным цикlopентеноном **391**³⁵⁵ получены с



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

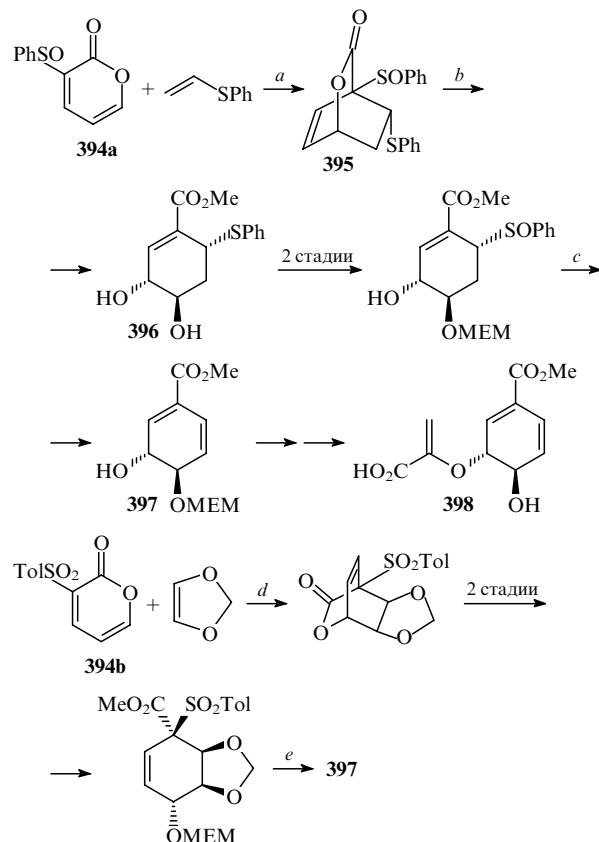
6. Сульфонил- и сульфинилсодержащие диены

Сульфонилзамещенные и особенно энантиомерно чистые сульфинилзамещенные диены пока сравнительно редко применяются в синтезах природных продуктов.

Эванс³⁵⁶ впервые предложил tandem реакции [4 + 2]-цикlopрисоединения и сульфонил-сульфенатной перегруппировки аддукта на примере синтеза производного ряда хазубанана.

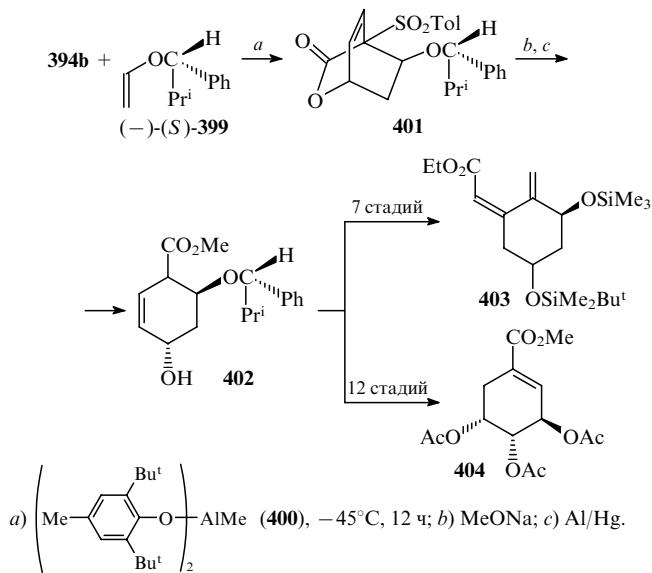
Позднее Познер с соавт. (см. обзор³⁵⁷) систематически исследовал реакцию Дильса–Альдера между 3-сульфинил(394a) и 3-сульфонил-2-пиронами (394b) и электронообогащенными диенофилами, такими как виниловые эфиры или винилсульфиды. В отличие от других замещенных пиронов, для которых реакция Дильса–Альдера идет только при высоких температурах (что приводит к распаду образовавшихся первоначально аддуктов) пироны **394a,b** при низких температурах (иногда при повышенном давлении) образуют полизамещенные бициклические лактоны, являющиеся прекрасными исходными веществами для многих природных соединений.

