

Использование перегруппировок сульфоксидов и сульфонов в полном синтезе природных соединений[†]

Е.Н.Прилежаева

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–5328

Систематизированы данные по использованию важнейших перегруппировок сульфоксидов и сульфонов в стереоселективных полных синтезах природных соединений.

Библиография — 175 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1013
II. Синтезы с использованием перегруппировок сульфоксидов в сульфенаты и сульфенаты в сульфоксиды	1013
III. Синтезы на основе реакции Пуммерера	1019
IV. Введение C=C-связей с помощью перегруппировки Рамберга – Беклунда	1031
V. Заключение	1035

I. Введение

Перегруппировки сульфоксидов и сульфонов наряду с другими реакциями этих соединений (см. обзор¹) широко применяют в стереоспецифических полных синтезах природных объектов. Механизм перегруппировок сульфоксидов и сульфонов подробно рассмотрен в обзорах^{2,3}. В настоящем обзоре обсуждены синтезы природных соединений, в которых эти перегруппировки используют на ключевых стадиях.

Несмотря на то, что перегруппировка Мислоу – Эванса для сульфоксидов может быть использована только при построении аллильных спиртовых фрагментов, а перегруппировка Рамберга – Беклунда — только для создания связей C=C, обе они довольно часто применяются в синтезах сложных природных соединений. Важно, что в обоих случаях в ходе процесса удаляется серосодержащая группировка.

Значительно более широко используют реакцию Пуммерера. Эта перегруппировка была открыта в 1910 г.⁴ и в течение 50 лет не вызывала интереса у химиков. Только после работ Хорнера^{5,6} показавшего ее общий характер, перегруппировка Пуммерера нашла достойное применение. Следует отметить, что Пуммерер удивительно правильно оценил сущность открытой им реакции, связав ее с подвижностью α -атома водорода и образованием сульфений-катиона.⁴

Предположения Пуммерера впоследствии нашли подтверждение в фундаментальных работах Ое с соавт.^{7,8} в которых изучен механизм этого процесса.

Различным аспектам синтетического применения реакции Пуммерера посвящено множество обзоров, в том числе в

последние 10 лет опубликованы, например, обзоры^{9–13}. Однако использование этой реакции, как и других перегруппировок, для получения веществ природного происхождения нигде не систематизировано. Исключением является обзор¹⁴, в котором представлено использование аддитивных пуммеровских превращений энантиомерно чистых винилсульфоксидов в асимметрическом синтезе природных соединений.

II. Синтезы с использованием перегруппировок сульфоксидов в сульфенаты и сульфенатов в сульфоксиды

Механизмы перегруппировок сульфоксидов в сульфенаты и сульфенатов в сульфоксиды и влияние строения исходных соединений и реакционной среды детально рассмотрены в обзоре². Термические перегруппировки бензильных сульфенатов в сульфоксиды, которые идут в неполярных растворителях по ион-парному механизму, не нашли широкого применения в синтезе. В отличие от них перегруппировки β,γ -непредельных алифатических сульфоксидов приобрели большое значение. В первую очередь это относится к обратимой аллилсульфоксид-аллилсульфенатной перегруппировке Мислоу – Эванса и в меньшей степени — к пропаргилсульфенат-аллилилсульфоксидной перегруппировке Бравермана.

1. Синтезы на основе обратимой перегруппировки аллилсульфоксидов в аллилсульфенаты (перегруппировка Мислоу – Эванса)

a. Общие вопросы

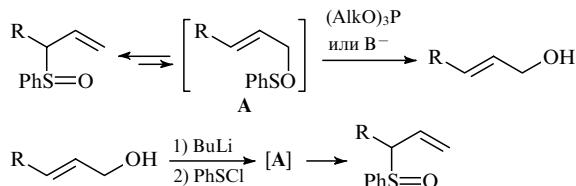
Термическая обратимая перегруппировка аллилсульфоксидов в аллилсульфенаты проходит внутримолекулярно через пятичленное переходное состояние, сопровождается миграцией двойной связи и является сейчас одним из наиболее

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 сераорганических соединений.

