

# Синтезы феромонов насекомых, относящихся к группе (*Z*)-тризамещенных олефинов

Н.Я.Григорьева, П.Г.Циклаури

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

На примере полных синтезов феромонов насекомых, относящихся к группе (*Z*)-тризамещенных олефинов, рассмотрены стерео- и региоконтролируемые методы построения (*Z*)-тризамещенной связи C=C и введения хирального фрагмента в заданное положение молекулы.

Библиография — 113 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	624
II. Синтезы феромонов тревоги амбарного клеща <i>Tyrophagus putrescentiae</i> , астигматического клеща <i>Glycyphagus domesticus</i> и муравья <i>Oecophylla longinoda</i>	624
III. Синтезы феромонов-метчиков следа муравьев	625
IV. Синтезы половых аттрактантов насекомых	629

## I. Введение

В последнее двадцатилетие было выяснено, что биологическая активность ряда важных природных соединений, таких как низкомолекулярные биорегуляторы — полипренолы и долихолы, антибиотики стробилурины, феромоны насекомых различных видов, — определяется присутствием в их молекулах (*Z*)-тризамещенного алkenового фрагмента. В этой связи проблема регио- и стереоконтролируемого синтеза (*Z*)-тризамещенных алканов приобрела значительный методологический и практический интерес. Свообразным полигоном для выяснения синтетической ценности разработанных методов формирования (*Z*)-тризамещенной связи C=C является сравнительно небольшая по численности группа феромонов насекомых, содержащих этот структурный фрагмент. В выполненных полных синтезах этих феромонов использованы все известные методы стереоселективного построения (*Z*)-тризамещенных алканов, которые могут найти применение при получении других биологически активных соединений. Кроме того, несомненный интерес представляют способы создания хиральных центров, разработанные для этих соединений.

В настоящем обзоре на примере полных синтезов феромонов указанной группы рассмотрены методы решения важных для органического синтеза задач регио- и стереоконтролируемого построения (*Z*)-тризамещенной связи C=C и введения хирального центра в заданное положение молекулы.

**Н.Я.Григорьева.** Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории полинепредельных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)938–3696, e-mail: ves@caer.ioc.ac.ru

**П.Г.Циклаури.** Аспирант той же лаборатории.

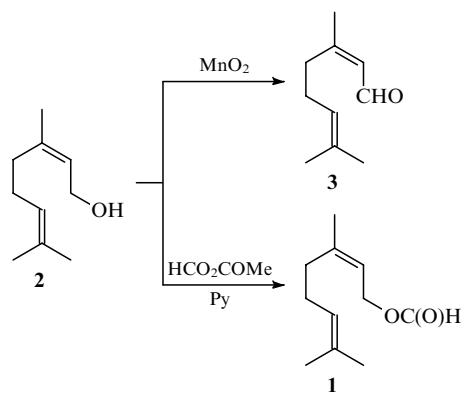
Область научных интересов авторов: методология регио- и стереоконтролируемого синтеза биологически активных соединений ряда изопреноидов, синтез феромонов насекомых.

Дата поступления 28 марта 2000 г.

Нам представлялось, что для оптимального достижения этой цели, необходимо систематизировать имеющийся материал по синтезам целевых структур, располагая его в порядке их возрастающей сложности, каждый раз акцентируя внимание на методах построения (*Z*)-тризамещенных олефиновых фрагментов и способах создания хиральных центров.

## II. Синтезы феромонов тревоги амбарного клеща *Tyrophagus putrescentiae*, астигматического клеща *Glycyphagus domesticus* и муравья *Oecophylla longinoda*

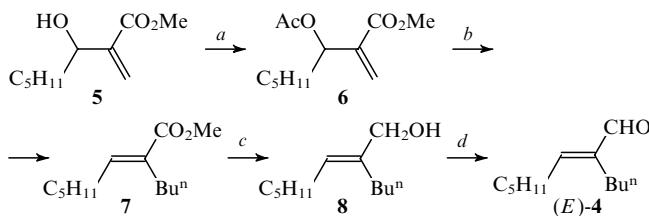
В конце 1970-х годов Кувахара с соавт.<sup>1,2</sup> показали, что феромоном тревоги одного из главных вредителей зерновых запасов — амбарного клеща *Tyrophagus putrescentiae* — является нерилформиат (1). Впоследствии<sup>3</sup> авторы подтвердили этот вывод биологическими испытаниями синтетического нерилформиата (1), полученного из нерола (2).



Позднее Кувахара с соавт.<sup>4</sup> нашел, что феромоном тревоги астигматического клеща *Glycyphagus domesticus* является нераль (3), который также легко получить из нерола (2).

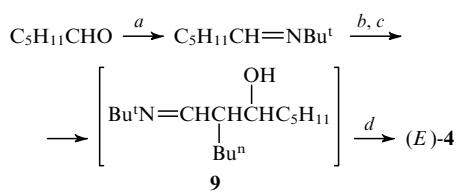
Функцию феромона тревоги в сообществе африканских муравьев-ткачей *Oecophylla longinoda* выполняет  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный альдегид **4** — продукт димеризации гексанала, — выделенный Бейкером с соавт. в 1975 г.<sup>5</sup> Хотя в строгом соответствии с правилами номенклатуры ИЮПАК альдегид **4** является (*E*)-изомером, углеводородные заместители при связи C=C в его молекуле находятся в *cis*-положении друг к другу. Дизамещенные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды такого типа являются предшественниками (*Z*)-метилалкенов, поэтому мы считаем возможным рассмотреть синтез альдегида **4** в данном обзоре. В 1996 г. индийские химики<sup>6</sup> синтезировали альдегид **4**, использовав для регио- и стереоселективного построения его тризамещенного олефинового фрагмента реакцию Байлиса — Хиллмана.<sup>7</sup>

Гидроксииэфир **5**, полученный конденсацией гексанала с метилакрилатом в условиях, разработанных Байлисом и Хиллманом,<sup>7</sup> превращают в ацетат **6**, который при взаимодействии с  $\text{Pr}^n\text{MgBr}$  дает в качестве единственного продукта реакции эфир **7**. Восстановление сложноэфирной группы и окисление полученного спирта **8** пиридинийхлорхроматом приводят к альдегиду **4** (общий выход по всем стадиям 20.5%).



a)  $\text{AcCl}$ , Py; b)  $\text{Pr}^n\text{MgBr}$ ; c)  $\text{Bu}^i\text{AlH}$ ; d) PCC (пиридинийхлорхромат),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Более простой, но также высокостереоселективный синтез альдегида **4**<sup>8</sup> включает конденсацию *tert*-бутилимина гексанала с гексаналем, приводящую к  $\beta$ -гидроксиимину **9**, кислотное расщепление которого дает термодинамически более предпочтительный<sup>9</sup> альдегид (*E*)-**4** (выход 70%, стереоселективность ~98%). Альдегид **4** был также идентифицирован Бейкером с соавт.<sup>10</sup> как компонент феромона тревоги жука *Amblypelta nitida*.



a)  $\text{Bu}^i\text{NH}_2$ ; b) LDA (диизопропиламид лития); c)  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CHO}$ ; d)  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

### III. Синтезы феромонов-метчиков следа муравьев

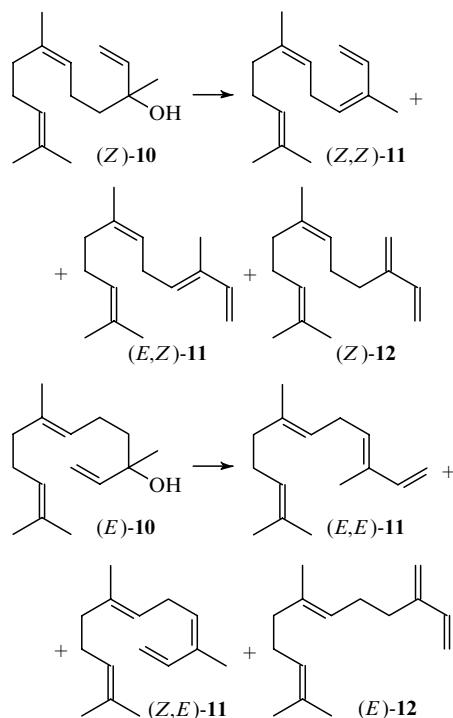
#### 1. Феромон-метчик следа красного муравья *Solenopsis invicta*

Еще в 1959 г. было показано,<sup>11</sup> что рабочие особи красного муравья вырабатывают специальный феромон-метчик следа, помогающий членам сообщества найти путь к источнику пищи, новому месту обитания и т.п.

Вандер Меер с соавт.<sup>12</sup> выделили этот феромон, установили, что он представляет смесь, по крайней мере, пяти близкородственных веществ и разделили их с помощью препаративной ГЖХ. Изучение физико-химических свойств индивидуальных компонентов этой смеси позволило отнести два соединения к ряду  $\alpha$ -фарнезена, и еще одно — к ряду

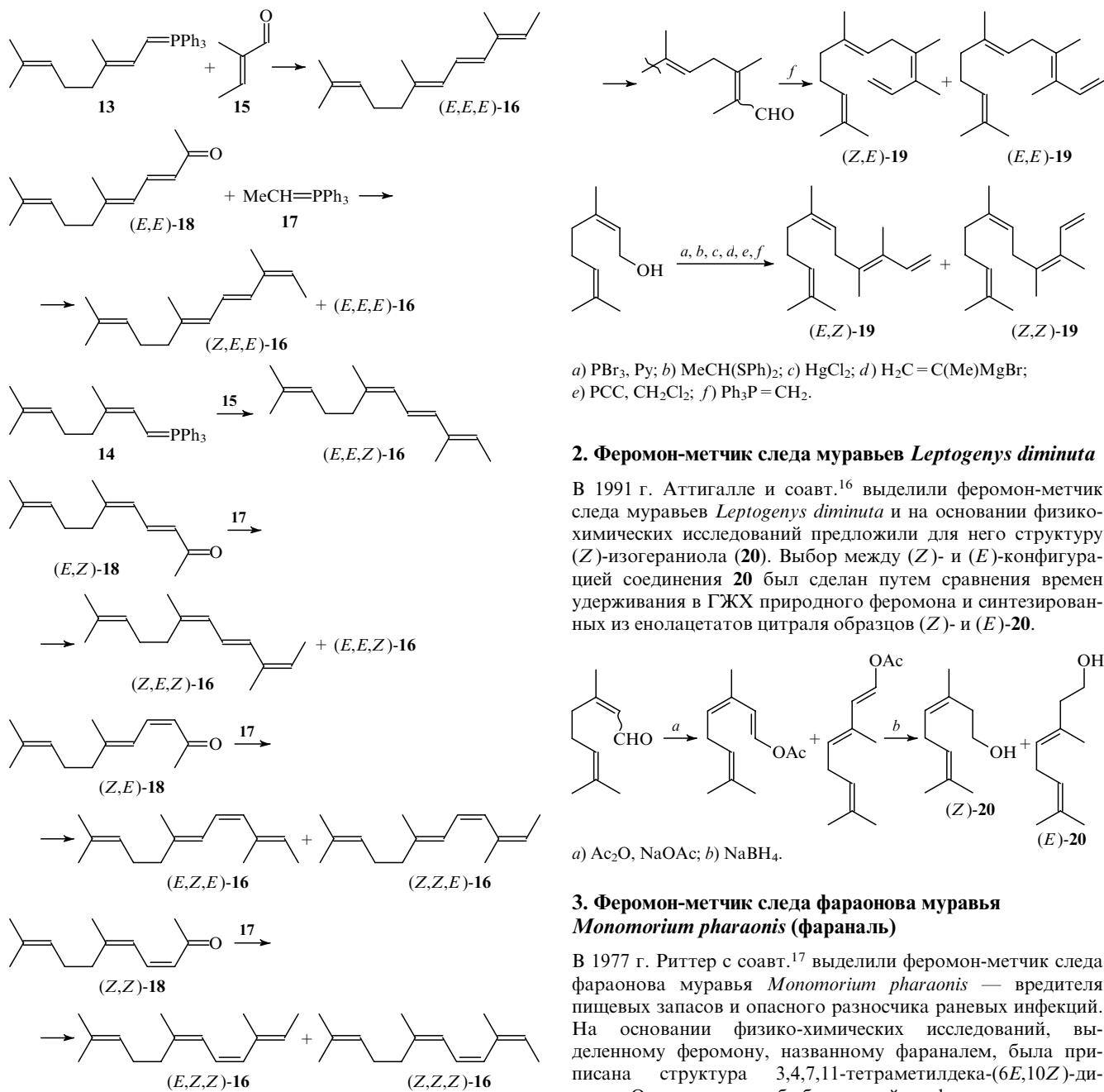
аллофарнезена. Конфигурация выделенных компонентов феромона была установлена сравнением спектральных данных (УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$ - и масс-спектры) природных и специально синтезированных образцов  $\alpha$ - и аллофарнезенов. Так, дегидратация (*Z*)-неролидола **10** в системе  $\text{POCl}_3$ —Ру при 160°C дает смесь изомерных  $\alpha$ -фарнезенов (*Z,Z*)- и (*E,Z*)-**11** с (*Z*)- $\beta$ -фарнезеном ((*Z*)-**12**). Дегидратация изомера (*E*)-**10** в тех же условиях приводила к смеси (*E,E*)- и (*Z,E*)- $\alpha$ -фарнезена (**11**) с (*E*)- $\beta$ -фарнезеном ((*E*)-**12**).<sup>12</sup>

Сравнение физико-химических характеристик фарнезенов **11** и компонентов метчика следа красного муравья позволило надежно доказать, что главный компонент этого феромона имеет структуру (*Z,E*)-**11**, а один из минорных компонентов — структуру (*E,E*)-**11**. Следует отметить, что  $\alpha$ -фарнезен (*Z,E*)-**11** был идентифицирован как компонент феромона-метчика следа и у других видов муравьев.<sup>13</sup>



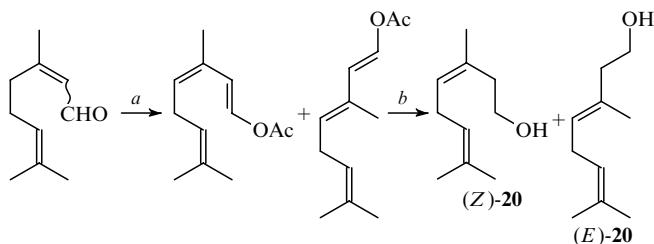
С целью установления<sup>14</sup> стереохимии компонентов феромона-метчика следа красного муравья, относящихся к ряду аллофарнезена, были синтезированы<sup>14</sup> все восемь возможных изомерных аллофарнезенов с использованием реакции Виттига.

Оказалось, что конденсация илидов **13** и **14**, генерированных соответственно из геранил- или нерилфосфонийбромидов, с тиглиновым альдегидом (**15**) протекает стереоселективно и приводит к аллофарнезенам (*E,E,E*)-**16** и (*E,E,Z*)-**16** соответственно. Конденсация трифенилфосфонийэтата **17** с изомерными псевдоиононами (*E,E*)-**18** и (*E,Z*)-**18**, напротив, проходит нестереоселективно. Из изомера (*E,E*)-**18** получается смесь (*E,E,E*)- и (*Z,E,E*)-**16**, а из изомера (*E,Z*)-**18** — смесь (*E,E,Z*)-**16** и (*Z,E,Z*)-**16**. Конденсация (*Z,E*)-псевдоионона (*Z,E*)-**18** с илидом **17** дает смесь (*E,Z,E*)-**16** и (*Z,Z,E*)-**16**, а взаимодействие (*Z,Z*)-псевдоионона ((*Z,Z*)-**18**) с илидом **17** приводит к смеси (*E,Z,Z*)-**16** и (*Z,Z,Z*)-**16**. Сравнение спектральных свойств (УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$ , масс-спектры) индивидуальных аллофарнезенов, выделенных с помощью препаративной ГЖХ, со свойствами третьего компонента метчика следа красного муравья показало, что он является стереоизомером (*Z,Z,Z*)-**16**. При биотестировании полученных изомеров аллофарнезена обнаружено, что активность феромона-метчика следа проявляют соединения (*E,Z,E*)-, (*Z,Z,E*)- и (*E,Z,Z*)-**16** с (*Z*)-конфигурацией связи  $\text{C}(4)=\text{C}(5)$ .



## 2. Феромон-метчик следа муравьев *Leptogenys diminuta*

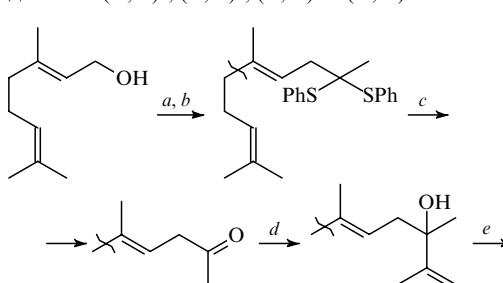
В 1991 г. Аттигалье и соавт.<sup>16</sup> выделили феромон-метчик следа муравьев *Leptogenys diminuta* и на основании физико-химических исследований предложили для него структуру (*Z*)-изогераниола (**20**). Выбор между (*Z*)- и (*E*)-конфигурацией соединения **20** был сделан путем сравнения времен удерживания в ГЖХ природного феромона и синтезированных из енолацетатов цитрала образцов (*Z*)- и (*E*)-**20**.