Так, сульфинилзамещенный пирон **394a** и винилэтилсульфид стереоселективно образуют³⁵⁸ 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 (\pm)-хоризмовой кислоты (**398**). Более короткий путь для синтеза циклогексадиена **397** основан на реакции сульфонилпирона **394b** с 1,3-диоксолом.³⁵⁹

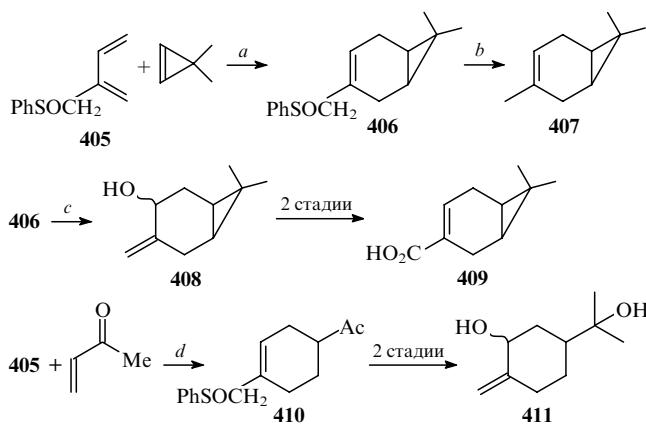


a) 20°C , 0.8 кбар, 73%; **b)** MeONa , 90%; **c)** 85°C ; **d)** 25°C , 11–12 кбар, 87%; **e)** Zn , 87%.

Асимметрические синтезы ряда природных соединений в энантиомерно чистой форме Познер с соавт. осуществили, вводя сульфонилпирон **394b** в реакцию Дильса – Альдера с оптически чистым виниловым эфиром $(-)(S)$ -**399**^{360–362} при катализе кислотой Льюиса **400**.³⁶⁰ 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.³⁶¹ Соединение **402** служит исходным веществом для получения ключевого интермедиата **403** (суммарный выход 62%) в полном синтезе 1 α ,25 α -дидегроксивитамина D₃, а также для синтеза метилового эфира $(-)$ -триацетил-4-эпишикимовой кислоты (**404**) (суммарный выход 23.4%, ee > 98%).

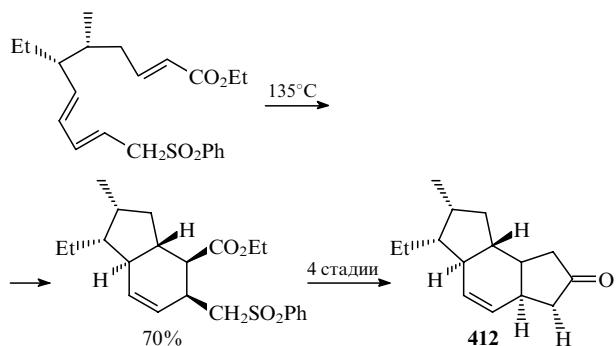


Активным диеном является³⁶³ легко доступный рацемический 2-(фенилсульфинилметил)бута-1,3-диен (**405**). Он реагирует с диметилциклоопреном, давая смесь эндо- и эндо-аддуктов **406**. Эндо-Аддукт после восстановительного десульфинилирования превращен в Δ^3 -карен (**407**). Сульфоксид-сульфенатная перегруппировка соединения **406** под действием P(OEt)₃ приводит к гидроксипроизводному **408**, из которого получают рацемическую хаминовую кислоту (**409**). При термической конденсации диена **405** с метилвинилкетоном 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**).