Дата поступления 29 марта 2001 г.

[†] Посвящается академику О.М.Нефедову в связи с семидесятилетием.

изученных [2,3]-сигматропных процессов. Благодаря несколько более выгодной термодинамически структуре аллильного сульфоксида по сравнению с сульфенатом, в обычных условиях в жидкой фазе равновесие практически полностью сдвинуто в сторону сульфоксида. Существование подобного равновесия было предложено¹⁵ на основании значительно более высокой скорости рацемизации оптически активных аллилсульфоксидов по сравнению с насыщенными. Дополнительным аргументом являлось образование сульфоксида (а не сульфената) при действии на аллильный спирт сульфенилхлорида в присутствии основания.

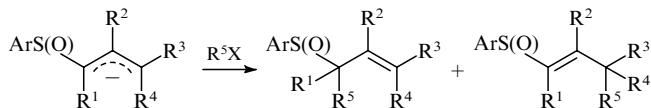


Обе реакции проходят через легко изомеризующийся аллилсульфенат **A**. В работе¹⁵ механизм внутримолекулярного полностью согласованного процесса доказан кинетическими данными, а также экспериментами с меченными соединениями.

Перегруппировку Мислоу–Эванса применяют как общий метод получения аллильных спиртов.¹⁶ В работе¹⁶ в качестве оптимального тиофила предложено использовать trimetililfosfit; он выводит сульфенат из равновесия, которое практически полностью сдвигается в сторону аллильного спирта. В некоторых случаях в качестве тиофилов используют основания, такие как амины, тиолаты или Na_2S .

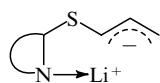
Позже была предложена¹⁷ модификация метода, при которой аллильный спирт получают в одном реакторе из аллилсульфида в результате окисления его 30%-ным H_2O_2 в присутствии катализитического количества SeO_2 и последующей обработки 0.1 экв. TsOH (выход спиртов $\sim 70\%$).

Для успешного использования этого метода в синтезе сложных соединений необходимо было подобрать оптимальные условия α -алкилирования простейших аллилсульфоксидов. Эванс и соавт.¹⁶ нашли, что селективное α -алкилирование ($\alpha/\gamma \ll 10$) происходит лишь для аллилсульфоксидов, содержащих двойную связь в цикле, или имеющих два концевых алкильных заместителя. В других случаях образуется заметное количество (до 50%) γ -алкилированных продуктов, что существенно снижает выход целевого спирта.



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H, Alk}; \text{R}^5 = \text{Alk}$.

Для того чтобы преодолеть этот недостаток, предложено¹⁶ проводить алкилирование аллилсульфидов, имеющих гетероциклические, например 2-пиридиновые или 2-имидазолильные, заместители у атома серы, и затем окислять полученные соединения до сульфоксидов. В случае таких сульфидов преимущественно происходит α -алкилирование за счет хелатирующего эффекта гетероатома.



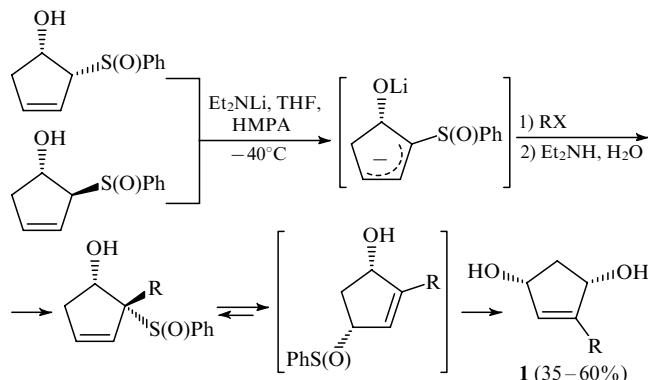
Эвансом и соавт.¹⁶ также установлено, что при алкилировании аллилсульфоксидов слабыми электрофилами, какими являются длиноцепочечные галогениды, депротонирование алкиллитием следует проводить в аprotонных растворителях при отрицательных температурах.