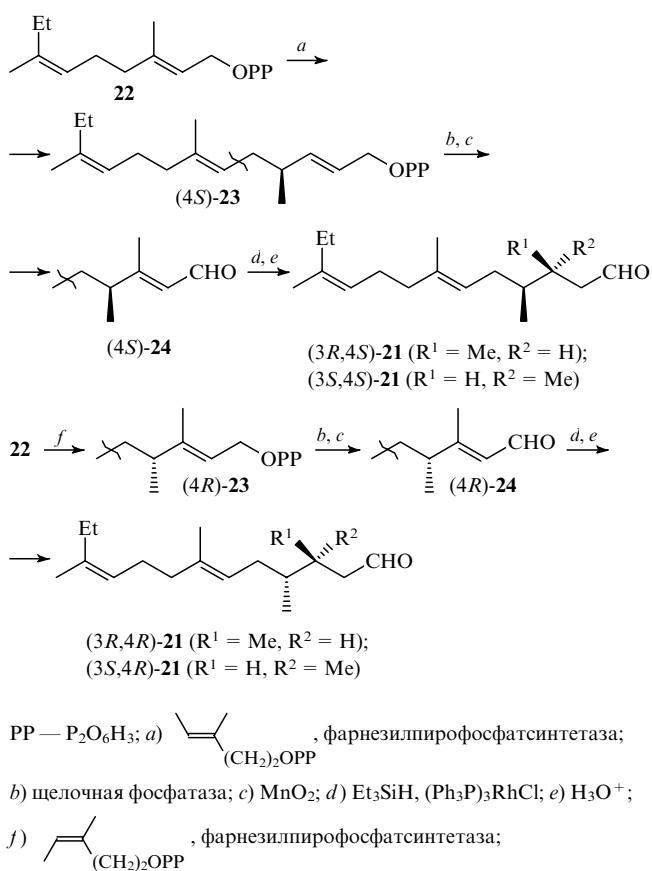


## 3. Феромон-метчик следа фараонова муравья *Monomorium pharaonis* (фараналь)

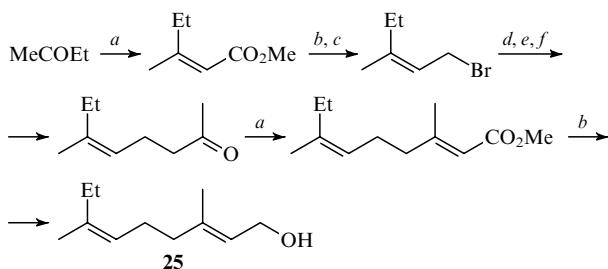
В 1977 г. Риттер с соавт.<sup>17</sup> выделили феромон-метчик следа фараонова муравья *Monomorium pharaonis* — вредителя пищевых запасов и опасного разносчика раневых инфекций. На основании физико-химических исследований, выделенному феромону, названному фараналем, была присдана структура 3,4,7,11-тетраметилдека-(6*E*,10*Z*)-диеналя. Однако вопрос об абсолютной конфигурации центров С(3) и С(4) в его молекуле оставался открытым до 1980 г., когда Кобаяши с соавт.<sup>18</sup> синтезировал изомерные альдегиды **21** и показал, что только соединение (*3S,4R*)-**21** биологически активно и, следовательно, природный фараналь имеет эту конфигурацию.

Ключевой стадией синтеза явилась конденсация пирофосфата (*2E,6Z*)-гомогераниола **22** с (*3E*)- и (*3Z*)-3-метилпент-3-енилпирофосфатом, катализируемая фарнезилпирофосфатсинтетазой. В соответствии с ранее полученными<sup>19,20</sup> результатами, образовались хиальные пирофосфаты (*4S*)- и (*4R*)-**23**, которые были превращены в альдегиды (*4S*)- и (*4R*)-**24**. Селективное восстановление  $\Delta^2$ -двойной связи в альдегиде (*4S*)-**24** приводит к смеси диастереомерных альдегидов (*3R,4S*)- и (*3S,4S*)-**21**, а в альдегиде (*4R*)-**24** — к смеси диастереомеров (*3R,4R*)- и (*3S,4R*)-**21**. Индивидуальные соединения выделены с помощью ВЭЖХ.





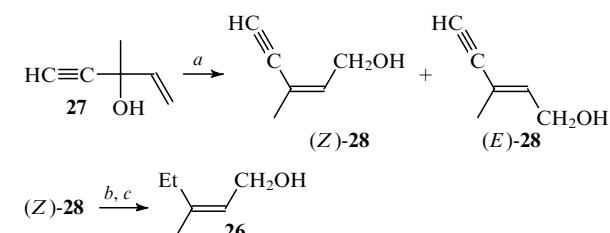
Гомогерианиол **25**, необходимый для получения пирофосфата **22**, был синтезирован<sup>21</sup> с помощью последовательности реакций, в которой ключевая стадия наращивания цепи (*a*) нестереоселективна, вследствие чего требуется разделение изомеров с помощью ректификации или хроматографии.



a) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, MeONa; b) LiAlH<sub>4</sub>; c) PBr<sub>3</sub>, Py; d) Mg, MeCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me; e) NaOH; f) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

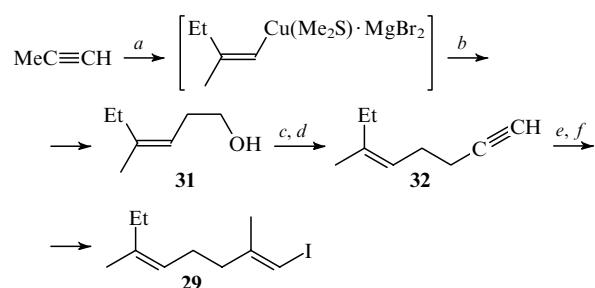
Обычно синтез фараналя ((3*S*,4*R*)-**21**) включает сочетание двух блоков-сигнитонов: один из них содержит либо только (*Z*)-, либо одновременно (*Z*)- и (*E*)-тризамещенные олефиновые фрагменты, а второй — хиральную часть молекулы. Ниже мы последовательно рассмотрим построение блоков обоих типов и их спшивку в целевую молекулу фараналя ((3*S*,4*R*)-**21**).

Мори и Уeda<sup>22,23</sup> в качестве (*Z*)-тризамещенного олефинового сигнита использовали аллильный спирт **26**. Схема синтеза включает изомеризацию 3-метилпент-4-ен-1-ин-3-ола (**27**) под действием ацетиленода лития и восстановление связи C≡C в спирте (*Z*)-**28**, выделенном из полученной смеси с (*E*)-**28** (соотношение 85:15).



a) HCC≡CLi; b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O; c) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH.

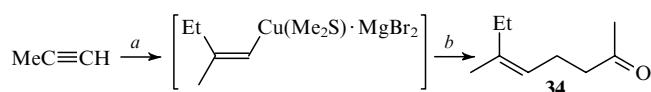
Высокостереоселективный синтез олефинового блок-сигнита **29** осуществили Бейкер с соавт.<sup>24</sup> на основе открытой Кори с соавт.<sup>25</sup> реакции *cis*-присоединения медьюорганических соединений к концевым ацетиленам. С помощью реагента **30** они получили из пропина (*Z*)-гомоаллильный спирт **31**, который через тозилат превратили в енина **32**. Последовательная обработка соединения **32** купратным комплексом **33**<sup>26</sup> и иодом дает целевой иодид **29** с общим выходом 33.7% и стереоселективностью > 96%.



a) EtCu(Me<sub>2</sub>S)·MgBr<sub>2</sub> (**30**); b) PrC≡CLi,  $\text{O}^{\text{+}}$ ; c) TsCl, Py; d) HCC≡CLi; e) MeCu(Me<sub>2</sub>S)·MgBr<sub>2</sub> (**33**); f) I<sub>2</sub>.

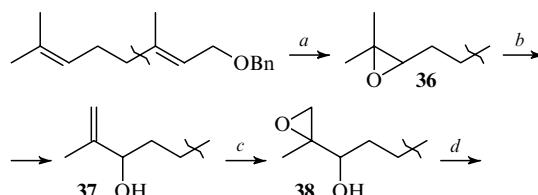
Аналогичная схема была применена в синтезе фараналя, выполненным Мори с соавт.,<sup>27</sup> которому удалось существенно повысить выход на стадии превращения енина **32** в иодид **29** за счет использования реакции карбоалюминирования в модификации Випфа.<sup>28</sup>

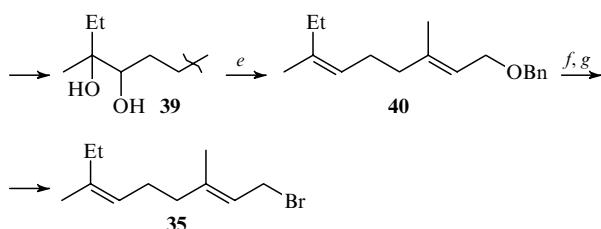
Купратный вариант построения (*Z*)-олефинового фрагмента фараналя использован<sup>29</sup> при получении блок-сигнита **34**.



a) **30**; b) BuC≡CLi, H<sub>2</sub>C=CHCOMe.

При получении бромида **35** — ключевого полупродукта в синтезе фараналя — применен<sup>30,31</sup> иной путь построения (*Z*)-тризамещенного олефинового фрагмента. Легко получаемый из бензилового эфира гераниола эпоксид **36** превращают в аллильный спирт **37** с высоким выходом. Эпоксидирование последнего по Шарпlesсу, раскрытие эпоксигруппы в образовавшемся эпоксиде **38** с помощью диметиллитий-купрат и, наконец, элиминирование гидроксигруппы из диола **39** по методу Танака с соавт.<sup>32</sup> приводят к бензиловому эфиру **40**. Его превращают стандартными методами в бромид **35** с общим выходом 24% в расчете на гераниол.

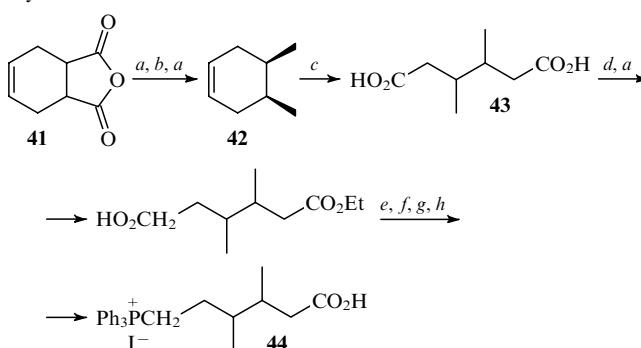




a) *m*-Хлорпербензойная кислота (MCPBA); b)  $(\text{Pr}^{\text{O}})^3\text{Al}$ ,  $\text{PhMe}$ ; c)  $\text{Bu}^{\text{i}}\text{O}_2\text{H}$ ,  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ; d)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ; e)  $\text{HC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; f)  $\text{Li}/\text{NH}_3$ ; g)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{Py}$ .

Превращение описанных выше олефиновых блоков-сингтонов **26**, **29**, **34**, **35** в фараналь ((*3S,4R*)-**21**) предполагает их спшивку с блоками, в которых присутствует фрагмент 3,4-диметилбутаналя. В качестве исходного продукта для получения этих блоков во многих случаях использован аддукт бутадиена с малеиновым ангидридом **41**, гладко превращающийся в *cis*-диметилциклогексен (**42**). Расщепление цикла в соединении **42** и трансформация дикислоты **43** в целевые синтоны может быть осуществлено двумя путями. Путь I<sup>29</sup> включает окисление диметилциклогексена **42** перманганатом калия в условиях межфазного катализа и последующую трансформацию карбоксильных групп в дикарбоновой кислоте **43**, приводящую к фосфониевой соли **44**.

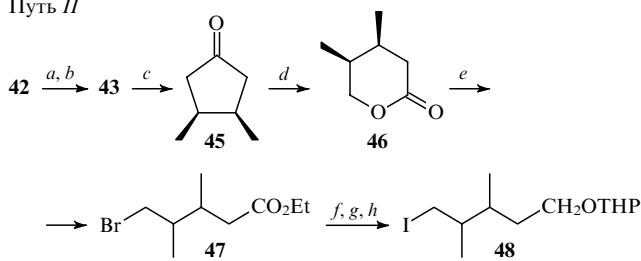
Путь *J*



*a*) LiAlH<sub>4</sub>; *b*) MeSO<sub>2</sub>Cl, Py; *c*) KMnO<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O – PhH;  
*d*) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; *e*) TsCl, Py; *f*) LiI, MeCN; *g*) NaOH;  
*h*) Ph<sub>3</sub>P, PhH.

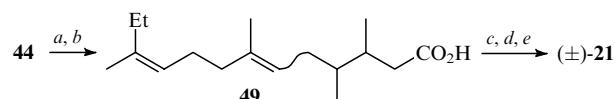
Путь II<sup>24</sup> включает озонирование диметилциклогексана-42 с образованием кислоты 43. Ее пиролиз дает кетон 45, окисление которого по Байеру–Виллигеру приводит к лактону 46 (общий выход 42.8% в расчете на аддукт 41). При обработке лактона 46 безводным HBr в EtOH образуется бромэфир 47, превращенный стандартными методами в иодид 48 — блок-синтон для построения ( $\pm$ )-фараналя.<sup>†</sup>

Путь II



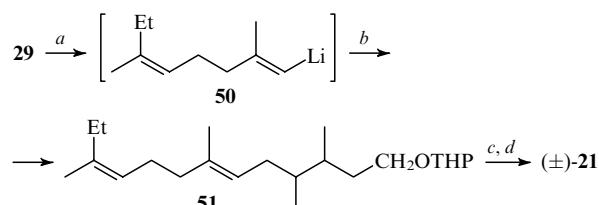
THP — тетрагидропиран; *a*) O<sub>3</sub>; *b*) CrO<sub>3</sub>; *c*) Ba(OH)<sub>2</sub>, Δ;  
*d*) MCPBA; *e*) HBr, EtOH; *f*) LiAlH<sub>4</sub>; *g*) дигидропиран (DHP), TsOH;  
*h*) LiI, MeCN.

Синтез целевого рацемического фараналя (( $\pm$ )-21) осуществлен<sup>29</sup> конденсацией илида, генерированного из фосфониевой соли 44 с кетоном 34. Полученную смесь (54 : 46) изомерных кислот (6*E*)- и (6*Z*)-49 превращали через стадии соответствующих этиловых эфиров и спиртов в смесь рацемического фараналя (( $\pm$ )-21) с его 6(*Z*)-изомером, из которой изомер ( $\pm$ )-21 был выделен с помощью препаративной ГЖХ с общим выходом 9.1%.



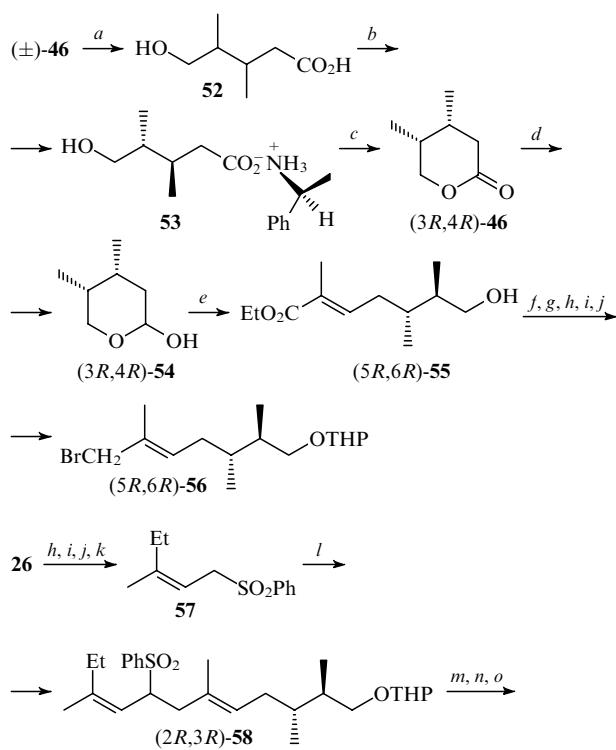
a) NaH, DMSO; b) **34**; c) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; d) LiAlH<sub>4</sub>; e) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Бейкер с соавт.<sup>24</sup> для той же цели использовал конденсацию литиевого производного **50**, полученного из иодида **29**, с иодидом **48**, которая проходит с высокой стереоселективностью. Образующийся тетрагидропирановый эфир **51** стандартными методами превращен в ( $\pm$ )-фараналь (( $\pm$ )-**21**) с общим выходом 18% в расчете на иодид **48**.