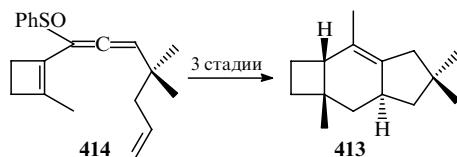


Сульфонил- и сульфинилзамещенные диеновые звенья могут принимать участие во внутримолекулярной реакции

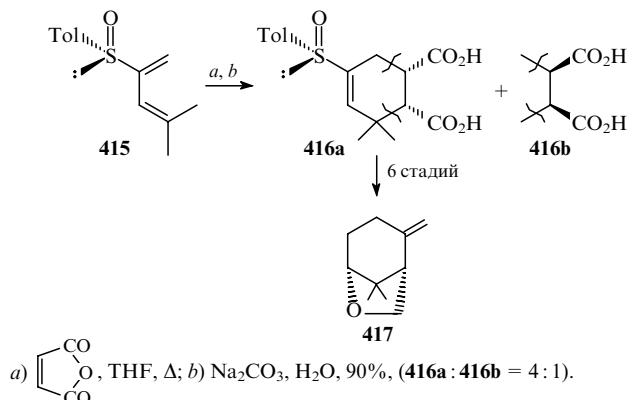
[4 + 2]-циклоприсоединения. Таким способом синтезировали, например, соединение **412** — важный фрагмент в полном синтезе макролидного икаругамицина.³⁶⁴



Короткий синтез сесквитерпеноидного (+)-стерпурена (**413**) осуществили,³⁶⁵ используя каскадную внутримолекулярную реакцию [4 + 2]-циклоприсоединения с участием диеновой системы сульфинилзамещенного тетрена **414**.



Разработаны^{366, 367} 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 $(-)(1S,5R)$ -караханаэфира (**417**) (ee > 93%).³⁶⁸



3. Синтезы на основе элиминирования SO_2 из 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов (сульфоленов-3)

Сульфолены-3 легко элиминируют SO_2 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 сульфоленовое кольцо, которое легко осуществляется, например, путем алкилирования в α -положение, в комбинации с последующим термолизом позволяет получать из сульфоленов-3 разнообразные бута-1,3-диены, используемые в синтезе полиненасыщенных линейных и карбоциклических природных соединений. Так, гомофернезеновые компоненты феромона красного муравья **418a,b** получили³⁶⁹ из 2,5-диметил-4-(фенилтио)сульфолена-3 (схема 12). В работе³⁷⁰ полизамещенный тиофен **419** путем электролитического восстановления и последующего окисления по атому серы переводили в