Достоинством аллилсульфоксид-аллилсульфенатной перегруппировки является стереоселективное образование (*E*)-C=C-связи, поскольку в переходном состоянии *транс*-конформация (по терминологии Мислоу¹⁵) оказывается более выгодной. Недавно методом *ab initio* на примере 2-метил-3-фенилсульфенилбут-1-ена подтверждена энергетическая выгодность образования (*E*)-C=C-связи.¹⁸ Однако различие в энергиях *транс*- и *цик*-переходного состояния невелико. Поэтому при изомеризации сульфоксидов в зависимости от характера заместителей может образоваться до 10% (*Z*)-изомера. Если же двойная связь включена в соответствующий цикл, то может количественно получиться продукт (*Z*)-конфигурации. Недавно показано, что эффективный (*E*)-стереоконтроль осуществляют удаленные функциональные группы. Так, присутствие в аллилсульфоксидах в β -положении разветвленных группировок¹⁹ или гидроксильной группы в γ -положении²⁰ способствует (*E*)-стереоселективности (80–99%).

Еще Мислоу заметил,¹⁵ что для сульфоксидов с хиральным центром при атоме C(1) в ходе изомеризации наблюдается передача хиральности к атому C(3). Закономерности этого асимметрического синтеза, названного «самоуничтожающимся» (self-immolative), и влияние объема и характера заместителей подробно исследованы Хоффманом.²¹

6. Синтезы природных соединений с использованием перегруппировки Мислоу–Эванса

Первыми примерами использования [2,3]-сигматропной перегруппировки Мислоу–Эванса являются синтезы простагландинов.^{22–27}

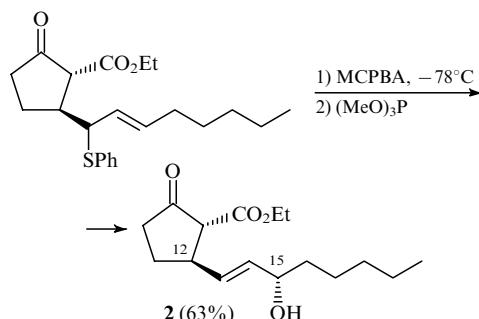


HMPA — гексаметилфосфорамид;

$\text{RX} = \text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}, \text{BnBr}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2)_6\text{I}$,

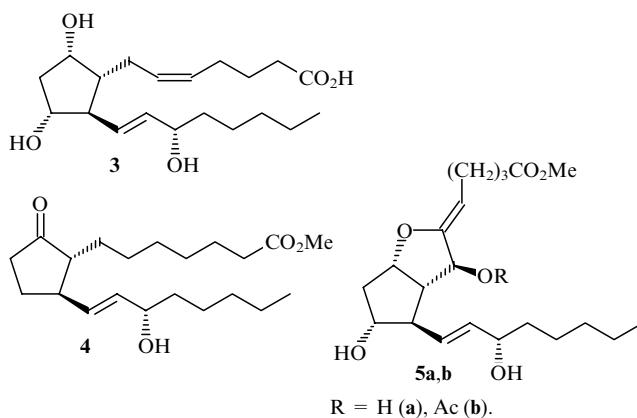
$\text{Bu}^i\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}, \text{Bu}^i\text{CO}_2(\text{CH}_2)_6\text{I}, \text{PhCH}=\text{CHCH}_2\text{Br}$.