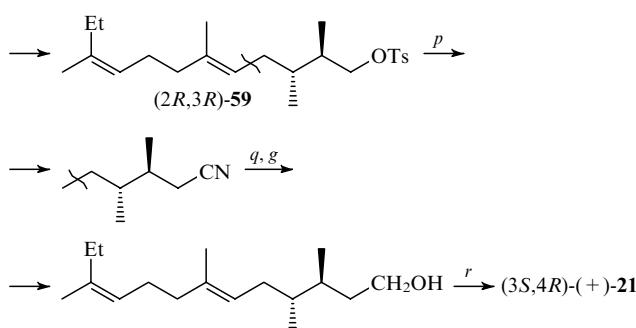


a) Bu<sup>t</sup>Li, Et<sub>2</sub>O, -90°C; b) **48**, Et<sub>2</sub>O-THF (1:3); c) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; d) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Синтез природного  $(3S,4R)$ -**(+)-21** впервые осуществили Мори и Уеда.<sup>22,23</sup> Ключевой стадией в этой схеме является асимметрическое расщепление полученной из лактона  $(\pm)$ -**46** оксикислоты  $(\pm)$ -**52** при обработке ее  $(S)$ - $(-)$  $\alpha$ -фенилэтиламином. Выделенная соль **53** дает при подкислении лактон  $(+)$ -**46**,  $(3R,4R)$ -конфигурация которого была подтверждена сведением к  $(R)$ -цитронелловой кислоте.

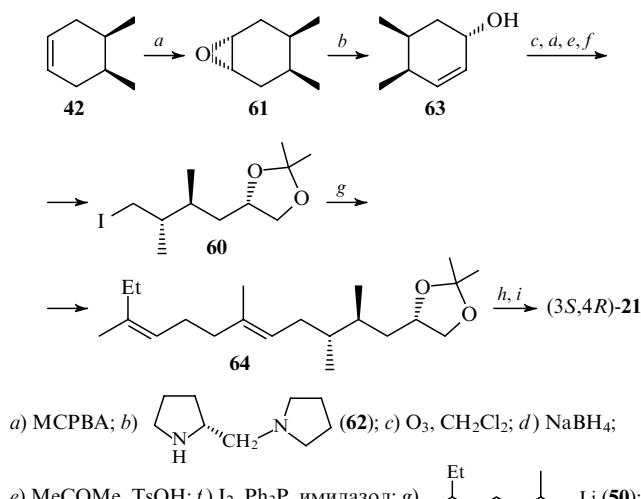


<sup>†</sup> Эффективный синтез метоксиметилоксиодида, аналогичного соединению **48**, был недавно описан Г.А.Толстиковым с соавт.<sup>33</sup>



a) NaOH; b) (S)-(-)- $\alpha$ -фенилэтапмин; c) HCl; d) Bu<sub>2</sub><sup>1</sup>AlH;  
e) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH(Me)CO<sub>2</sub>Et, NaOEt; f) DHP, TsOH; g) LiAlH<sub>4</sub>;  
h) BuLi; i) TsCl; j) LiBr, Et<sub>2</sub>O–HMPA (гексаметилфосфорамид);  
k) PhSO<sub>2</sub>Na, DMF; l) BuLi, THF–HMPA, (5*R*,6*R*)-**56**;  
m) Li/NH<sub>3</sub>; n) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; o) TsCl, Py; p) NaCN, DMSO;  
q) NaOH, EtOH; r) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Восстановление (*3R,4R*)-**46** в хиральный лактоль **54** и его взаимодействие по Хорнеру – Эммонсу с триэтил-2-метил-2-фосфонацетатом приводят к гидроксиэфиру (*5R,6R*)-**55**, который превращен в бромид (*5R,6R*)-**56** с помощью последовательности стандартных реакций. Хиральный бромид (*5R,6R*)-**56** введен в конденсацию с сульфоном **57**, полученным из спирта **26**. Десульфирование образовавшегося сульфона **58** и последующая замена защитной группы приводит к тозилату (*2R,3R*)-**59** — исходному продукту для завершающих стадий синтеза фараналя ((*3S,4R*)-(+) -**21**), тождественного природному образцу.

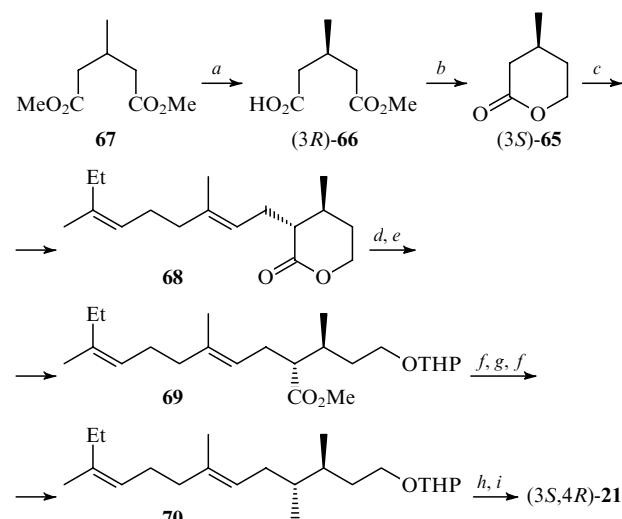


Позднее Мори с соавт.<sup>27</sup> предложил более короткий синтез фараналя (*(3S,4R)-21*). Ключевой хиральный синтон для него — иодид **60** — был получен в пять стадий, исходя из диметилциклогексена **42**: асимметрическое расщепление *мезо*-эпоксида **61** с помощью литиевого производного (*S*)-1-(пирролидин-2-илметил)пирролидина (**62**) приводит к аллильному спирту **63**, очищенному перекристаллизацией соответствующего 3,5-динитробензоата до *ee* ~100%; озонирование соединения **63**, защита в полученном триоле гидроксильных групп при C(1), C(2) и последующая модификация гидроксильной группы при C(6) дают иодид **60**. Его конденсация с 2-метил-6-этилгепта-1,5-диениллитием (**50**) приводит к энантиомерно чистому ацеталию **64**, который после гидролиза и периодатного расщепления полученного диола дает (*(3S,4R)-21* с общим выходом 12.5% в расчете на пропин, из которого получено литиевое производное **50**.

Для построения хирального фрагмента фараоналия использован<sup>30, 31</sup> также лактон (*3S*)-65, образующийся из

(3*R*)-монометилового эфира 3-метилглутаровой кислоты (*(3R)*-**66**). При ферментативном гидролизе диметилового эфира **67** в присутствии эстеразы из печени свиньи (PLE) эфир **66** получается с оптической чистотой 85%. Его очищают до *ее* 100% перекристаллизацией 1-цинхонидиновой соли.

Алкилирование енолята, генерированного из лактона **65**, бромидом **35** приводит к лактону (*2R,3S*)-**68**, содержащему ~6% (*S,S,S*)-изомера. Трансэтерификация лактона **68** и последующая защита гидроксильной группы в полученном гидроксизифире дают эфир **69**, метоксикарбонильная группа которого превращена в метильную в три стандартные стадии. Полученный при этом тетрагидропираноловый эфир **70** превращен в (*S,S,4R*)-**21** с общим выходом ~2% в расчете на гераниол — исходное вещество для получения бромида **35**.



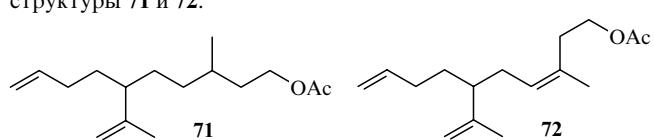
*a*) PLE; *b*) Na/NH<sub>3</sub>, EtOH; *c*) Et<sub>2</sub>NLi, **35**; *d*) MeOH, Et<sub>3</sub>N; *e*) DHP, Py·TsOH; *f*) LiAlH<sub>4</sub>; *g*) MeSO<sub>2</sub>Cl, Py; *h*) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; *i*) PDC (пиридинийдихромат), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### **IV. Синтезы половых аттрактантов насекомых**

## **1. Синтезы половых аттрактантов щитовок**

#### **а. Половой аттрактант красной калифорнийской щитовки**

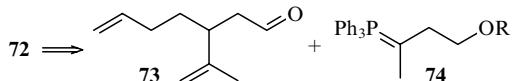
Роелофс с соавт.<sup>34,35</sup> выделил половой аттрактант самок красной калифорнийской щитовки *Aonidiella auranti* — главного вредителя цитрусовых в большинстве тропических и субтропических регионов. Авторы установили, что феромон состоит из двух компонентов и на основании данных физико-химических исследований предложили для них структуры 71 и 72.



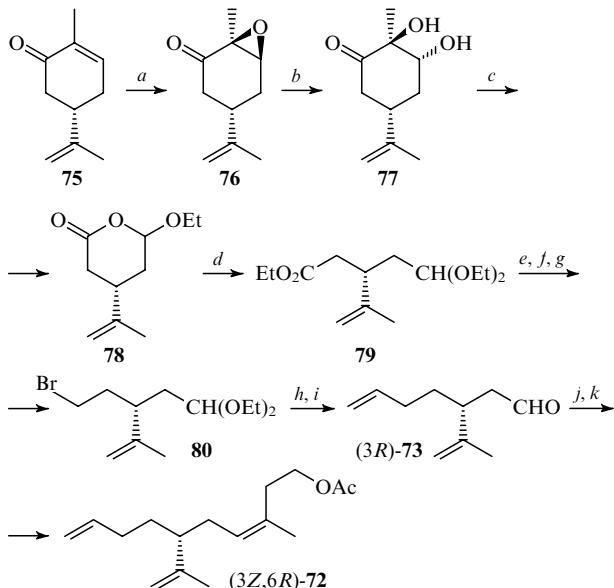
Из-за недостатка выделенного природного материала абсолютные конфигурации этих веществ были установлены только в результате сравнения физико-химических характеристик компонентов аттрактанта с характеристиками всех возможных их изомеров, синтезированных, исходя из (*S*)- и (*R*)-карвона. При этом было найдено, что аттрактантной активностью обладают только (*3S,6R*)-ацетат **71** и (*3Z,6R*)-ацетат **72**.

Петросинтетический анализ молекулы соединения 72 показывает, что простейший путь ее построения состоит в

реакции Виттига между блоками-сигнтонами **73** и **74**. Этот путь был реализован в первом синтезе соединения **72**.<sup>36</sup>



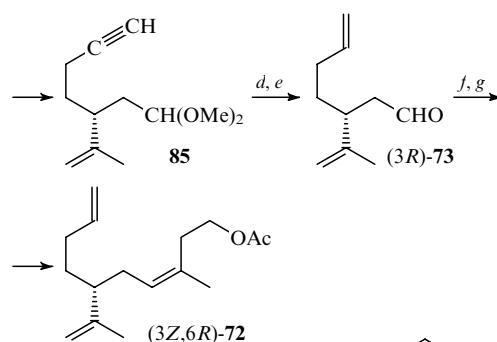
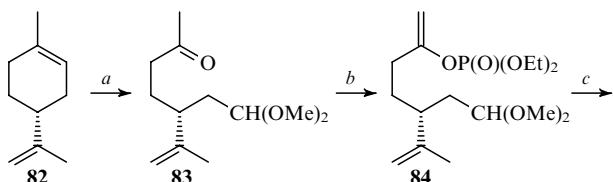
Альдегид (*3R*)-**73** был получен окислительным расщеплением (*S*)-карбона (**75**) через эпоксид **76** до диола **77**. Полученный из него этоксиалкен **78** превращен в соединение **79** и далее в три стандартные стадии в бромид **80**, обработка которого виниллитием и последующий гидролиз приводят к альдегиду **73**.



a)  $H_2O_2$ ,  $NaOH$ ; b)  $HClO_4$ ,  $H_2O$ ,  $THF$ ; c)  $Pb(OAc)_4$ ,  $EtOH$ ; d)  $HC(OEt)_3$ ,  $TsOH$ ,  $EtOH$ ; e)  $LiAlH_4$ ; f)  $TsCl$ ,  $Py$ ; g)  $NaBr$ ,  $HMPA$ ; h)  $CH_2=CHLi$ ; i)  $H_3O^+$ ; j)  $Ph_3P^+CH(Me)(CH_2)_2OH Br^-$  (**81**), 2 экв.  $BuLi$ ; k)  $Ac_2O$ ,  $Py$ .

Реакция альдегида **73** с илидом, генерируемым из фосфоневой соли **81**, приводит к смеси (52 : 48) изомерных спиртов. При разделении полученной из них смеси (*3Z*- и (*3E*)-ацетатов **72** с помощью препаративной ГЖХ соединение (*3Z,6R*)-**72** выделено с общим выходом 2.53%.<sup>‡</sup>

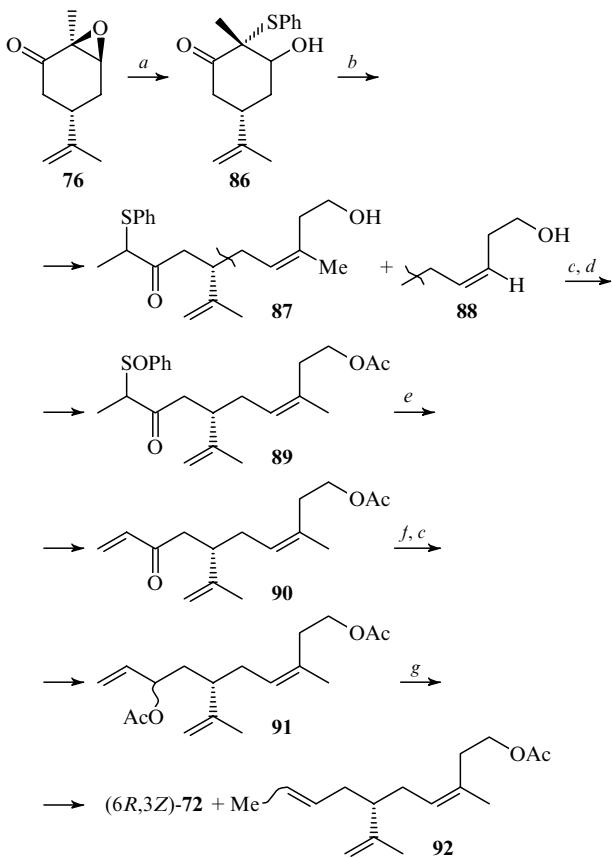
Близкий по стратегии, но более эффективный синтез ацетата (*3Z,6R*)-**72** выполнен,<sup>37</sup> исходя из (*R*)-лимонена **82**. Озонолиз лимонена **82** приводит к кетоацеталию **83**, превращенному по методу Негиши<sup>38</sup> через фосфонатоацеталь **84** в ениновый ацеталь **85**. Образующийся при его гидролизе альдегид гидрируют в диеновый альдегид (*3R*)-**73**. Конденсация последнего с илидом, генерируемым действием ( $Me_3Si$ )<sub>2</sub>NLi на фосфоневую соль **81** дает смесь (2 : 1) изомерных спиртов, которые разделяют хроматографически. Ацетилирование выделенного (*3Z*)-изомера приводит к (*3Z,6R*)-**72** с общим выходом 37%.



a)  $O_3$ ,  $MeOH$ ,  $-70^\circ C$ ; b)  $LDA$ ,  $CIP(O)(OEt)_2$ ; c) ; d)  $H_3O^+$ ;

e)  $H_2$ , катализатор Линдлара; f) **81**,  $(Me_3Si)_2NLi$ ; g)  $Ac_2O$ ,  $Py$ .

Существенным недостатком рассмотренных синтезов ацетата **72** является их нестереоселективность на ключевой стадии построения (*Z*)-тризамещенной связи  $C=C$  с помощью реакции Виттига. Кейне и Крюс<sup>39</sup> преодолели этот недостаток, использовав другую схему синтеза. Оказалось, что  $\beta$ -гидрокси- $\alpha$ -фенилтиокетон **86**, полученный из оксирана **76**,<sup>40</sup> при обработке илидом, генерируемым из соли **81** действием  $BuLi$  в смеси ТГФ и ГМФА, претерпевает ретро-альдольную реакцию и последующее олефинирование по Виттигу с образованием спирта (*3Z*)-**87**, не содержащего примеси (*3E*)-изомера, но загрязненного дезметильным аналогом **88** (~15%). Эту смесь переводят в смесь соответствующих ацетоксисульфоксидов, из которой сульфоксид **89** выделяют хроматографически. Термическое десульфинилирование сульфоксида **89** дает оксотриен **90**, который превращают в смесь бисацетатов **91**. В результате гидрогенолиза ацетатов **91** образуется смесь (89 : 11) феромона (*3Z,6R*)-**72** с

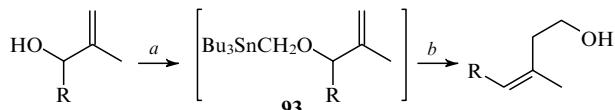


a)  $PhSH$ ,  $Et_3N$ ,  $MeCN$ ; b) **81**, 2 экв.  $BuLi$ ,  $THF$ ,  $HMPA$ ; c)  $Ac_2O$ ,  $Py$ ; d)  $MCPBA$ ; e)  $135^\circ C$ ,  $0.15$  мм рт. ст.; f)  $LiAlH_4$ ; g)  $HCO_2NH_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , диоксан.

<sup>‡</sup> Параллельно выделен (*3E,6R*)-**72**, а изомеры (*3Z,6S*)- и (*3E,6S*)-**72** получены аналогичным образом, исходя из (*R*)-карбона.