Схема 12

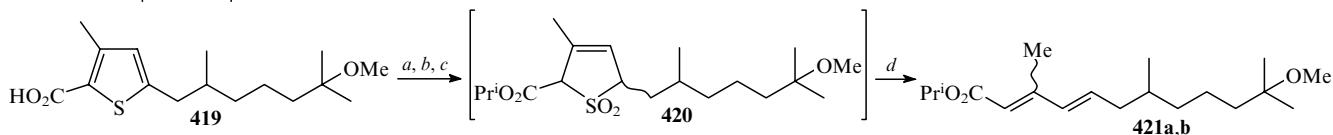
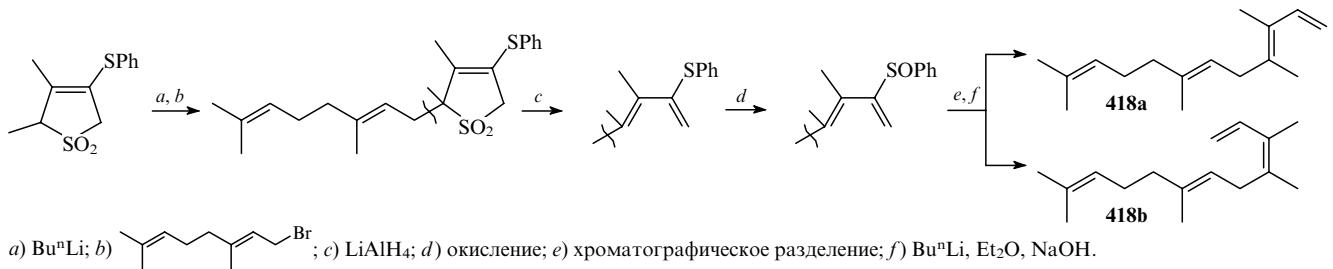
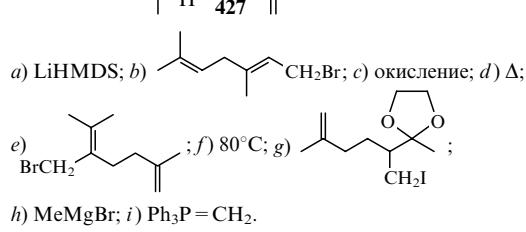
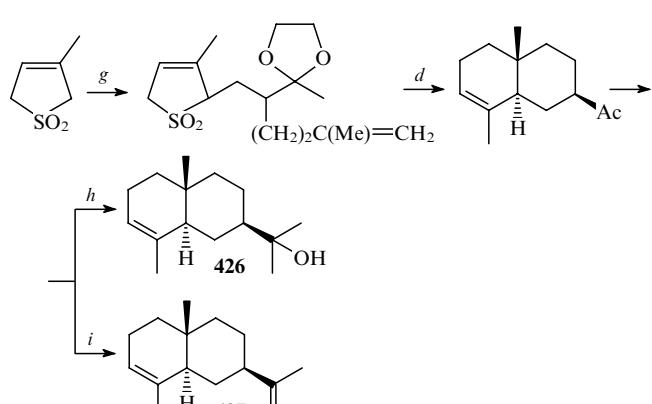
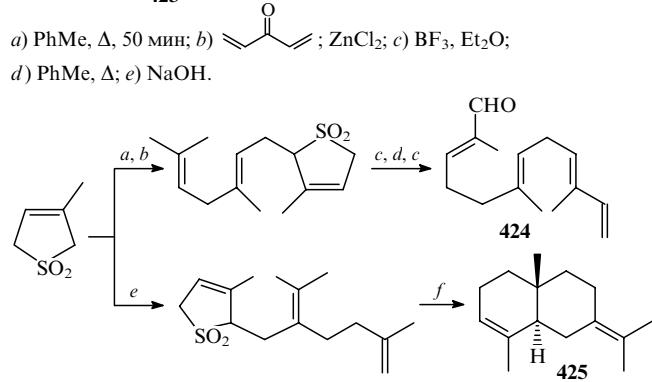
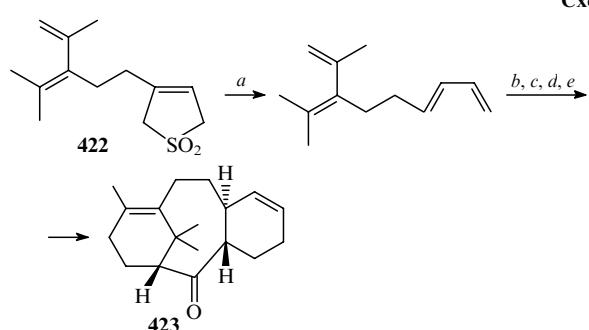