Этим способом были получены *цик*-циклогептеновые гликоли **1** — удобные исходные соединения для синтеза простагландинов²² и осуществлено стереоконтролируемое создание хирального центра при атome C(15) в соединении **2**, используемом для синтеза простагландина PgA₂.²³

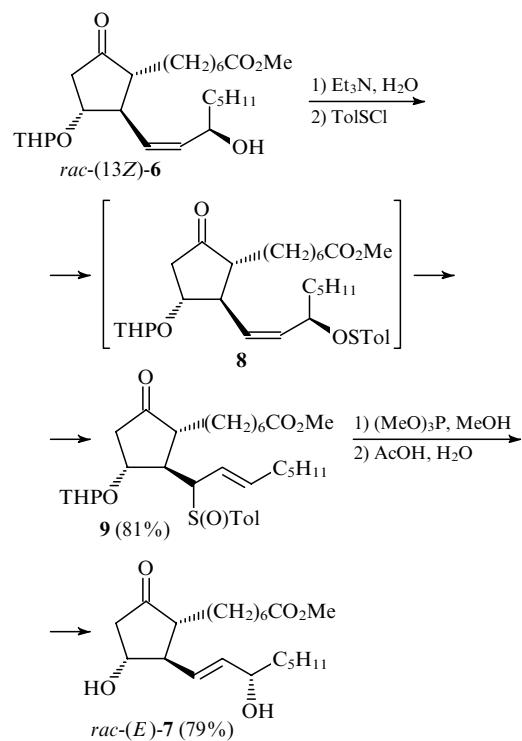


MCPBA — *m*-хлорпербензойная кислота.

Эту же методологию применили при получении рацемических продуктов: простагландина **3**²⁴ и метилового эфира 11-дезоксипростагландина **4**,²⁵ а также устойчивых аналогов простагландина PgI₂ — 7-гидрокси- и 7-ацетокси-PgI₂ (**5a,b**).²⁶

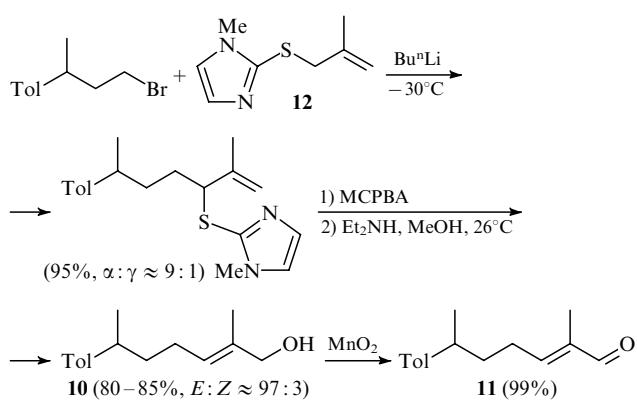


Особый интерес представляет работа²⁷, в которой показана высокая стерео- и энантиоселективность сигматропного процесса. Исходя из легко синтезируемого *rac*-(13*Z*)-простагландина (**6**), получили в две стадии с высоким выходом полностью идентичный природному образцу метиловый эфир *rac*-PgE₁ (**7**) через неустойчивый сульфенат **8** и сульфоксид **9**. В этой работе использованы оба направления перегруппировки Мислоу–Эванса.

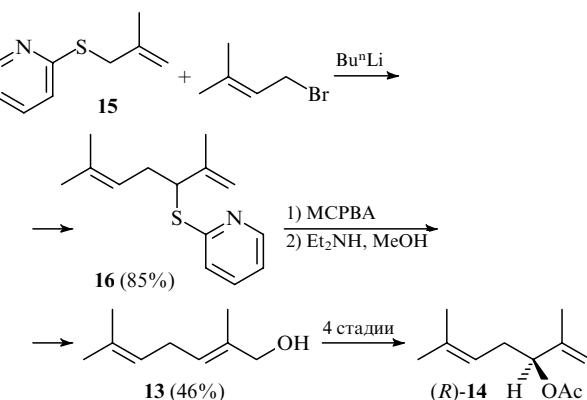


Tol = 4-MeC₆H₄, THP = .