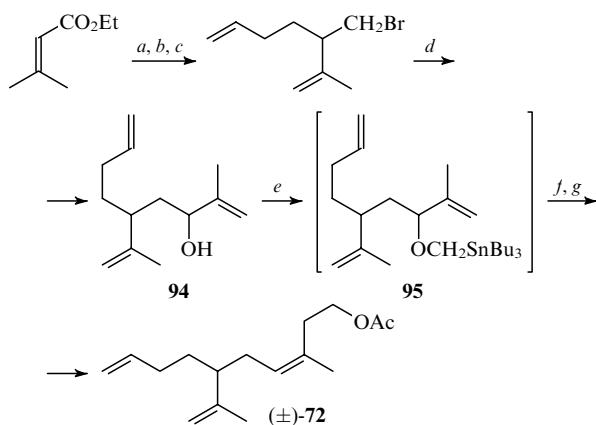
его региоизомером **92**, разделение которой весьма трудоемко. Таким образом, несмотря на стереоселективность стадии построения (*Z*)-тризамещенной связи C=C, эта схема не имеет преимуществ перед схемой, представленной в работе<sup>37</sup> ни по числу стадий, ни по выходу целевого соединения **72**.

Более эффективный вариант стереоселективного построения (*Z*)-тризамещенного олеинового фрагмента соединения **72** предложен Стиллом и Митрой.<sup>41</sup> Авторы обнаружили, что при действии BuLi на аллильные триалкилстанилметиловые эфиры типа **93** происходит [2,3]-сигматропная перегруппировка, которая приводит к (*Z*)-тризамещенным гомоаллильным спиртам.



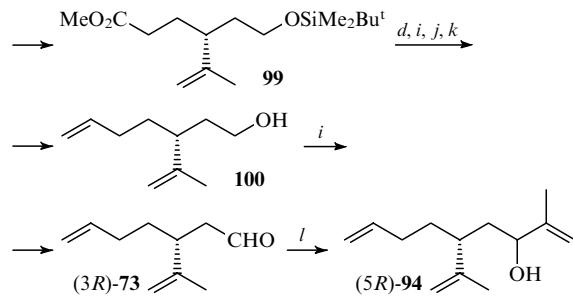
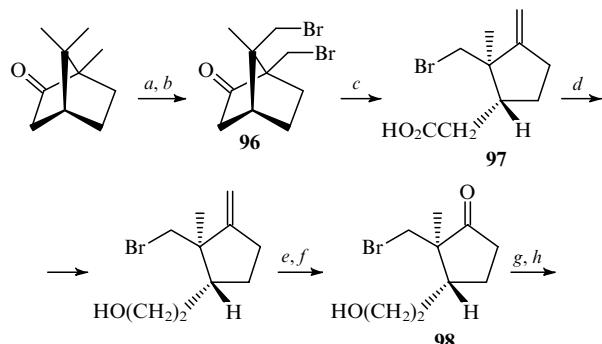
R = Alk; *a*) KH, Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>I; *b*) BuLi.

Эта находка была использована в синтезе рацемического ацетата **72**. Ключевой интермедиат — спирт **94** — был получен в четыре стадии, исходя из этилового эфира диметилакриловой кислоты. Трансформация скелета спирта **94** через оловоорганическое соединение **95** и последующее ацетилирование приводят к ( $\pm$ )-**72** с общим выходом 32% и стереоселективностью > 95%.



*a)* LDA, CH<sub>2</sub>=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br; *b*) LiAlH<sub>4</sub>; *c)* N-бромусукцинимид (NBS), PPh<sub>3</sub>; *d*) Mg, H<sub>2</sub>C=C(Me)CHO; *e*) KH, Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>I; *f*) BuLi; *g*) Ac<sub>2</sub>O, Py.

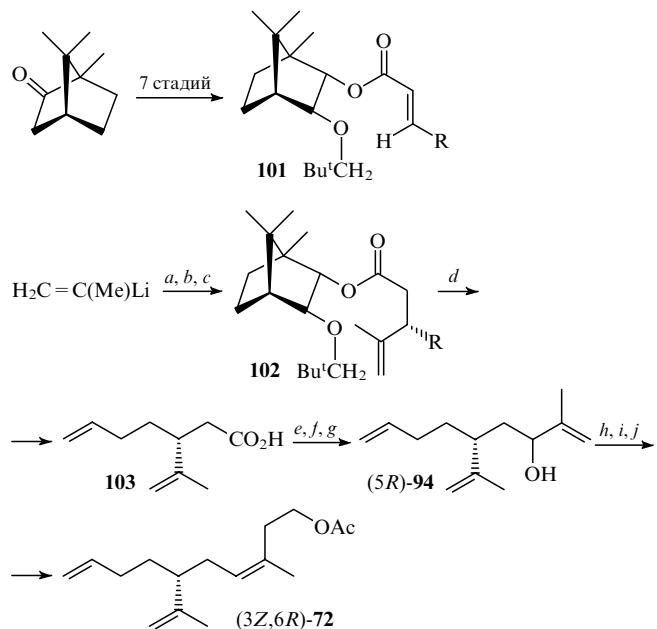
Ацетат (*3Z,6R*)-**72** также синтезирован<sup>42,43</sup> с использованием перегруппировки Стилла. Необходимый для этого спирт (*5R*)-**94** был получен<sup>42</sup> из (+)-камфоры; при этом был применен найденный авторами ранее<sup>44–46</sup> эффективный и энантиоспецифичный способ расщепления 9,10-дигромокамфоры **96** в бромкислоту **97**.



*a)* Br<sub>2</sub>, ClSO<sub>3</sub>H; *b)* Zn, AcOH; *c)* KOH, DMSO, H<sub>2</sub>O; *d)* LiAlH<sub>4</sub>; *e)* O<sub>3</sub>, MeOH; *f)* Me<sub>2</sub>S; *g)* Bu<sup>t</sup>Me<sub>2</sub>SiCl, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; *h)* NaOMe, MeOH; *i)* PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *j)* H<sub>2</sub>C=PPh<sub>3</sub>; *k)* Bu<sub>4</sub>NF; *l)* H<sub>2</sub>C=C(Me)MgBr.

Синтезированный стандартными методами из соединения **97** замещенный циклопентанон **98** является, как и соединение **96**,  $\beta$ -бромкетоном и гладко расщепляется после защиты гидроксильной группы в ациклический эфир **99**. Последний трансформирован стандартными методами в дисеновый спирт **100** и далее в альдегид (*3R*)-**73**, из которого при взаимодействии с изопропенилмагнийбромидом получен спирт (*5R*)-**94** с общим выходом 8%. Поскольку превращение спирта ( $\pm$ )-**94** в ацетат ( $\pm$ )-**72** было уже выполнено Стиллом и Митрой,<sup>41</sup> описанный путь получения (*5R*)-**94** формально можно считать первым полным стереоселективным синтезом (*3Z,6R*)-**72**.

В работе<sup>43</sup> для синтеза ацетата (*3Z,6R*)-**72** также использована (+)-камфора, но не как блок-сингтон, а как хиральная матрица. Этот подход базируется на найденной ранее авторами<sup>47</sup> способности алкенилкупратов, стабилизированных Bu<sub>3</sub>P, присоединяться с высокой энантиоселективностью к енолятам, генерированным из производных камфоры типа **101**. При этом наведенная хиральность полностью сохраняется при удалении матрицы.



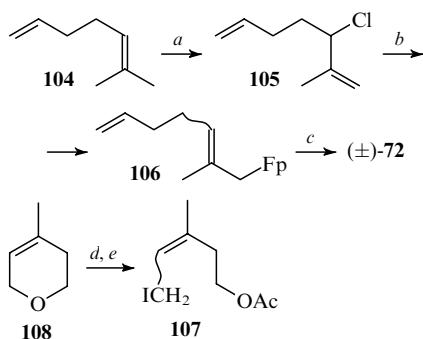
R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; *a)* Bu<sub>3</sub>P, CuI, -70°C; *b)* BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; *c)* **101**; *d)* NaOH, EtOH, H<sub>2</sub>O; *e)* LiAlH<sub>4</sub>; *f)* (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; *g)* H<sub>2</sub>C=C(Me)Li; *h)* KH, Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>I; *i)* BuLi; *j)* Ac<sub>2</sub>O, Py.

Так, енолят, генерируемый из эфира **101** (получен в семь стадий из (+)-камфоры), присоединяет комплекс ди(изопренил)купрута с Bu<sub>3</sub>P и дает эфир **102** с энантиоселективностью ~95%. При его омылении образуется хираль-

ная кислота **103**, которую стандартными операциями превращают в спирт *(5R)*-**94**, трансформированный в *(3Z,6R)*-**72** с помощью перегруппировки Стилла с общим выходом 20%.

Интерес к синтезу триена **72** сохранился и в настоящее время. Этот феромон стал пробным камнем для проверки каждого нового метода, предложенного для построения *(Z)*-тризамещенной связи C=C.

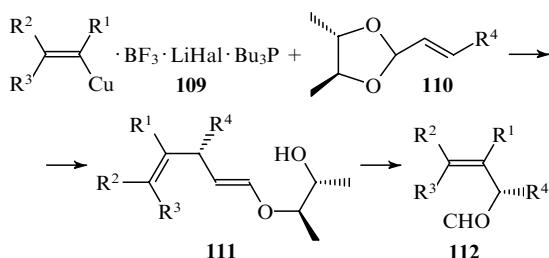
Так, соединение **72** выбрано<sup>48</sup> в качестве одного из объектов для сравнения реакционной способности аллильных железоорганических нуклеофилов с реакционной способностью аллилсиланов и аллилсттананов. Синтез *(±)*-**72** включает превращение коммерчески доступного диена **104** через аллилхлорид **105** в смесь (~1:1) железоорганических соединений (*2Z*)- и (*2E*)-**106**. Второй необходимый для построения триена **72** блок-синтетон — иодид **107** (смесь изомеров ~1:1) — получен стандартными методами из 3-метилдигидропирана **108**.



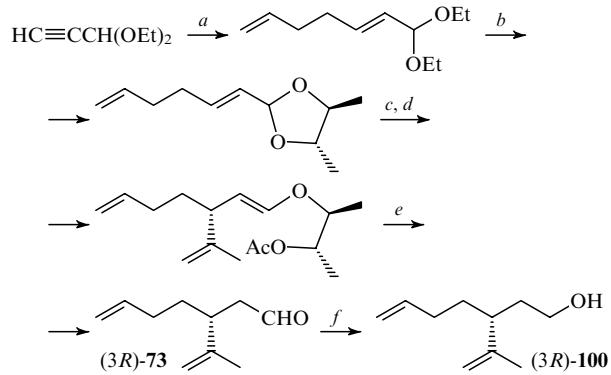
Fp = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Fe(CO)<sub>2</sub>; a) Ca(OCl)<sub>2</sub>; b) NaFp; c) **107**, MeNO<sub>2</sub>; d) AcCl, K[PtCl<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)]; e) NaI, Me<sub>2</sub>CO.

Несмотря на геометрическую неоднородность иодида **107**, его конденсация при ~20°C с железоорганическими производными **106** приводит к *(±)*-**72** (выход 42%), содержащему <1% примеси *(3E)*-изомера. Авторы объясняют селективность реакции высокой реакционной способностью *(3Z)*-иодида **107** за счет анхимерного содействия ацетоксигруппы при его ионизации. Эта схема привлекательна из-за малого числа стадий и отсутствия необходимости введения и удаления защитных групп.

Для синтеза альдегида *(3R)*-**73** и спирта *(3R)*-**100** — ключевых полупродуктов в синтезе *(3Z,6R)*-**72** — использована<sup>49</sup> обнаруженная авторами реакция 1,4-присоединения комплексных медьюорганических соединений типа **109** к ацеталиям **110**, образованным из  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов и *(R,R)*-бутан-2,3-диола. Полученные в результате высокорегио- и -диастереоселективной реакции эфиры диенолов **111** количественно гидролизуются в альдегиды **112**.



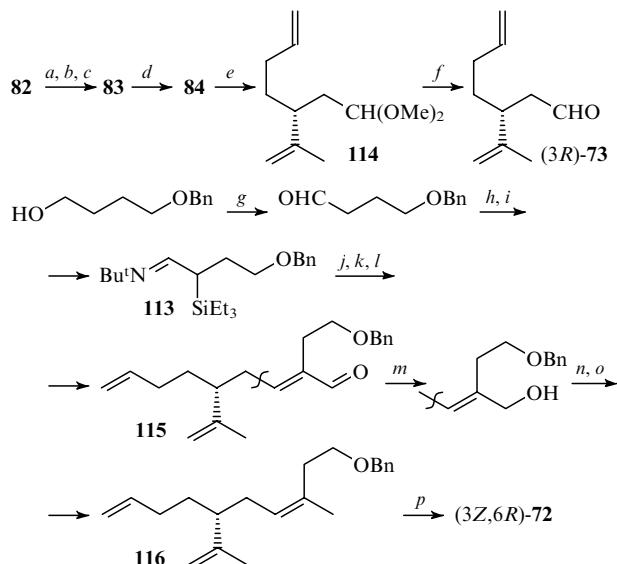
Эта схема была опробована при синтезе альдегида *(3R)*-**73**, исходя из диэтилацетала пропаргилового альдегида (выход составил 50%, ее 85%). Альдегид *(3R)*-**73** восстановлен в спирт *(3R)*-**100** (выход количественный).



a) [H<sub>2</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>CuLi; b) (2*R*,3*R*)-HOCH(Me)CH(Me)OH, TsOH; c) H<sub>2</sub>C=C(Me)Cu·LiBr·BF<sub>3</sub>·PBu<sub>3</sub>; d) Ac<sub>2</sub>O, Py; e) HCO<sub>2</sub>H; f) NaBH<sub>4</sub>.

Альдегид *(3Z,6R)*-**72** был также синтезирован<sup>50</sup> с использованием разработанного нами<sup>51–53</sup> высокостереоселективного метода построения *(Z)*-тризамещенных олефинов, базирующегося на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров  $\alpha,\beta$ -дизамещенных акролеинов и их стереоспецифическом превращении в *(Z)*-тризамещенные олефины.

В соответствии с этой методологией в работе<sup>50</sup> в качестве блоков-сингтонов для построения *(3Z,6R)*-**72** были выбраны альдегид *(3R)*-**73** и  $\alpha$ -(триэтилсilyl)имин **113**. Альдегид *(3R)*-**73** был получен из лимонена по схеме, использованной в работе<sup>37</sup>, однако авторы<sup>50</sup> нашли прямой способ превращения фосфонатаацетала **84** в диеновый ацеталь **114**, что позволило сократить схему на две стадии. Альдегид *(3R)*-**73** образуется при гидролизе ацетала **114** с количественным выходом. Второй блок-сингтон — силированный имин **113** — был получен в три стандартные стадии, исходя из монобензилового эфира бутан-1,4-диола.

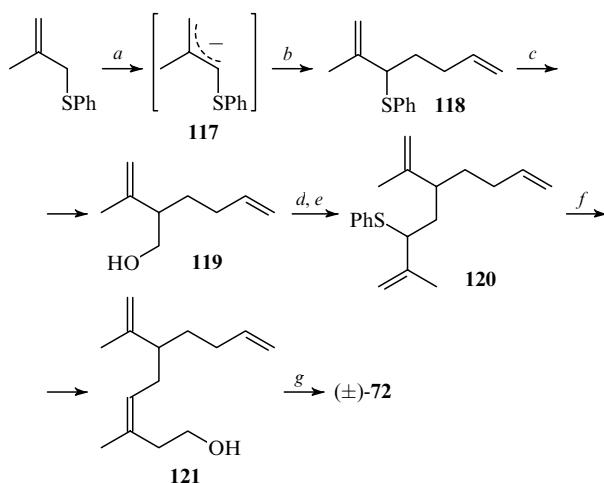


a) O<sub>3</sub>, MeOH; b) (H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>CS; c) HC(OMe)<sub>3</sub>, CeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O; d) LDA, ClP(O)(OEt)<sub>2</sub>, THF; e) Li/NH<sub>3</sub>, THF; f) HClO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O; g) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; h) Bu<sup>t</sup>NH<sub>2</sub>, молекулярное сито 4 Å; i) LDA, Et<sub>3</sub>SiCl; j) Bu<sup>t</sup>Li, *(3R)*-**73**; k) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; l) C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; m) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; n) C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N·SO<sub>3</sub>, THF; o) LiAlH<sub>4</sub>, THF; p) Ac<sub>2</sub>O, HClO<sub>4</sub>.

Конденсация депротонированного действием Bu<sup>t</sup>Li имина **113** с альдегидом *(3R)*-**73** приводит к акролеину **115**, содержание *(Z)*-изомера в котором не превышает 1% после

выдергивания первоначально образовавшейся смеси в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , содержащем хлорид пиридина, в течение четырех часов. Карбонильная группа в соединении 115 восстановлена до метильной в три стандартные стадии. Замена бензильной защитной группы в полученном эфире 116 на ацетатную дает (*3Z,6R*)-72 с общим выходом 30%.