Схема 13



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

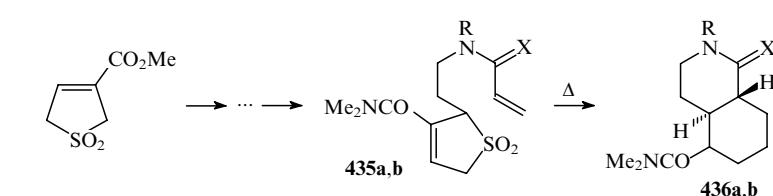
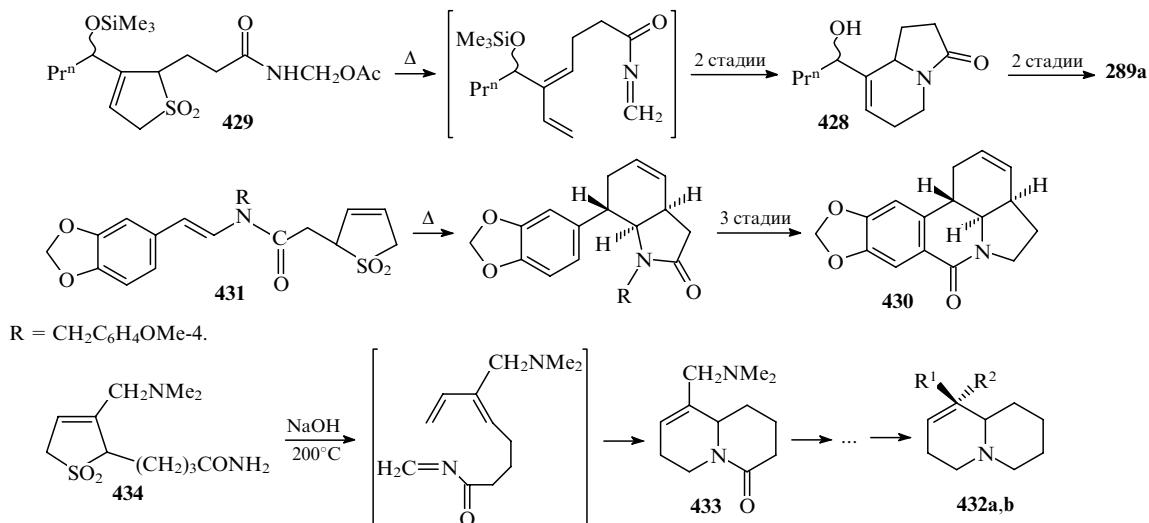
Сульфолен **422** послужил исходным веществом³⁷¹ для синтеза трициклического соединения **423**, содержащего таксановую систему колец. 3-Метилсульфолен-3 был использован в качестве исходного соединения во многих синтезах природных соединений, например линейного α -синентала (**424**) (компонент запаха китайских апельсинов),³⁷² или бициклических терпеноидов эудесманового ряда **425**–**427**.³⁷³ 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 первым³⁷⁴ был осуществлен короткий синтез рацемического элаеканина A (**289a**) через интермедиат **428** из сульфолена **429**. Отщепление SO_2 и циклизацию проводили при пропускании соединения **429** через нагретую колонку (370 – 390°C), заполненную стеклянными кольцами. Мартин с соавт.³⁷⁵ осуществил формальный полный синтез пентациклического ликорина (природного ингибитора роста растений — важнейшего алкалоида семейства *Amaryllidaceae*) через ключевой предшественник ликоран **430**. Исходным веществом был сульфоленсодержащий енамид **431**. Для короткого синтеза рацемических лупинина **432a** и эпилупинина **432b** исходным веществом послужило бициклическое соединение **433**, полученное пиролизом и внутримолекулярной реакцией Дильса – Альдера дизамещенного сульфолена **434**.³⁷⁶ Аналогичные превращения синтезированных из 3-метоксикарбонилсульфолена-3 предшественников **435a,b** привели к бициклическим системам **436a,b** — ключевым исходным веществам для гетерооксигенобиоидов.³⁷⁷