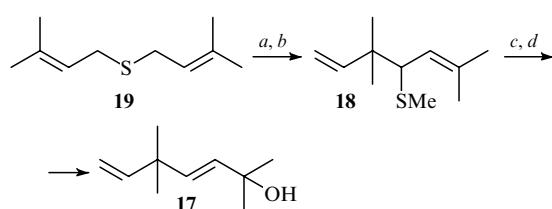
Линейные терпеноиды и родственные соединения синтезированы с использованием упоминавшегося выше алкилирования на стадии аллилсульфида. (*E*)-Нуциферол (**10**) и терпеноид (*E*)-нуцифераль (**11**) получили, исходя из металлил(имида-2-ил)сульфида (**12**).¹⁶



В работе²⁸ ключевое соединение **13** в синтезе феромона мучнистого червеца — ацетата (*R*)-2,6-диметилгепта-1,5-дien-3-ола (**14**) — получено исходя из металлил(2-пиридилил)сульфида (**15**). После окисления интермедиата **16** и проведения перегруппировки спирт **13** выделяли хроматографически. Феромон (*R*)-**14**, а также его (*S*)-энантиомер были получены в четыре стадии, включающие асимметрическое эпоксидирование по Шарплесу. В результате этого синтеза была установлена абсолютная конфигурация природного феромона.

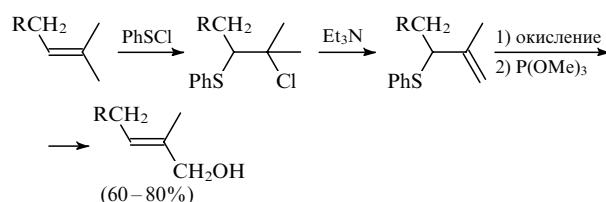


В оригинальном коротком синтезе иомоги-спирта (iomogi alcohol) **17** исходили из сульфида **18**, полученного алкилированием тетраметилдиаллилсульфида **19** иодистым метилом.¹⁶



a) BuⁿLi, TMEDA (1,1,4,4-тетраметилэтилендиамин); b) MeI; c) NaIO₄; d) Et₂NH, MeOH, 25°C, 24 ч.

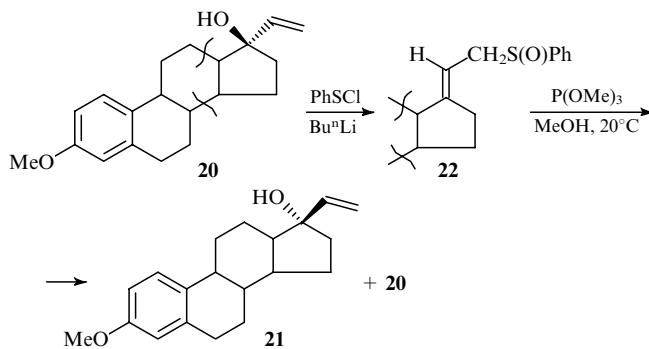
Сульфоксид-сульфенатную перегруппировку использовали также для функционализации изопропилиденовой группы фарнезола и подобных ему изопреноидов^{29,30} и соединений хинонотерпенового ряда.³¹



Таким образом, сульфоксид-сульфенатная перегруппировка может быть осуществлена в одном реакторе после окисления аллилсульфида до сульфоксида.

Если в качестве исходных веществ использовали хиноны терпенового ряда, то продукты функционализации с ω -гидроксипренильными или -геранильными цепями могли служить удобными блоками для синтеза биологически важных соединений типа убихинона или витаминов К.³¹

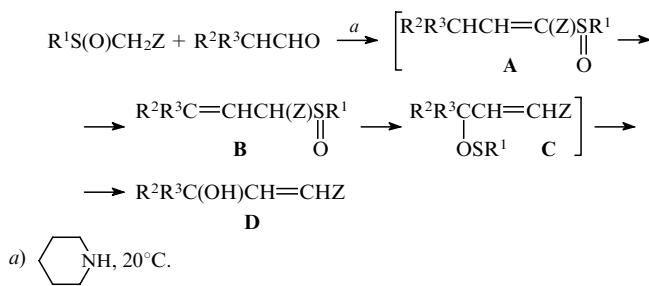
Сульфоксид-сульфенатная перегруппировка позволила осуществить в одном реакторе эпимеризацию 17- α -винил-17- β -гидроксистероидов типа **20** в их ранее недоступные эпимеры **21** с 17- α -гидрокси-17- β -винильной группировкой через сульфоксид **22** (общий выход 88%, соотношение изомеров **20**:**21** = 86:14).³²