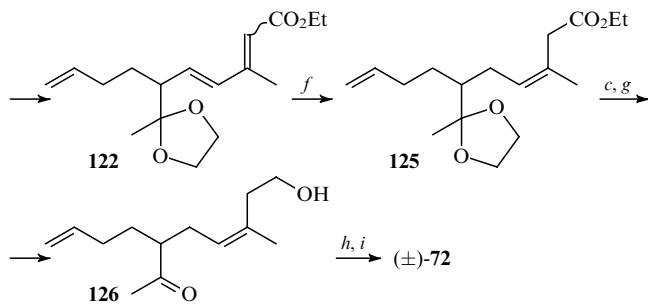
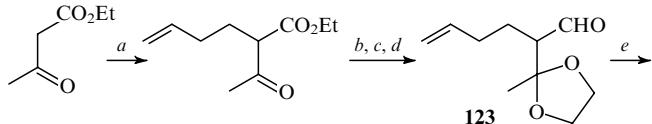
На примере построения феромона ( $\pm$ )-72<sup>54</sup> продемонстрирована синтетическая ценность предложенного авторами работ<sup>55–57</sup> метода генерирования аллиллитиевых соединений путем восстановительного литирования доступных фениаллилсульфидов ароматическими анион-радикалами. Особый интерес представляет использованное в этом синтезе региоконтролируемое присоединение несимметричных аллиллитиевых производных к карбонильным соединениям, разработанное авторами ранее: обработка аллиллитиевого интермедиата  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$  позволяет провести последующую реакцию с альдегидом по более замещенному положению аллильной системы, а обработка  $\text{CeCl}_3$ , напротив, — по ее менее замещенному положению.



a)  $\text{Bu}^4\text{Li}$ ; b)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ; c) 4,4'-ди(*трет*-бутил)бифенилид лития (LDBB),  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ; d)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ; e) 117-; f) LDBB,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ; g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py.

Так, алкилирование бутенилбромидом аниона 117, генерируемого с помощью  $\text{Bu}^4\text{Li}$  из изобутенилфенилсульфида, проходит исключительно по  $\alpha$ -положению с образованием сульфида 118. Восстановительное литирование последнего 4,4'-ди(*трет*-бутил)бифенилидом лития, последующая обработка первоначального продукта реакции *in situ*  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$  и взаимодействие образовавшегося титанорганического соединения с формальдегидом приводят к спирту 119, который превращают в аллилсульфид 120. Его подвергают восстановительному литированию. Последовательная обработка образовавшегося аллиллитиевого интермедиата  $\text{CeCl}_3$  и формальдегидом дают спирт (*3Z*)-121, из которого получают ацетат ( $\pm$ )-72 с общим выходом 22.4%.

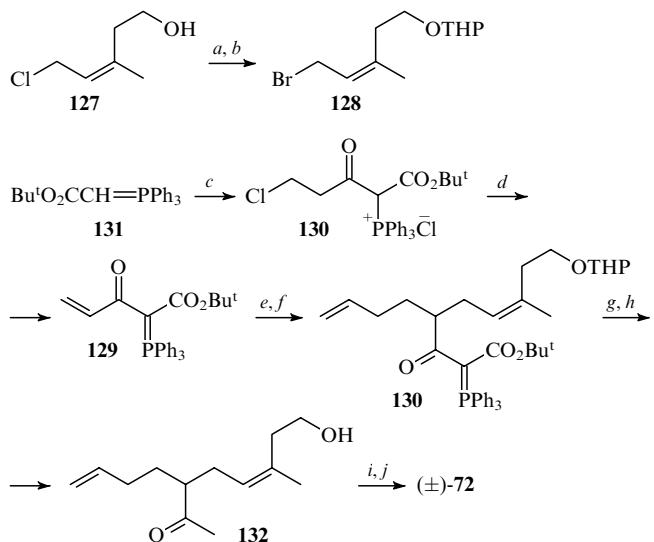
В 1995 г. Серебряков с соавт.<sup>58</sup> осуществил синтез ( $\pm$ )-72, применив для создания (*Z*)-тризамещенной связи  $\text{C}=\text{C}$  высокоселективный метод 1,4-*cis*-гидрирования сопряженных диенов в присутствии карбонильных комплексов хрома,<sup>59</sup> уже опробованный ранее<sup>60,61</sup> в синтезе природных соединений. Необходимый для этого синтеза триен 122 был получен в пять стадий из ацетоуксусного эфира.



a)  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ; b)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{TsOH}$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ; d)  $\text{PCC}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})=\text{CHCO}_2\text{Et}$  (124),  $\text{KOH}$ ,  $\text{PhH}$ , 18-краун-6 (18-C-6); f)  $\text{H}_2$ ,  $(\text{PhCO}_2\text{Me})\text{Cr}(\text{CO})_3$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $120^\circ\text{C}$ ; g)  $\text{H}_3\text{O}^+$ ; h)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ ; i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ .

Алкилирование ацетоуксусного эфира бутенилбромидом, превращение полученного кетоэфира (после защиты в нем карбонильной группы) в гидроксикеталь и окисление последнего дают альдегид 123. Его конденсация с триэтил-3-метил-4-фосфонокротонатом (124) в условиях межфазного катализа по разработанной ранее<sup>62</sup> методике приводит к смеси (2:1) триенов (*2E*)- и (*2Z*)-122. Гидрирование сопряженной диеновой системы в присутствии комплекса хрома дает (*2Z*)-эфир 125, практически не содержащий примеси (*2E*)-изомера. Эфир 125 стандартными операциями превращают в гидроксикетон 126, реакция которого с метилидентрифенилfosфораном и последующее ацетилирование полученного спирта завершают синтез ( $\pm$ )-72 (общий выход 4.3%).

Авторы работы<sup>63</sup> при синтезе соединения 72 не разрабатывали нового подхода к созданию (*Z*)-тризамещенной связи  $\text{C}=\text{C}$ , а воспользовались уже готовым (*Z*)-олефиновым фрагментом в хлоргидрине 127 ( $Z > 98\%$ ), описанном ранее,<sup>64</sup> который превращали<sup>63</sup> в бромид 128 в две стадии.



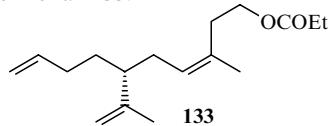
a)  $\text{DHP}$ ,  $\text{HCl}$ ; b)  $\text{NaBr}$ , *N*-метилпирролидон; c)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$ ; d)  $\text{MeONa}$ ; e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Li}$ ; f) 128; g)  $\text{AcOH}$ ,  $90^\circ\text{C}$ ; h)  $\text{NaOH}$ ; i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; j)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ .

В этой работе использован оригинальный способ сборки молекулы ( $\pm$ )-72. Ключевым соединением в схеме синтеза является фосфоран 129, генерируемый из фосфониевой соли 130, которую получали ацилированием бутоxикарбонилметилентрифенилфосфорана 131 хлорангидридом  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты. Последовательная обработка фосфорана 129 проп-2-ениллитием и бромидом 128 приводит к фосфорану 130, содержащему основные структурные элементы феромона ( $\pm$ )-72. Фосфоран 130 превращен по разра-

ботанной ранее методике<sup>65</sup> в гидроксикетон **132**, ацетилирование которого и взаимодействие полученного ацетата с метилидентрифенилfosфораном дают ( $\pm$ )-**72** с общим выходом 8.5%.

## 6. Полевой аттрактант белой слиновой щитовки

Вслед за феромоном красной калифорнийской щитовки **72** был выделен близкий по структуре полевой аттрактант самок белой слиновой щитовки *Pseudaulacaspis pentagona* — пропионат **133**.<sup>66</sup>



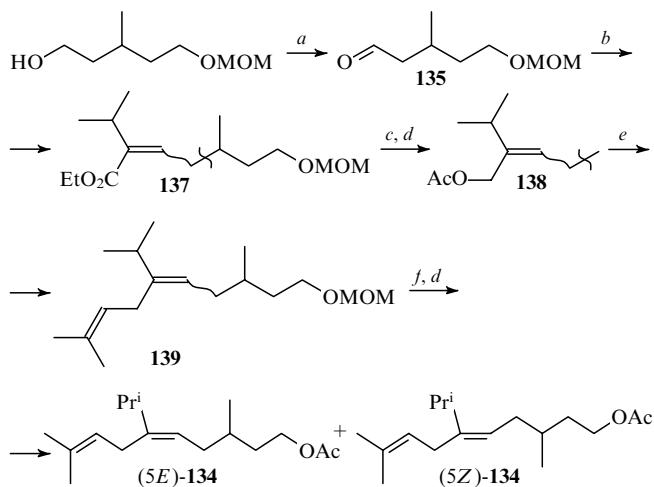
Строение соединения **133** было определено с помощью физико-химических методов, а абсолютная конфигурация центра C(6) установлена в результате биологических испытаний обоих энантиомеров, синтезированных исходя из (+)- и (-)-лимоненов по схеме, аналогичной схеме синтеза ацетата **72** (см. раздел IV.1.a). При этом активным аттрактантом оказался только (3Z,6R)-пропионат **133**.<sup>67</sup>

Высокостереоселективный синтез соединения **133** выполнен Серебряковым с соавт.<sup>58</sup> по схеме, аналогичной предложенной этими авторами для феромона **72**.

## в. Полевой аттрактант желтой щитовки

Выделение и определение строения полевого аттрактанта самок желтой щитовки *Aonidiella citrina* — вида, морфологически очень близкого к *A.auranti*, — было осуществлено в работе<sup>68</sup>. Хотя формально аттрактант желтой щитовки (3R,5E)-**134** является (5E)-изомером, мы включили его в данный обзор, поскольку ветви его основной углеводородной цепи, как и у феромонов красной калифорнийской и белой слиновой щитовок, находятся в *cis*-положении друг к другу. Вследствие этого для синтеза (3R,5E)-**134** использованы методы, аналогичные тем, что применялись для синтеза феромонов, содержащих (Z)-тризамещенную связь C=C. Физико-химические исследования<sup>68</sup> позволили установить (с точностью до абсолютной конфигурации центра C(3)) его

строение, описываемое формулой (5E)-**134** и подтвержденное двумя независимыми синтезами. Один из них<sup>69</sup> базируется на реакции Хорнера – Эммонса между альдегидом **135** и анионом, генерированным из фосфоната **136**.



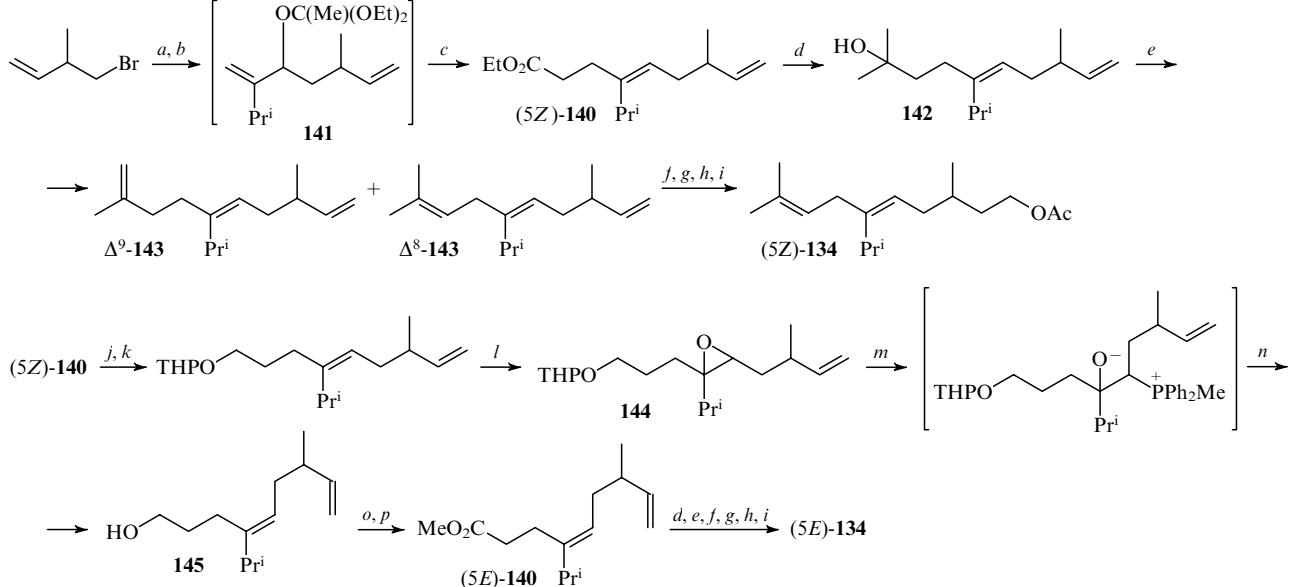
MOM — метоксиметил; a) PCC, AcONa, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH(Pr<sup>i</sup>)CO<sub>2</sub>Et (136), EtONa; c) Bu<sub>2</sub><sup>i</sup>AlH; d) Ac<sub>2</sub>O, Py; e) (Me<sub>2</sub>C=CH)<sub>2</sub>CuLi; f) Cl<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H.

Образовавшаяся смесь (4 : 1) эфиров (Z)- и (E)-**137** превращена через стадию спиртов в смесь ацетатов **138**. Их обработка динозубутениллитийкуарпратом приводит к смеси эфиров **139**, превращенной в две стандартные стадии в смесь ацетатов (5E)-**134** и (5Z)-**134** также в соотношении 1 : 4. Биологические испытания изомеров, разделенных с помощью препаративной ГЖХ, показали, что аттрактантной активностью обладает только соединение (5E)-**134**.

К этому же выводу пришли авторы работы<sup>70</sup>, осуществлявшие стереоселективный синтез изомерных ацетатов **134** из общего предшественника — эфира (5Z)-**140**. Он получен со стереоселективностью 92% с помощью осуществляющей *in situ* сигматропной [3,3]-перегруппировки Кляйзена – Джонсона ортоэфира **141** (схема 1).

Обработка эфира **140** MeMgI дает спирт **142**, дегидратированный в смесь региоизомерных триенов **143**. Гидробори-

Схема 1

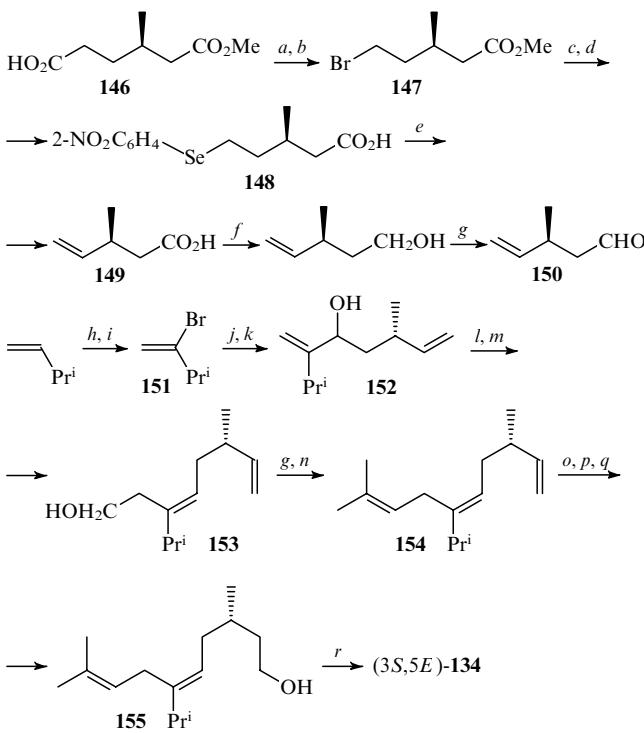


a) Mg, H<sub>2</sub>C=CH(Pr<sup>i</sup>)CHO; b) MeC(OEt)<sub>3</sub>; c) EtCO<sub>2</sub>H, 135°C; d) MeMgI; e) POCl<sub>3</sub>, Py; f) 9-бороцикло[3.3.1]нонан (9-BBN); g) NaOH; h) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; i) Ac<sub>2</sub>O, Py; j) LiAlH<sub>4</sub>; k) DHP, TsOH; l) MCPBA; m) Ph<sub>2</sub>PLi, MeI; n) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; o) PDC, DMF; p) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>.

рование этой смеси в стандартных условиях приводит к смеси соответствующих спиртов, из которой (*5Z*)-изомер был выделен с помощью хроматографии. Ацетилированием последнего получен ацетат (*5Z*)-134 с общим выходом ~1%.

Синтез эфира (*5E*)-140, необходимого для получения ацетата (*5E*)-134, выполнен через эпоксид 144 с использованием метода Ведейса.<sup>71</sup> Последовательная обработка эпоксида 144 дифенилфосфидом лития и метилиодидом приводит к соответствующему тетрагидропиранильному производному, которое трансформировано в спирт 145. Окисление в нем гидроксильной группы и метилирование полученной карбоновой кислоты дают эфир (*5E*)-140, который аналогичным путем превращен в (*5E*)-134 с общим выходом 0.5%.