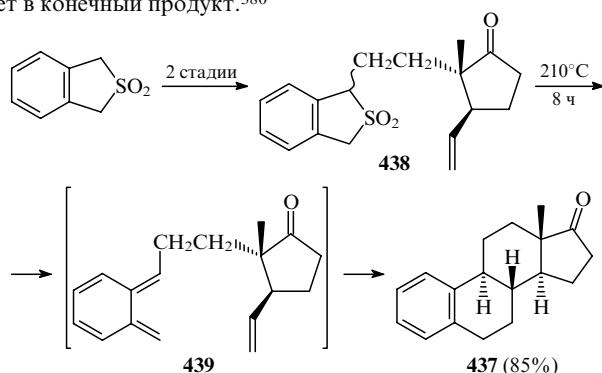
Сульфоленовую группировку использовали также как защитную при модификациях витамина D₃: для введения метильных групп при атомах C(6) и C(19)³⁷⁸ или фтора при атоме C(19)³⁷⁹ предварительно получали аддукт витамина D₃ с SO_2 по 1,3-диеновому фрагменту. После проведения необходимых трансформаций аддукт разрушали мягким термолизом.

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

Схема 14



ческом отщеплении SO_2 , который стереоспецифично циклизует в конечный продукт.³⁸⁰



VI. Заключение

Среди играющих важную роль в синтезе природных соединений реакций сульфоксидов и сульфонов, такие как алкилирование полученных из них карбанионов или олефинирования по Жюлиа стали тривиальными. Однако продолжается работа по их усовершенствованию. Так, использование диметоксиэтана в качестве растворителя на первой стадии олефинирования по Жюлиа³⁸¹ в комбинации с SmI_2 (см.^{141, 142}) делает возможным построение тризамещенных $\text{C}=\text{C}$ -связей, что не удавалось ранее, например при синтезе макролидов ряда авермектина – мельбемицина.^{136, 139}

Можно предположить, что в будущем увеличится число работ по улучшению стереоселективности катализитических 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;³⁸² 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)³⁸³ с использованием сульфонилсодержащего нуклеофила.

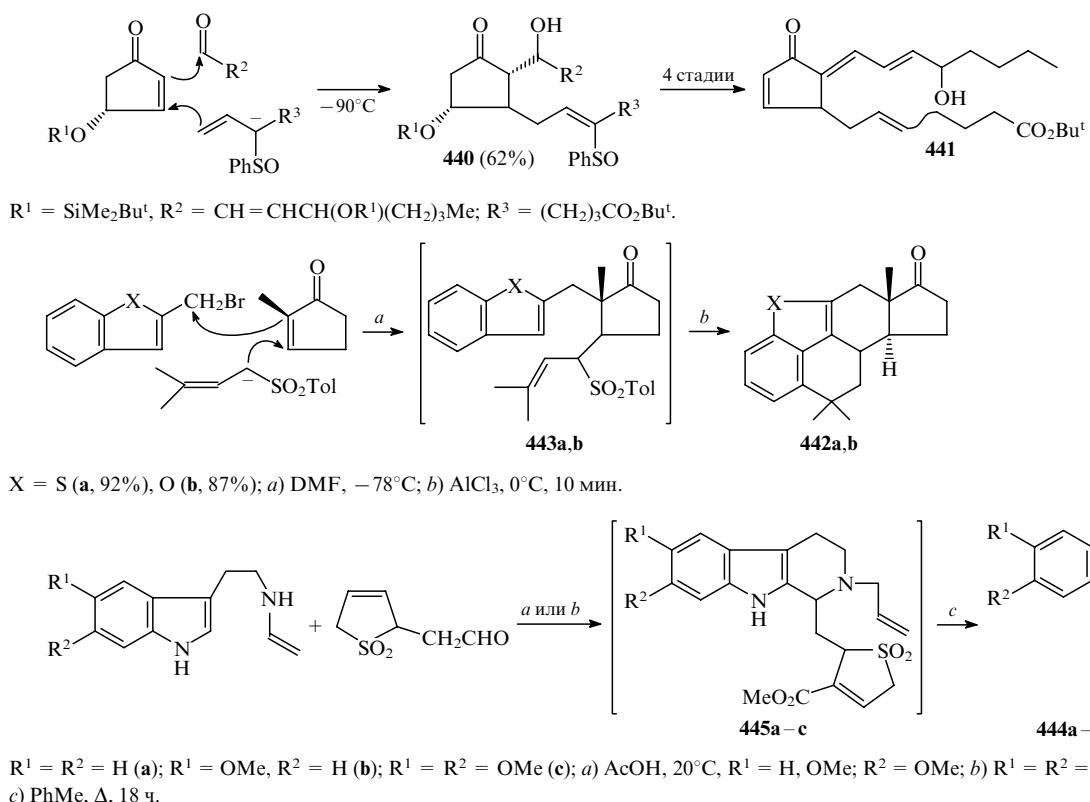
Конвергентный синтез (в пропаганде которого активное участие принимал Фукс²³) нашел достаточно широкое применение в реакциях, рассмотренных в обзоре. Значительно реже используются более современные методологии, позволяющие проводить синтезы сложных соединений в одном сосуде без выделения промежуточных продуктов. Они получили название последовательных или тандемных процессов,^{384–386} каскадных реакций,³⁸⁷ процессов с использованием контратакующих реагентов³⁸⁸ или поликомпонентных конденсаций.³⁸⁹ Между тем приведенные ниже примеры многокомпонентных реакций показывают плодотворность такого подхода в синтезе природных соединений.