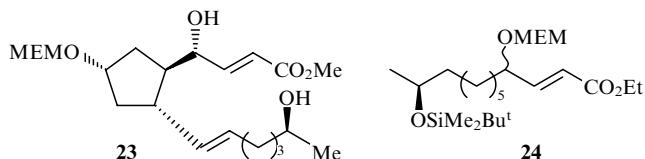
Реакция имеет общий характер и может быть использована для стероидов с различным строением кольца В.³²

Описаны также тандемные процессы с использованием других способов получения аллилсульфоксидов. Среди них следует отметить так называемую реакцию SPAC (Sulfoxide Piperidine and Carbonyl).³³

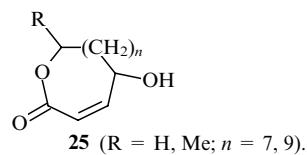
Эта реакция, идущая в очень мягких условиях, характерна для сульфоксидов, содержащих электроноакцепторную группу в α -положении. В присутствии оснований они реагируют с карбонильными группами, как полагают, в соответствии с каскадным процессом, включающим реакцию Кневенагеля с образованием замещенного винилсульфоксида A, его изомеризацию в аллильный сульфоксид B и последующую перегруппировку Мислоу–Эванса в сульфенат C. Последний в присутствии основания образует продукт реакции D.



Более подробно о реакции SPAC и ее использовании в синтезе природных соединений см. в обзоре³. Этим способом получены ключевой интермедиат **23** в синтезе брефельдина A,^{34,35} защищенная секокислота **24** — предшественник (*R,R*)-пиренофорина³⁶ — и макроциклические лактоны типа **25**.³⁷

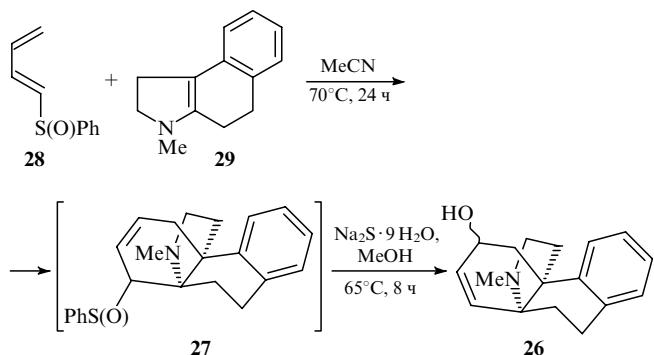


MEMO = $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$.



Диеновые конденсации сульфинилзамещенных 1,3-диенов приводят к аддуктам, содержащим аллилсульфинильный фрагмент. Поэтому такие конденсации могут быть использованы в тандеме с последующей сульфоксид-сульфенатной перегруппировкой аддукта (см. обзор³⁸).

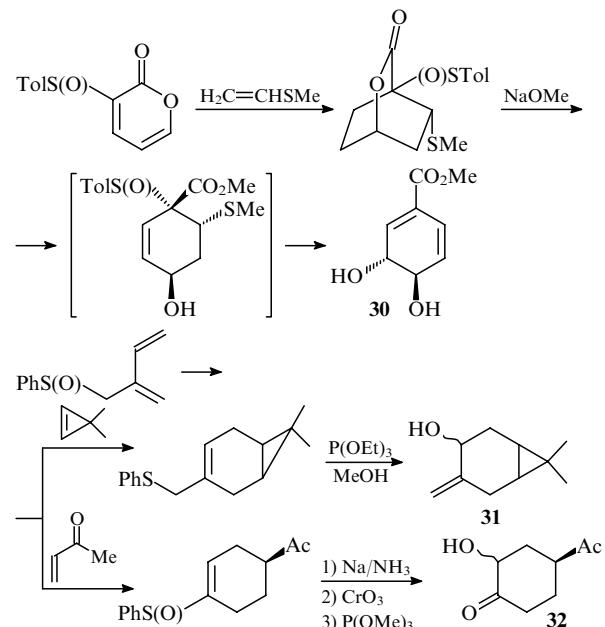
Первый пример подобного тандема — реакция Дильса–Альдера–сульфоксид-сульфенатная перегруппировка — опубликован в ранней работе Эванса с соавт.³⁹ Он получил с высоким выходом соединение **26** со скелетом алкалоида хазубанана путем трансформации (без выделения) аддукта **27**, синтезированного стереоселективно путем взаимодействия 1-фенилсульфинилбута-1,3-диена (**28**) с тетрагидробензиндолом (**29**).