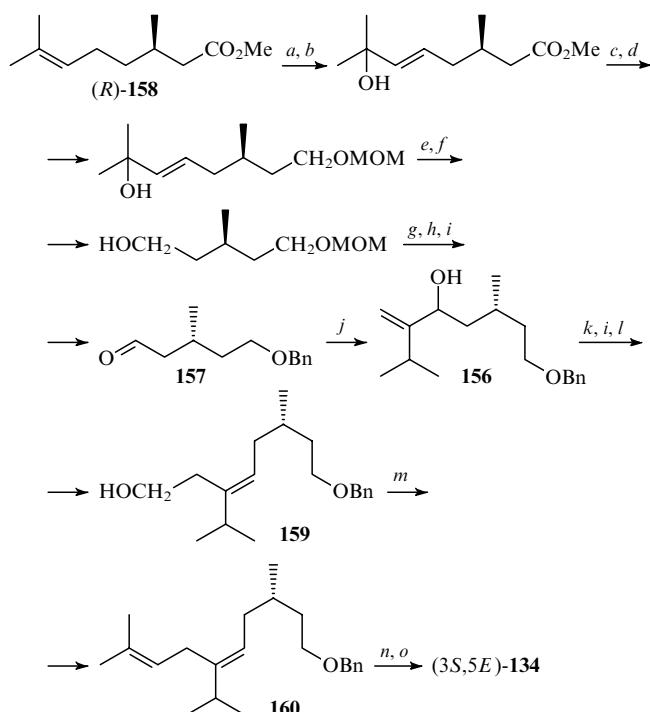
Абсолютная конфигурация центра C(3) в ацетате 134 была установлена Мори с соавт.,<sup>72</sup> осуществлявшим синтез (*3S,5E*)-134, который обнаружил высокую аттрактантную активность. Для этой цели в качестве исходного вещества использован хиральный моноэфир (*R*)-146, синтезированный из (*R*)-цитронелловой кислоты. Из него по реакции Хундикера получен бромид 147, трансформированный черезселенид 148 в кислоту 149. Последняя гладко превращается в альдегид 150. Его взаимодействие с изопропилиден-трифенилфосфораном приводит к триену 154. Гидроборирование – окисление терминальной двойной связи в триене 154 и ацетилирование полученного спирта 155 завершают синтез (*3S,5E*)-134 (общий выход 0.2%).



a)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ; b)  $\text{Br}_2$ ; c)  $2-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ; d)  $\text{NaOH}$ ,  $\Delta$ ; e)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; f)  $\text{LiAlH}_4$ ; g) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h)  $\text{Br}_2$ ; i)  $2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$ ,  $\text{NaH}$ ; j)  $\text{Mg}$ ; k) 150, THF; l)  $\text{KH}$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{I}$ ; m)  $\text{BuLi}$ ; n)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMe}_2$ ; o) 9-BBN; p)  $\text{NaOH}$ ; q)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; r)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py.

Позднее Мори с соавт.<sup>73</sup> выполнил более эффективный синтез (*3S,5E*)-134. Построение тризамещенного олефинового фрагмента по этой схеме также происходит путем перегруппировки Стилла. Ключевое соединение — бензил-

оксиспирт 156 — получено взаимодействием магнийорганического производного бромида 151 с альдегидом 157, синтезированным семистадийной трансформацией метилового эфира (*R*)-цитронелловой кислоты (*R*)-158. Превращение бензилоксиспирта 156 по Стиллу в бензилоксиспирт 159, окисление последнего и обработка полученного альдегида изопропилиден trifофораном приводят к бензиловому эфиру 160. Целевой ацетат (*3S,5E*)-134 получен из него с общим выходом 7%.

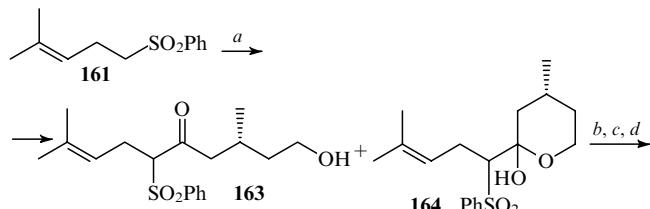


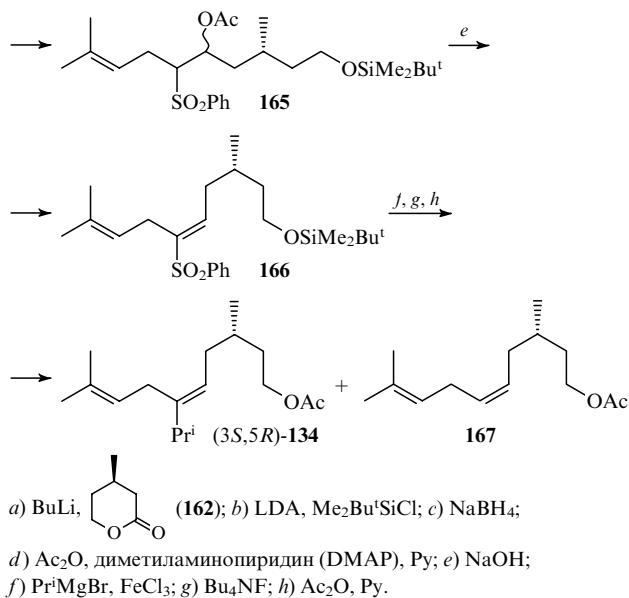
a)  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; b)  $\text{Bu}_2\text{O}_2$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ; d)  $\text{NaH}$ ,  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$  (MOMCl); e)  $\text{O}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ; f)  $\text{LiAlH}_4$ ; g)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnCl}$ ; h)  $\text{TsOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ; i) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; j)  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{Pr}^3)\text{MgBr}$ ; k)  $\text{KH}$ ,  $\text{Bu}_3^n\text{SnCH}_2\text{I}$ ; l)  $\text{BuLi}$ ; m)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})_2$ ; n)  $\text{Li/NH}_3$ ; o)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py.

Параллельно те же авторы<sup>73</sup> получили (*3R,5E*)-134 с общим выходом 10%. Биологические испытания показали, что только (*3S*)-энантиомер обладает аттрактантной активностью.<sup>73,74</sup>

Хотя Мори с соавт.<sup>70,72,73</sup> удалось стереоселективно получить (*3S,5E*)-134, использованные ими схемы синтеза отличаются многостадийностью и, как следствие этого, невысокими выходами. Позже<sup>75–77</sup> были выполнены более эффективные синтезы ацетата (*5E*)-134.

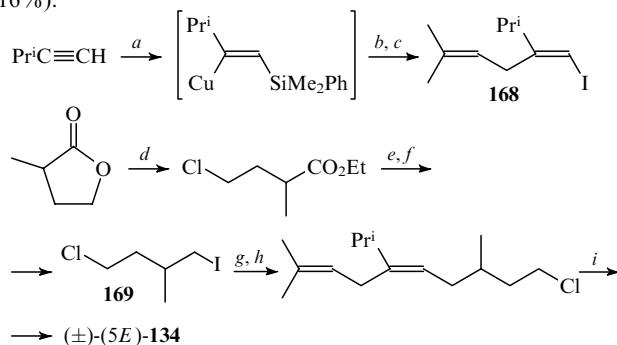
Жюлиа с соавт.<sup>75</sup> использовал для создания хирального фрагмента в молекуле ацетата (*5E*)-134 реакцию аниона, генерированного взаимодействием сульфона 161 с (*3R*)-метилвалеролактоном (162). Полученная смесь гидроксикетосульфона 163 и полукетала 164 при обработке *tert*-бутилдиметилхлорсиланом количественно превращается в силильное производное гидроксикетосульфона 163. Восстановление в нем карбонильной группы и ацетилирование смеси образующихся спиртов дают смесь ацетатов 165, элиминированием  $\text{AcOH}$  из которых получен сульфон 166, содержащий примесь (<2%) (*5Z*)-изомера.





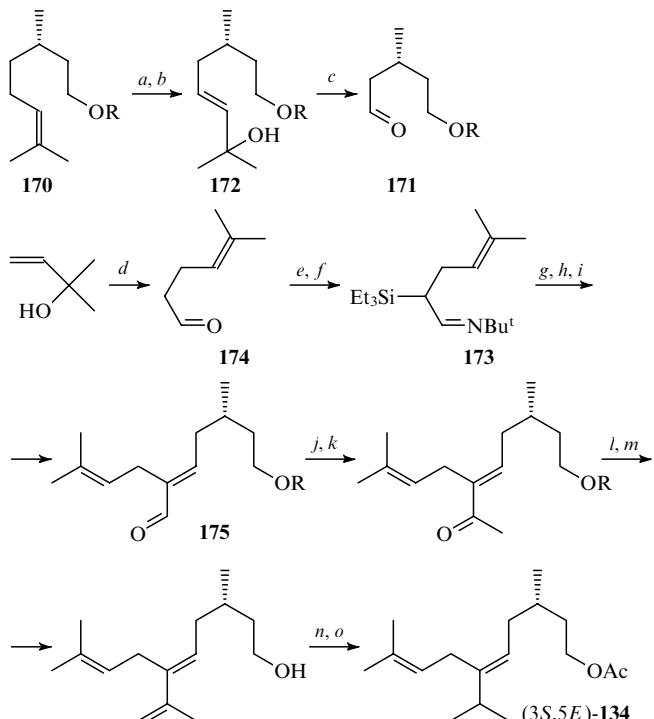
Взаимодействие сульфона **166** с Pr<sup>i</sup>MgBr в присутствии FeCl<sub>3</sub> приводит, как и другие подобные реакции, изученные авторами ранее,<sup>78</sup> к смеси (1:1) продуктов замещения и элиминирования сульфонильной группы. После снятия силильной защиты, ацетилирования и хроматографического разделения полученной смеси ацетатов (3S,5E)-**134** и **167** выделяют (3S,5E)-**134** с общим выходом 17.2%.

Миллар<sup>76</sup> осуществил построение тризамещенного олефинового фрагмента в соединении (5E)-**134** на основе уже упоминавшейся выше высокостереоселективной реакции присоединения купратов к ацетиленам. Так, последовательная обработка 3-метилбут-1-ина (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CuLi (см.<sup>79</sup>) и 3-метилбут-2-енилбромидом приводит к винилисулану, содержащему 16% продукта S<sub>N</sub>2'-присоединения. Эту смесь переводят в соответствующие иодиды, флеш-хроматография которых дает иодид **168** с общим выходом 39%. Для трансформации иодида **168** в целевой ацетат (±)-(5E)-**134** использована реакция кросс-сочетания с цинкорганическим реагентом, синтезированным из иодида **169**. Продукт реакции переведен в целевой ацетат (±)-(5E)-**134** (общий выход ~16%).



Феромон (3S,5E)-**134** синтезирован также,<sup>77</sup> исходя из пivalоилового эфира (*S*)-цитронеллола (**170**). Для высокостереоселективного построения его тризамещенного олефинового фрагмента использована термодинамическая предпочтительность (*E*)-изомеров  $\alpha,\beta$ -дизамещенных акролеинов,<sup>53</sup> т.е. подход, примененный ранее<sup>50</sup> в синтезе феромона красной калифорнийской щитовки **72**. Первый блок-синтон — альдегид **171** — был получен из эфира **170**

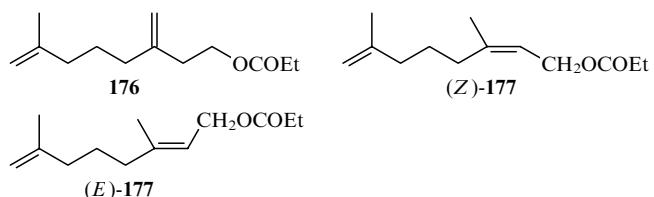
окислением *трет*-бутилпероксидом его фенилселенильного производного.



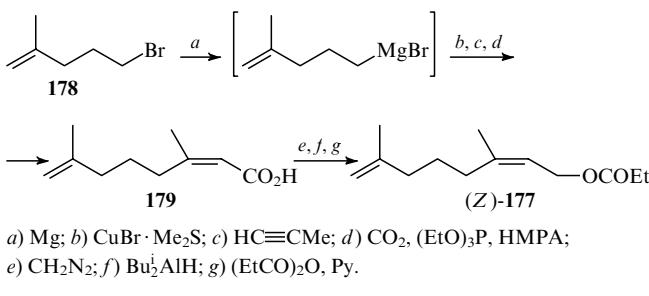
Последующий озонолиз полученного третичного спирта **172** приводит к альдегиду **171**. Второй блок-синтон — силированный имин **173** — получен конденсацией 2-метилбут-3-ен-2-ола с виниловым эфиром и последовательной обработкой образовавшегося альдегида **174** Bu<sup>t</sup>NH<sub>2</sub> и Et<sub>3</sub>SiCl. Конденсация имина **173** с альдегидом **171** в условиях, описанных в работе<sup>50</sup> для синтеза феромона **72**, дает акролеин **175**, практически не содержащий (*Z*)-изомера. Превращение карбонильной группы в альдегид **175** в изопропильную выполнено в шесть стадий. Целевой ацетат (3S,5E)-**134** получен с общим выходом 25%, наилучшим из всех, описанных для полового аттрактанта желтой щитовки.

#### г. Половой аттрактант щитовки Сан-Хосе

Почти одновременно с феромоном желтой щитовки был выделен<sup>80</sup> половой аттрактант самок щитовки Сан-Хосе *Quadrastriolus perniciosus* — широко распространенного полифагового вредителя плодовых и декоративных деревьев — и с помощью физико-химических методов идентифицированы два его главных компонента — эфиры **176** и (*Z*)-**177**. Позднее<sup>81</sup> был обнаружен также эфир (*E*)-**177** и показано, что в феромоне эти компоненты содержатся в соотношении 47.55, 47.75 и 4.70% соответственно.<sup>81</sup> При этом в индивидуальном состоянии все они обладают примерно одинаковой биологической активностью.

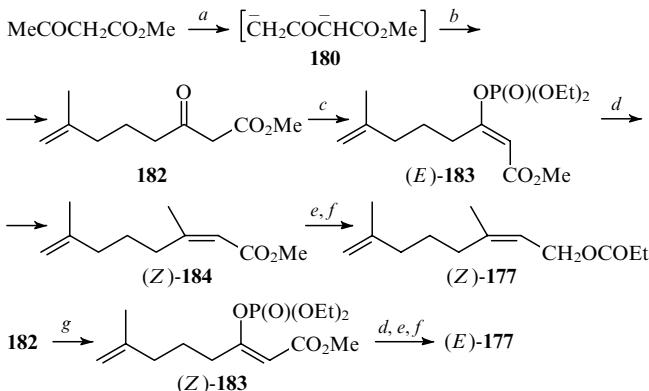


Первый синтез эфира (*Z*)-177 был выполнен<sup>82</sup> с использованием на ключевой стадии построения (*Z*)-тризамещенного олефинового фрагмента уже упоминавшегося высокостереоселективного присоединения диалкилкупратов к ацетиленам.



Реакция купрата, полученного из магниевого производного бромида **178**, с пропином протекает как *cis*-присоединение и после обработки реакционной смеси  $\text{CO}_2$  приводит к (*Z*)-кислоте **179**. Последняя стандартными методами превращена в целевой феромон (*Z*)-**177** с общим выходом 29%.

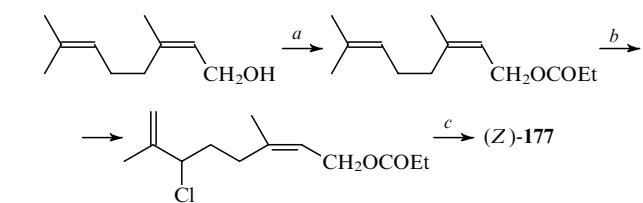
В работе<sup>83</sup> для синтеза эфира (*Z*)-177 применен стереоселективный метод превращения енолфосфатов  $\beta$ -кетоэфиров в (*Z*)-тризамещенные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные эфиры.<sup>84</sup>



*a*) NaH, BuLi; *b*) H<sub>2</sub>C=CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs (**18I**); *c*) (EtO)<sub>2</sub>P(O)Cl, Et<sub>3</sub>N; *d*) MeMgCl, MeCu; *e*) Bu<sub>2</sub><sup>i</sup>AlH; *f*) (EtCO)<sub>2</sub>O, Py; *g*) (EtO)<sub>2</sub>P(O)Cl, NaH.

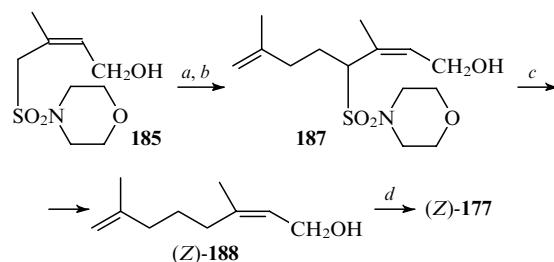
Так, дианион **180**, генерируемый из метилацетоацетата, гладко алкилируется тозилатом **181**, давая эфир оксокислоты **182**. Последний превращен в енолфосфат (*E*)-**183**, обработка которого MeMgCl в присутствии катализитических количеств MeCu дает эфир (*Z*)-**184**, трансформированный через стадию соответствующего спирта в целевой феромон (*Z*)-**177** с общим выходом ~40%. При использовании для депротонирования оксоэфира **182** NaN вместо Et<sub>3</sub>N образуется (*Z*)-фосфонат **183**. Его в три стадии превращают в компонент феромона щитовки Сан-Хосе — пропионат (*E*)-**177**.

Удобным исходным веществом для синтеза эфира (*Z*)-177 представляется нерол. Однако изомеризация  $\Delta^6$ -связи  $C=C$  в нем оказалась весьма непростой задачей. После нескольких неудачных попыток<sup>85</sup> был найден эффективный реагент для этой изомеризации — *трет*-бутилгипохлорит.<sup>86,87</sup> Синтез пропионата (*Z*)-177 по этой схеме удалось осуществить в три стадии с общим выходом 40%.