Так, трехкомпонентная циклизация аллилсульфинильного аниона с замещенным цикlopентеноном и альдегидом приводит к соединению 440, модификация которого позволяет синтезировать производное простагландин 441.³⁹⁰ Синтез эпитио- и эпоксиэстратетраенонов 442a,b³⁹¹ осуществлен трехкомпонентной циклизацией с участием аллилсульфинильного аниона, позволяющей без выделения интермедиатов 443a,b построить стероидный скелет с высокой стереоселективностью. Синтез алкалоидных алохимбинов 444a,b³⁹² основан на каскадном процессе, включающем реакцию Пикте – Шпренглера между замещенными триптаминами и сульфоленовым альдегидом, отщепление SO_2 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



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 α -сульфонилкарбанионов^{393–397} (в том числе, полученных из оксиранов³⁹⁸) применили восстановительное алкилирование 1,1-ди(сульфона) последовательным действием литийнафталида, аллилбромида и амальгамы натрия.³⁹⁹ Эндоциклические связи C=C создавали пиролизом кетосульфоксидов.^{400,401} Для сшивки фрагментов при построении природных молекул с помощью (E)-C=C-связи наряду с классическим олефинированием по М.Жюлиа^{402–404} все чаще применяют^{405–417} модификацию, разработанную еще в 1991–1993 гг. С.Жюлиа на модельных соединениях (см. литературу, цитированную в работах^{405–407}). 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 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ на смесь сульфона с альдегидом.⁴⁰⁸ Реакции α -сульфонил-анионов^{409,410} или хиальных α -сульфинил-анионов⁴¹¹ с карбонильными соединениями использованы для связывания фрагментов группировками CH_2CO или $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$. Из реакций ненасыщенных сульфонов применяли циклизацию ациклических γ -гидроксивинилсульфонов,^{412–414} металлизование винилсульфонов по связи C=C с последующим введением заместителя,^{415,416} реакцию [4+2]-цикlopрисоединения этинилсульфонов к N-Вос-пирролу.^{417,418} Использовано⁴¹⁹ свободнорадикальное арилирование оптически активного сульфоксида действием Ph_3ZnMgCl при катализе $\text{Ni}(\text{acac})_2$. В работе⁴²⁰ 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.Оллса). Химия, Москва, 1983. С. 253
4. G.Krecze, K.Shank. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weil)*. Vol. E-11. (Ed. E.Kleemann). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985. Р. 669; 1182
5. Е.Н.Прилежаева. В кн. *Получение и свойства органических соединений серы*. (Под ред. Л.И.Беленьского). Химия, Москва, 1998. С. 115
6. F.Montanari. In *Organic Sulfur Chemistry*. (Ed. C.J.M.Stirling). Butterworth, London, 1975. Р. 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. Р. 184
10. G.H.Posner. In *Asymmetric Synthesis. Vol. 2.* (Ed. J.D.E.Morrison). Academic Press, New York, 1983. Р. 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. Р. 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. Р. 148
14. Л.И.Беленький. В кн. *Химия органических соединений серы. Общие вопросы*. (Под ред. Л.И.Беленьского). Химия, Москва, 1988. С. 191
15. H.B.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, Київ, 1981. С. 690
26. Т.Э.Безменова. *Физиологически активные вещества. Вып. 17*. Наукова думка, Київ, 1985. С. 63
27. А.В.Лозанова, А.М.Моисеенков. *Химия природ. соединений*, **133** (1986)
28. Н.Я.Григорьєва, В.В.Веселовский, А.М.Моисеенков. *Хим.-фармацевт. журн.*, **21**, 845 (1987)
29. Н.Я.Григорьєва, О.А.Пинскер. *Успехи химии*, **63**, 177 (1994)
30. A.Krief. *Tetrahedron*, **36**, 2531 (1980)
31. Ф.М.Стоянович. В кн. *Химия органических соединений серы. Общие вопросы*. (Под ред. Л. И. Беленького). 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.Demaily, A.Solladie-Cavallo. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5047 (1982)