Подобное совмещение реакций перспективно для синтеза биологически важных замещенных циклогексенолов, недоступных другими путями.³⁹ Однако этот подход до сих пор не нашел широкого применения в синтезе природных соединений.

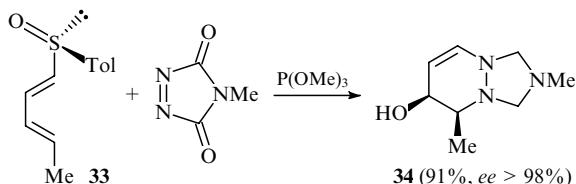
Есть несколько примеров реакций, которые не являются тандемными процессами, так как перегруппировке подвергались аддукты, выделенные в чистом виде.

Так, соединение **30** — ключевой интермедиат в полном синтезе хоризмовой кислоты — получено перегруппировкой

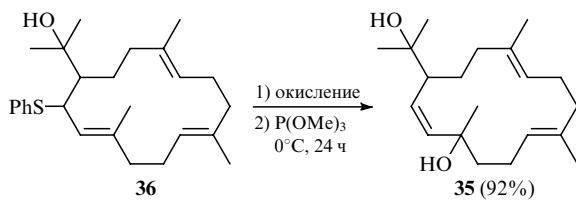


аддукта 2-(толилсульфинил)пирона с винилэтилсульфидом.⁴⁰ Перегруппировкой аддуктов 2-фенилсульфинилбути-1,3-диена с 3,3-диметилциклогептеною или с метилвинилкетоном получены каренолы **31** (смесь α - и β -изомеров в соотношении 7.5 : 1) и смесь изомеров 2-гидрокси-4-ацетилциклогексанона (**32**) соответственно.⁴¹

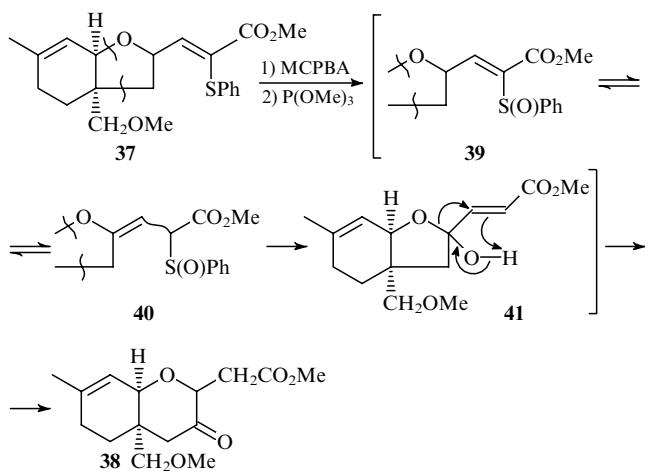
Задача осуществления асимметрического варианта tandem — реакция Дильса — Альдера — сульфоксид-сульфенатная перегруппировка — может быть решена при использовании в качестве диенов энантиомерно чистых 1-арилсульфинилбути-1,3-диенов с электронодонорным заместителем в положении 4. Так, при термической реакции таких диенов с избытком *N*-метилмалеинимида получены с высокими выходами в одном реакторе энантиомерно чистые соединения с циклогексеновыми звеньями.³⁸ В синтезе природных соединений эту методологию пока не использовали. Однако в одной из своих последних работ Карреню с соавт.⁴² описывает протекающую с количественным выходом в присутствии trimethylphosfita конденсацию $[S_R]$ -1-(1*E*,3*E*)-1-(толилсульфинил)пента-1,3-диена (**33**) с 4-метилдигидро-1,2,4-триазол-3,5-дионом, которая приводит к энантиомерно чистому соединению **34** — ключевому интермедиату для синтеза оптически активных β -гидрокси- γ -аминокислот.