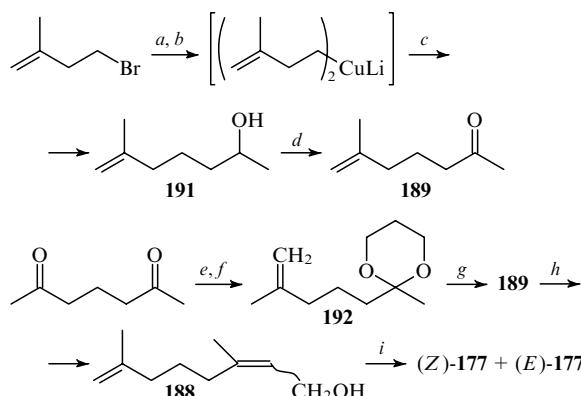
a)  $(EtCO)_2O$ , Py; b)  $Bu^tOCl$ ,  $SiO_2$ ; c)  $NaBH_4$ ,  $LiI$ .

Моисеенков с соавт.<sup>88</sup> синтезировал пропионат (*Z*)-**177** на основе полученного ими ранее<sup>89</sup> изопренового (*Z*)-гидрокси-сульфонамида **185**. Схема включает алкилирование сульфонамида **185** 3-метилбут-3-енилиодидом **186** с образованием сульфонамида **187** и восстановительное десульфирование последнего в присутствии дibenзо-18-краун-6 (DB18-C-6). Реакция проходит практически без сдвига связи C=C и приводит к спирту (*Z*)-**188**, превращенному в пропионат (*Z*)-**177** с общим выходом 51%.



a) BuLi, THF; b) H<sub>2</sub>C=C(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I (**186**); c) Na/NH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, DB18-C-6; d) (EtCO)<sub>2</sub>O, Py.

Смесь пропионатов (*Z*)- и (*E*)-**177** синтезирована китайскими химиками.<sup>90–92</sup> Схема синтеза включает реакцию Виттига между кетоном **189** и илидом, генерируемым из фосфониевой соли **190**, и превращение полученной смеси спиртов **188** в смесь пропионатов (*Z*)- и (*E*)-**177**. Ключевой промежуточный продукт — кетон **189** — получен двумя способами. Первый<sup>90,91</sup> состоит в окислении спирта **191**, образующегося при взаимодействии дизопентенилкупраты с окисью пропилена. Второй<sup>92</sup> включает превращение моно-кетала гептан-2,6-диона через кеталь **192** в кетон **189**.

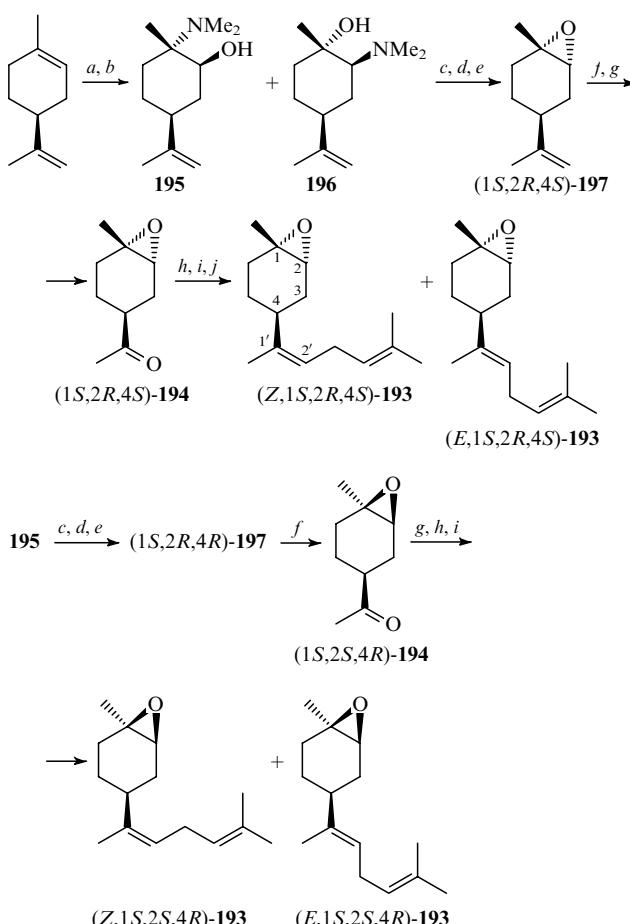


a) Li; b) CuI; c)  $\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$ <sup>Me</sup>; d) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) BnO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH на полимерном носителе; f) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>; g) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; h) (Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)Cl<sup>-</sup> (190). B<sup>-</sup>; i) (EtCO)<sub>2</sub>O, Py.

## **2. Синтез полового аттрактанта самцов южного зеленого щитника *Nezara viridula***

Южный зеленый щитник *Nezara viridula* — широко распространенный в тропической и субтропической зонах вредитель хлопчатника, цитрусовых, злаковых и овощных культур. Первые данные о строении полового атTRACTанта самцов *N.viridula* появились в 1971 г.,<sup>93</sup> но только в 1987 г. был выделен<sup>94</sup> его главный компонент. На основании физико-химических исследований ему было приписано строение эпоксибисаболена (193). Для установления стереохимии природного атTRACTанта были синтезированы<sup>94</sup> восемь его изомеров, исходя из (*R*)- и (*S*)-лимонена, с использованием на стадии построения тризамещенного олефинового фрагмента<sup>95</sup> модифицированного метода Жюля.<sup>75</sup> Подход автома-

ров работы<sup>94</sup> иллюстрирует представленные ниже синтезы (*Z*)- и (*E*)-изомеров (*1S,2R,4S*)-193. Необходимый ключевой интермедиат — эпоксикетон 194 — получен в индивидуальном виде с помощью последовательности реакций, включающей эпоксидирование (*S*)-лимонена и превращение образующейся смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпоксидов в смесь гидроксиаминов 195 и 196. Их переводили в соответствующие тозилаты и разделяли хроматографически.

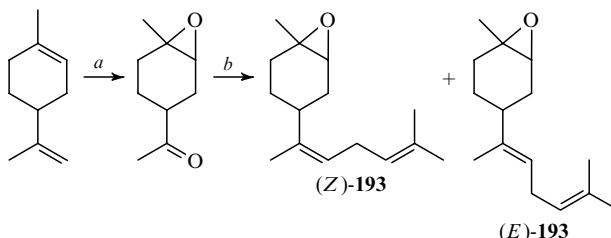


a) MCPBA; b)  $\text{Me}_2\text{NH}, \text{H}_2\text{O}$ ; c)  $\text{TsCl}$ , Py; d)  $\text{MeI}$ ; e)  $\text{KOH}$ ; f)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Ph}$  (198),  $\text{BuLi}$ ;  
 i)  $\text{PhCOCl}$ , Py; j)  $\text{Na}/\text{Hg}$ , THF,  $\text{MeOH}$ .

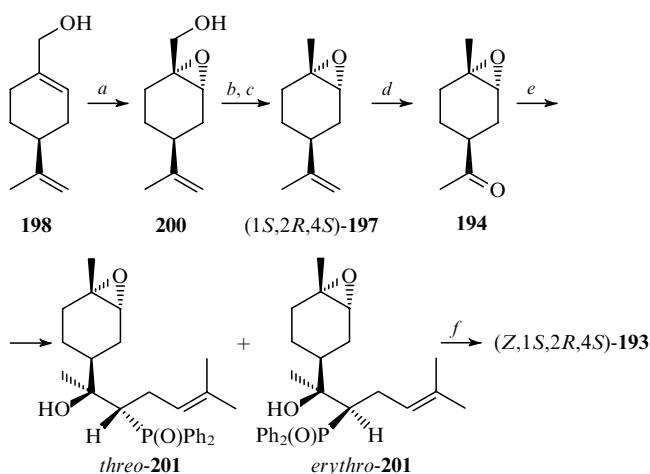
Аминотозилат, отвечающий аминоспирту 196, трансформирован в четвертичную аммониевую соль и затем в индивидуальный эпоксид (*1S,2R,4S*)-197. Озонирование в нем двойной связи и взаимодействие полученного эпоксикетона (*1S,2R,4S*)-194 с депротонированным сульфоном 198 приводят к  $\beta$ -гидроксисульфону, последующее расщепление которого (в виде бензоата) дает смесь (1 : 1) (*Z*)- и (*E*)-изомеров эпоксибисаболена (*1S,2R,4S*)-193. Индивидуальные изомеры выделены с помощью ВЭЖХ. Аналогично из (*1S,3S,4R*)-эпоксикетона 194 были получены (*Z*)- и (*E*)-изомеры эпоксибисаболена (*1S,2S,4R*)-193. Еще четыре изомерных эпоксибисаболена получены, исходя из (*R*)-лимонена. Сравнение физико-химических характеристик синтезированных изомеров с аттрактантом самцов щитника бразильской популяции надежно доказало, что аттрактант является эпоксибисаболеном (*Z,1S,3R,4S*)-193. При биотестиировании только этот изомер вызывает ответную реакцию самок *N. viridula*.

Позднее было показано,<sup>96–99</sup> что у щитников других регионов аттрактантами являются и другие изомеры эпоксибисаболена 193 с (*Z*)-конфигурацией двойной связи

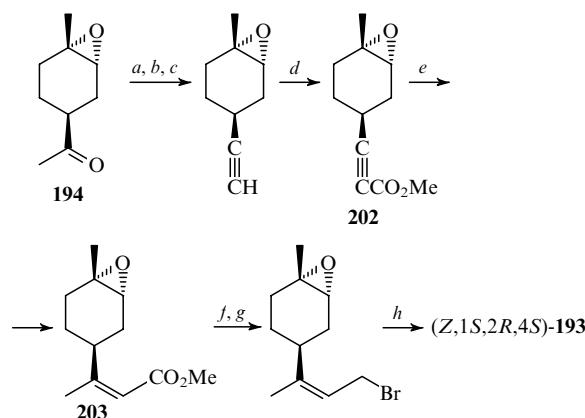
$\text{C}(5)=\text{C}(6)$ , а также сам (*Z*)-бисаболен. При этом соотношение компонентов в аттрактантной смеси меняется в зависимости от ареала обитания. В этой связи представляет интерес запатентованный Мори с соавт.<sup>100</sup> синтез рацемического эпоксибисаболена (*Z*)-193, исходя из рацемического лимонена. Индивидуальный эпоксибисаболен (*Z*)-193 выделен из смеси с (*E*)-изомером хроматографически.



Синтез главного компонента всех аттрактантных смесей зеленого щитника — эпоксибисаболена (*Z,1S,2R,4S*)-193 выполнен,<sup>101</sup> исходя из коммерчески доступного периллового спирта 198. Ключевая стадия в этой схеме — реакция Хорнера–Эммонса между кетоном 194 и фосфиноксидом 199. Эпоксидирование периллового спирта 198 по Шарплессу приводит со стереоселективностью 96% к гидроксиэпоксиду 200, гидроксиметильную группу которого восстанавливают до метильной через соответствующий мезилат. Полученный эпоксид 197 превращают в соответствующий эпоксикетон 194 (общий выход 47%), взаимодействие которого с анионом, генерированным из фосфиноксида 199, дает смесь эритро- и трео-фосфиноксидов 201. Первый из них был выделен хроматографически из смеси с (*E*)-эпоксибисаболеном, образовавшимся в результате деградации неустойчивого трео-201 и превращен в эпоксибисаболен (*Z,1S,2R,4S*)-193 (общий выход 18%).



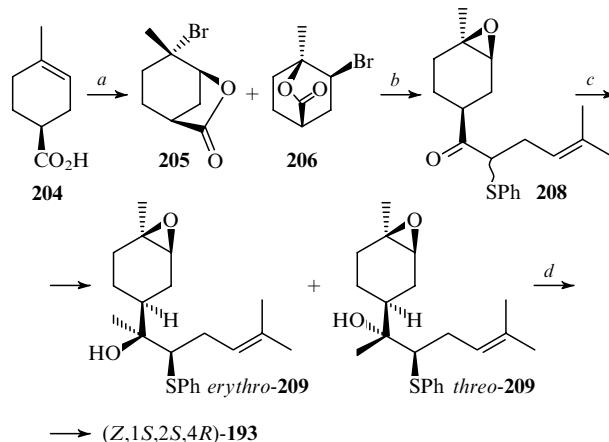
Эффективные синтезы изомеров (*Z,1S,2R,4S*)-, (*Z,1S,2S,4R*)-, (*Z,1R,2S,4R*)- и (*Z,1R,2R,4S*)-193 выполнены,<sup>102</sup> исходя из коммерчески доступной смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпоксидов (*S*)- и (*R*)-лимонена. Для формирования (*Z*)-тризамещенного олефинового фрагмента авторы использовали высокостереоселективное *cis*-присоединение диалкиллитийкуаратов к эфирам ацетиленкарбоновой кислоты. Ниже приведена схема синтеза на примере изомера (*Z,1S,2R,4S*)-193.



a) LDA; b)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ ; c) 2.5 экв. LDA; d)  $\text{BuLi}, \text{ClCO}_2\text{Me}$ ; e)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ; f)  $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ; g)  $\text{CBr}_4, \text{PPh}_3$ ; h)  $\text{Bu}^{\text{t}}\text{Li}, \text{Me}_2\text{C}=\text{CHBr}$ .

Из эпоксикетона  $(1S,2R,4S)$ -194 получают в четыре стадии эфир замещенной ацетиленкарбоновой кислоты 202. Присоединение к нему диметилглитикупрута приводит к эфиру  $(2Z)$ -203. Последний стандартными методами трансформируют в  $(Z,1S,2R,4S)$ -193 с общим выходом 24%. Аналогично из кетона  $(1S,2S,4R)$ -194 получен  $(Z,1S,2S,4R)$ -193, а из  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпоксидов ряда  $(R)$ -лимонена —  $(Z,1R,2R,4R)$ - и  $(Z,1R,2S,4S)$ -193.

Синтез  $(Z,1S,2S,4R)$ -эпоксибисаболена выполнен также,<sup>103</sup> исходя из кислоты 204, полученной с помощью асимметрической реакции Дильса – Альдера.<sup>104</sup> Бромлактонизация кислоты 204 приводит к смеси бромлактонов 205 и 206, из которой при обработке 4-метил-1-фенилтиопент-3-ениллитием (207) получают оксосульфид 208 с высоким выходом. Взаимодействие соединения 208 с  $\text{MeLi}$  приводит к смеси *treo*- и *erythro*-гидроксисульфидов (209), разделенной с помощью флаш-хроматографии. Обработка *treo*-209  $\text{P}_2\text{I}_4$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  дает целевой эпоксибисаболен 193 с общим выходом 18% в расчете на кислоту 204.



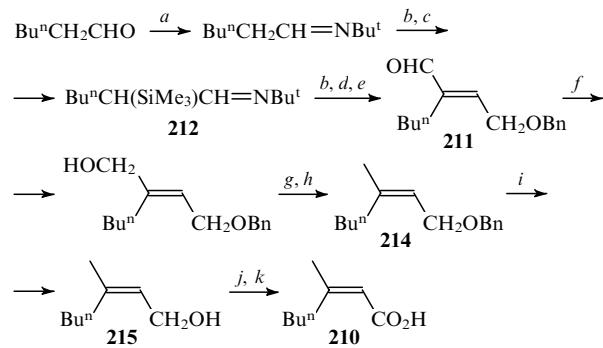
### 3. Синтез половых аттрактантов бобовых зерновок *Callosobruchus analis* и *C.maculatus*

В 1991 г. был выделен<sup>105</sup> половой аттрактант самок бобовой зерновки *Callosobruchus analis*. На основании хромато-масс-спектрометрических исследований ему была приписана структура 3-метилгептеновой кислоты с двойной связью в положении 2 или 3. В результате сопоставления физико-химических свойств выделенного аттрактанта и синтезированных с помощью реакций Реформатского, Виттига и Хорнера – Эммонса заведомых 3-метилгептеновых кислот с

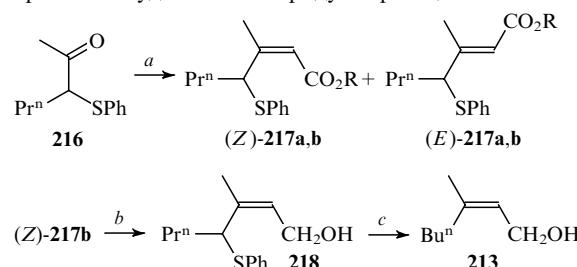
разным положением двойной связи установлено, что аттрактантом самок *C.analis* является 3-метилгепт-(2Z)-еноная кислота (210). Биологические испытания изомерных 3-метилгептеновых кислот показали, что аттрактантом для самцов *C.analis* является 3-метилгепт-(3Z)-еноная кислота. Она была идентифицирована в работах<sup>105, 106</sup> как главный компонент аттрактанта зерновки *C.maculatus*.

Высокостереоселективный синтез 3-метилгепт-(2Z)-еноевой кислоты (210) выполнен авторами данного обзора двумя способами. Первый из них<sup>107</sup> базируется на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров  $\alpha,\beta$ -дизамещенных акролеинов.