39. G.Solladie, G.Demaily, 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. B.A.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, Б.Н.Одиноков, Е.В.Полунин, Б.Г.Ковалев, Б.А.Ческис, Г.А.Толстиков. *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. I*, 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.Arnoould. *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. I*, 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. I*, 829 (1978)
113. P.J.Kocienski, B.Litgoe, I.Waterhouse. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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. I*, 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. I*, 1290 (1979)
118. J.W.Morzycki, H.K.Schnoes, H.F.De Luca. *J. Org. Chem.*, **49**, 2148 (1984)
119. P.J.Kocienski, M.Todd. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1777 (1983)
120. P.J.Kocienski, M.Todd. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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.Demaily, Y.Chapleur. *Can. J. Chem.*, **61**, 634 (1983)
135. S.Hanessian, A.Ugolini, P.J.Hodges, P.Beaufieu, 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. I*, 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.Недедов. *Изв. AH. Сер. хим.*, 2362 (1992)
155. Н.М.Иванова, Б.А.Ческис, А.М.Моисеенков, О.М.Недедов. *Изв. AH CCCP. Сер. хим.*, 2521 (1991)
156. А.М.Моисеенков, В.А.Ческис, Н.М.Иванова, О.М.Недедов. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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.Yamagawa, H.Sato, N.Hoshi, H.Kosugi, H.Uda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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.Tejima, 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.Жубаев, В.В.Веселовский, К.М.Турдымбеков, А.В.Буевич, С.М.Адекенов, Ю.Т.Стручков. *Изв. AH. Сер. хим.*, 126 (1993)
187. V.V.Veselovsky, B.T.Zhubaev, 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.Demaily, 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.Sina-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.Л.Васильева, В.И.Мельникова, Э.Т.Гайдулина, 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. I*, 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.Warren. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 108 (1981)
237. M.G.Dolson, B.L.Chenard, J.S.Swenton. *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.Weinritt. *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. I*, 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. I*, 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.Tsubo, 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. I*, 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.Kometani, 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.Belkasmou. *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. I*, 1709 (1991)
347. Y.Arai, Y.Hayashi, M.Yamamoto, H.Takayema, T.Koizumi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 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.Веселовский, З.Г.Макарова, А.И.Луценко, Н.А.Шпиро, Б.М.Жулин, А.М.Моисеенков. *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.Гультай, А.Н.Карасева, А.М.Моисеенков. *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.Schmitthenner, 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.Kajiwara, 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.Marczak, J.Wicha. *Synthesis*, 1209 (1999)
406. G.Pattenden, A.T.Plowright, 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.Solladır, 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