Ключевым интермедиатом в этой схеме является (*E*)-изомер замещенного акролеина 211, образующийся со стереоселективностью > 95% при конденсации триметилсилильного производного *трет*-бутилимина гексаналя (212) с бензиловым эфиром гликолового альдегида (213).<sup>107</sup> Стереоспецифическое восстановление карбонильной группы в альдегиде 211 до гидроксиметильной и далее до метильной через сульфат приводит к бензиловому эфиру 214. Снятие защиты и последующее окисление спирта 215 дают кислоту 210 (общий выход 12%).



Второй метод<sup>108</sup> основан на найденном нами варианте высокостереоселективного олефинирования метилкетонов по Петерсону,<sup>109, 110</sup> что достигается введением в положение C(3) метилкетона объемного фенилтиильного заместителя, который легко удаляется из продукта реакции.

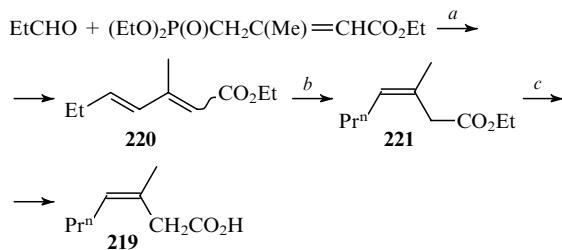


$\text{R} = \text{Me}$  (a),  $\text{Bu}^{\text{t}}$  (b); a)  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ , LDA; b)  $[\text{AlH}_3]$ ; c)  $\text{Na}/\text{NH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , DB18-C-6.

Олефинирование фенилсульфинилзамещенного кетона 216, полученного по методу Уоррена,<sup>111</sup> алкил(триметилсилил)ацетатами приводит к смеси 4-фенилтиоэфиров (2Z)- и (2E)-217a,b (соотношение изомеров 92 : 8 для 217a и 85 : 15 для 217b). Восстановление  $\text{AlH}_3$ , полученным *in situ*, выделенного хроматографически изомера (Z)-217b, дает 4-фенилтиоспирт (2Z)-218, десульфирование которого приводит к спирту 215 с общим выходом 10.3%. Следует отметить, что при использовании первого способа выход спирта 215 достигает 26%.

Синтез 3-метилгепт-(3Z)-еноевой кислоты 219 выполнен Серебряковым и соавт.<sup>112, 113</sup> Ключевой стадией в этой схеме

является разработанное авторами<sup>67</sup> 1,4-*цис*-гидрирование сопряженных диенов.



a) KOH, 18-C-6, PhH; b) H<sub>2</sub>, Cr(CO)<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>; c) KOH, HCl.

Конденсация пропаналя с триэтил-3-метил-4-фосфонкетонатом в условиях межфазного катализа дает смесь эфиров (*2E,4E*)- и (*2Z,4E*)-**220**. Гидрирование этой смеси над Cr(CO)<sub>6</sub> приводит к эфиру (*3Z*)-**221** 99%-ной чистоты. Омылением **221** в мягких условиях получена кислота **219** с общим выходом 11,4%.

\* \* \*

В заключение отметим, что поле синтеза феромонов насекомых представляет собой хороший «испытательный полигон» для новых методологий органической химии. Сказанное в полной мере относится как к стереоселективным методам построения (*Z*)-тризамещенной связи C=C, так и к способам создания хиральных блоков-сингтонов, необходимых для получения феромонов рассмотренной группы.

## Литература

- Y.Kuwahara, S.Ishii, H.Fukami. *Experientia*, **31**, 1115 (1975)
- Y.Kuwahara, H.Fukami, S.Ishii, K.Matsumoto, Y.Wada. *Jpn. J. Sanit. Zool.*, **30**, 309 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 194982 (1980)
- Y.Kuwahara, L.Sakuma. *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 1855 (1982)
- Y.Kuwahara, T.Koshii, M.Okamoto, K.Matsumoto, T.Sazuki. *Eisei Dobatsu*, **42**, 29 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 203722 (1991)
- J.W.S.Bradshaw, R.Baker, P.E.Howse. *Nature (London)*, **258**, 230 (1975)
- D.Basavaian, R.S.Hyma. *Tetrahedron*, **52**, 1253 (1996)
- Пат. 2155113 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **77**, 34174 (1972)
- Н.Я.Григорьева, И.М.Аврутов, О.А.Пинскер, О.Н.Юдина, А.И.Луценко, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1824 (1985)
- Н.Я.Григорьева, Е.П.Прокофьев, А.В.Семеновский. *Докл. АН СССР*, **245**, 366 (1979)
- J.T.Baker, J.D.Blake, J.K.MacLeod, D.A.Ironside, I.C.Johnson. *Aust. J. Chem.*, **25**, 393 (1972)
- E.O.Wilson. *Science*, **129**, 643 (1959)
- R.K.Vander Meer, F.D.Williams, C.S.Lofgren. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1651 (1981)
- A.B.Attigalle, E.D.Morgan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 949 (1982)
- H.J.Williams, M.R.Strand, S.B.Vinson. *Tetrahedron*, **37**, 2763 (1981)
- F.M.Alvarez, R.K.Vander Meer, C.S.Lofgren. *Tetrahedron*, **43**, 2897 (1987)
- A.B.Attigalle, S.Steghaus-Kovac, V.U.Ahmad, U.Maschwitz, O.Vostrovsky, H.J.Bestmann. *Naturwissenschaften*, **78**, 90 (1991)
- F.J.Ritter, I.E.M.Bruggemann-Rotgans, P.E.J.Verwiel, C.J.Persoons, E.Talman. *Tetrahedron Lett.*, 2617 (1977)
- M.Kobayashi, T.Koyama, K.Ogura, S.Seto, F.J.Ritter, I.E.M.Bruggemann-Rotgans. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6602 (1980)
- T.Koyama, K.Ogura, S.Seto. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1999 (1977)
- T.Koyama, A.Saito, K.Ogura, S.Seto. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3614 (1980)
- K.H.Dahm, B.M.Trost, H.Roller. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5292 (1967)
- K.Mori, H.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 461 (1981)
- K.Mori, H.Ueda. *Tetrahedron*, **38**, 1227 (1982)
- R.Baker, D.C.Billington, N.Ekanayake. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1234 (1981)
- E.J.Corey, J.A.Katzenellenbogen. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1851 (1969)
- A.Marfat, P.R.McGuirk, P.Helquist. *J. Org. Chem.*, **44**, 3888 (1979)
- K.Mori, N.Murata. *Liebigs Ann. Chem.*, 2089 (1996)
- P.Wipf, S.Lim. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1068 (1993)
- D.W.Knight, B.Ojhara. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5101 (1981)
- L.Poppe, L.Novak, P.Kolonits, A.Bata, C.Szantay. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5769 (1986)
- L.Poppe, L.Novak, P.Kolonits, A.Bata, C.Szantay. *Tetrahedron*, **44**, 1477 (1988)
- S.Tanaka, S.Yamamoto, H.Nozaki, K.B.Sharpless, R.C.Michaelson, J.D.Cutting. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5254 (1974)
- А.Н.Касаткин, Т.Ю.Романова, И.П.Подлипчук, Г.А.Толстиков. *Химия природ. соединений*, 459 (1993)
- W.L.Roelofs, M.J.Gieselmann, A.M.Carde, H.Tashiro, D.S.Moreno, C.A.Henrick, R.J.Anderson. *Nature (London)*, **267**, 698 (1971)
- W.L.Roelofs, M.J.Gieselmann, A.M.Carde, H.Tashiro, D.S.Moreno, C.A.Henrick, R.J.Anderson. *J. Chem. Ecol.*, **4**, 211 (1978)
- M.J.Gieselmann, C.A.Henrick, R.J.Anderson, D.S.Moreno, W.L.Roelofs. *J. Insect Physiol.*, **26**, 179 (1980)
- D.Becker, Y.Sahali. *Tetrahedron*, **44**, 4541 (1988)
- E.Negishi, A.O.King, W.L.I.Klimo. *J. Org. Chem.*, **45**, 2526 (1980)
- D.Caine, E.Crews. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5359 (1984)
- D.Caine, E.Crews, J.Salvino. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2083 (1983)
- W.S.Still, A.Mitra. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1927 (1978)
- J.H.Hutchinson, T.Money. *Can. J. Chem.*, **63**, 3182 (1985)
- W.Oppolzer, T.Stevenson. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1139 (1986)
- W.M.Dadson, M.Lam, T.Money, S.E.Piper. *Can. J. Chem.*, **61**, 343 (1983)
- J.H.Hutchinson, T.Money, S.E.Piper. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 455 (1984)
- J.H.Hutchinson, T.Money. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1819 (1985)
- W.Oppolzer, P.Dudfield, T.Stevenson, T.Godel. *Helv. Chim. Acta*, **68**, 212 (1985)
- J.Celebuski, M.Rosenblum. *Tetrahedron*, **41**, 5741 (1985)
- P.Mangeney, A.Alexakis, J.F.Normant. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2363 (1987)
- R.Baudouy, Ph.Prince. *Tetrahedron*, **45**, 2067 (1989)
- Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер. *Успехи химии*, **63**, 177 (1994)
- N.Ya.Grigorieva, I.M.Avrutov, A.V.Semenovsky. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5531 (1983)
- Н.Я.Григорьева, В.В.Веселовский, А.М.Моисеенков. *Хим. фарм. журнал*, **21**, 845 (1987)
- D.McCullough, M.Bhupathy, E.Piccolino, T.Cohen. *Tetrahedron*, **47**, 9727 (1991)
- T.Cohen, B.S.Guo. *Tetrahedron*, **42**, 2803 (1986)
- T.Cohen, M.Bhupathy. *Acc. Chem. Res.*, **22**, 182 (1989)
- B.S.Guo, W.Doubleday, T.Cohen. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4710 (1987)
- А.А.Васильев, А.Л.Власюк, Г.В.Крышталь, Э.П.Серебряков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2026 (1995)
- E.N.Frankel, E.Selke, C.A.Glass. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2446 (1968)
- M.Sodeoka, M.Shibasaki. *Synthesis*, 643 (1993)
- А.А.Васильев, Е.П.Серебряков. *Mendeleev Commun.*, 4 (1994)
- Г.В.Крышталь, Э.П.Серебряков, Л.М.Суслова, Л.А.Яновская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2377 (1988)
- M.P.Cooke, D.L.Burman. *J. Org. Chem.*, **47**, 4955 (1982)
- E.J.Corey, C.V.Kim, M.Takeda. *Tetrahedron Lett.*, 4339 (1972)
- M.P.Cooke, R.Goswami. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 642 (1977)
- R.R.Heath, J.R.McLaughlin, J.H.Tumlinson, T.R.Ashley, R.E.Doolittle. *J. Chem. Ecol.*, **5**, 941 (1979)
- R.R.Heath, R.E.Doolittle, P.E.Sonnet, J.H.Tumlinson. *J. Org. Chem.*, **45**, 2910 (1980)
- M.J.Gieselmann, D.S.Moreno, J.Fargerlund, H.Tashiro, W.L.Roelofs. *J. Chem. Ecol.*, **5**, 27 (1979)
- R.J.Anderson, C.A.Henrick. *J. Chem. Ecol.*, **5**, 773 (1979)
- T.Suguro, W.L.Roelofs, K.Mori. *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2509 (1981)
- E.Vedejs, P.L.Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 822 (1973)

72. S.Masuda, S.Kuwahara, T.Suguro, K.Mori. *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2515 (1981)
73. K.Mori, S. Kuwahara. *Tetrahedron*, **38**, 521 (1982)
74. W.L.Roelofs, M.J.Gieselmann, K.Mori, D.S.Moreno. *Naturwissenschaften*, **69**, 348 (1982)
75. E.Alvarez, T.Cuvigny, H.du Penhoat, M.Julia. *Tetrahedron*, **44**, 119 (1988)
76. J.G.Millar. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4913 (1989)
77. R.Baudouy, M.R.Sancho. *Tetrahedron*, **47**, 10015 (1991)
78. E.Alvarez, T.Cuvigny, H.du Penhoat, M.Julia. *Tetrahedron*, **44**, 111 (1988)
79. I.Fleming, W.Trevor, T.W.Newton. F. Roessler. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2527 (1981)
80. M.J.Gieselmann, R.E.Rice, R.A.Jones, W.L.Roelofs. *J. Chem. Ecol.*, **5**, 891 (1979)
81. R.J.Anderson, M.J.Gieselmann, H.R.Chinn, K.G.Adans, C.A.Henrick, R.E.Rice, W.L.Roelofs. *J. Chem. Ecol.*, **7**, 695 (1981)
82. R.J.Anderson, H.R.Chinn, K.Gill, C.A.Henrick. *J. Chem. Ecol.*, **5**, 919 (1979)
83. M.Alderdice, C.Spinne, L.Weiler. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1643 (1984)
84. F.W.Sum, L.Weiler. *Can. J. Chem.*, **57**, 1475 (1979)
85. L.Novak, L.Poppe, A.Kis-Tamas, C.Szantay. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **118**, 17 (1985)
86. C.Szantay, L.Novak, L.Poppe, B.Majors, A.Kis-Tamas, F.Jurak, I.Vjvary. *Hung Teljes HU*, 32985 (1984); *Chem. Abstr.*, **102**, 166530 (1985)
87. L.Novak, L.Poppe, C.Szantay. *Synthesis*, 939 (1985)
88. A.M.Моисеенков, Р.И.Ищенко, В.В.Веселовский, В.Н.Одиноков, Е.В.Полунин, Б.Г.Ковалев, Б.А.Ческис, Г.А.Толстиков. *Химия природ. соединений*, 422 (1989)
89. Е.В.Полунин, А.М.Моисеенков, А.В.Семеновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1354 (1981)
90. Zh.Xu, S.Wang, J.Jiang, Y.Pan. *Huaxue Tongbao*, **8**, 29 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 197897 (1990)
91. S.Wang, Zh.Xu. *Huaxue Shigi*, **14**, 83 (1990); *Chem. Abstr.*, **117**, 111310 (1992)
92. Zh.Xu, S.Wang, J.Chen, J.Jiang, Y.Pan. *Yingyong Huaxue*, **7**, 83 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 77947 (1990)
93. W.C.Mitchell, R.F.L.Mau. *J. Econ. Entomol.*, **64**, 856 (1971)
94. R.Baker, M.Borges, N.G.Cooke, R.H.Herbert. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 414 (1987)
95. P.Kociensci, B.Lythgoe, D.A.Roberts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 829 (1978)
96. J.R.Aldrich, W.R.Lusby, B.E.Marron, K.C.Nicolaou, M.P.Hoffmann, L.T.Wilson. *Naturwissenschaften*, **76**, 173 (1989)
97. J.R.Aldrich, H.Numata, M.Borges, F.Bin, G.K.Waite, W.R.Lusby. *Z. Naturforsch., C Biosci.*, **48**, 73 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 230485 (1993)
98. P.Brezot, Ch.Malosse, M.Renou. *C.R. Acad. Sci., Ser. 3*, **316**, 671 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 177917 (1993)
99. P.Brezot, Ch.Malosse, K.Mori, M.Renou. *J. Chem. Ecol.*, **20**, 3133 (1994)
100. Пат. 0570449 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 95220 (1993)
101. L.H.B.Baptistella, A.M.Aleixo. *Liebigs Ann. Chem.*, 785 (1994)
102. B.E.Marron, K.C.Nicolaou. *Synthesis*, 537 (1989)
103. S.Kuwahara, D.Itoh, W.S.Leal, O.Kodama. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1183 (1998)
104. T.Poll, A.Sobczak, H.Hartmann, G.Helmchen. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3095 (1985)
105. A.Cork, D.R.Hall, W.M.Blanney, M.S.J.Simmonds. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 129 (1991)
106. Sh.Shu, W.L.Koepnick, G.Abata, A.Crock, S.B. Ramaswamy. *J. Stored Prod. Res.*, **32**, 21 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 163761 (1996)
107. О.А.Пинскер, П.Г.Циклаури, Н.Я.Григорьева. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1385 (1999)
108. Н.Я.Григорьева, П.Г.Циклаури, О.А.Пинскер. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1389 (1999)
109. N.Ya.Grigrorieva, O.A.Pinsker, A.M.Moiseenkov. *Mendeleev Commun.*, 129 (1994)
110. Н.Я.Григорьева, О.А.Пинскер, А.В.Буевич, А.М.Моисеенков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 509 (1995)
111. P.Brownbridge, S.Warren. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2125 (1976)
112. A.A.Vasil'ev, G.V.Kryshtal, E.P.Serebryakov. *Mendeleev Commun.*, 41 (1995)
113. A.A.Vasil'ev, A.L.Vlasjuk, G.D.Gamalevich, E.P.Serebryakov. *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 389 (1996)

## SYNTHESSES OF INSECT PHEROMONES WITH A (*Z*)-TRISUBSTITUTED OLEFINIC FRAGMENT

**N.Ya.Grigrorieva, P.G.Tsiklauri**

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

Regio- and stereocontrolled methods for the construction of a (*Z*)-trisubstituted double bond are exemplified by the total syntheses of insect pheromones of the title group. Methods for the introduction of chiral fragments into desired positions of pheromone molecules are also considered.

Bibliography — 113 references.

Received 28th March 2000