Имеются и другие примеры использования спиртов, синтезированных реакцией Мислоу — Эванса, в качестве ключевых соединений при получении природных продуктов. Так, диол **35**, образующийся при перегруппировке эпимерной смеси сульфидоксидов, которая была получена при окислении сульфида **36**, является ключевым интермедиатом для синтеза цембреноидов.⁴³

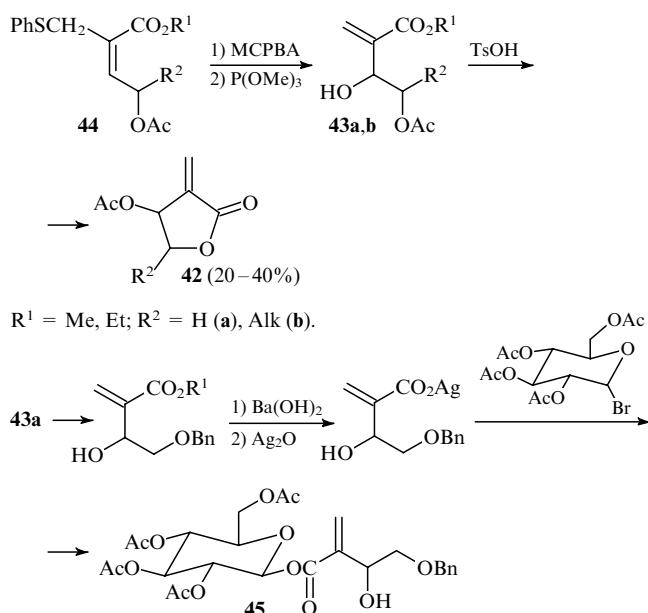


В работе⁴⁴ бициклический винилсульфид **37** использован для получения производного **38** — ключевого соединения в формальном синтезе секвитеценонидного звена активного противоопухолевого препарата варрукарина. Схема включает

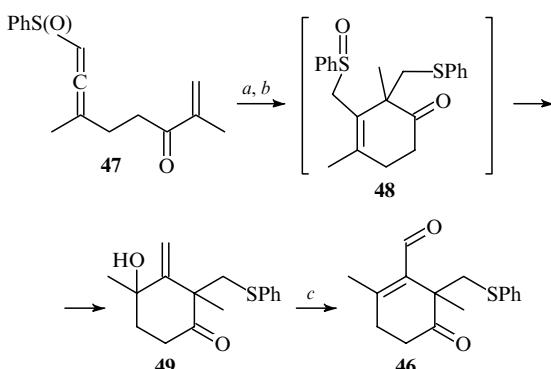


включает окисление сульфида **37** до винилсульфоксида **39** и затем каскадный процесс: изомеризацию в аллилсульфоксид **40** и перегруппировку последнего в аллильный спирт **41**, который спонтанно изомеризуется с расширением цикла, давая конечный продукт.

Общий метод получения β -гидрокси- и β -ацетокси- γ -лактонов **42** — предшественников веществ с аллергическим действием — основан⁴⁵ на циклизации замещенных аллильных спиртов типа **43**, которые получают в результате окисления и перегруппировки аллилсульфидов **44**. Этот метод использован в первом синтезе тюлипозида В — возбудителя аллергического дерматита, проявляющегося при постоянном контакте с луковицами тюльпанов. Предшественник тюлипозида В **45** синтезирован исходя из аллильного спирта **43a** и ацетобромглюкозы.



Для получения соединения **46** — ключевого интермедиата при подходе к синтезу активного противоопухолевого препарата таксола — исходным веществом послужил алленилсульфоксид **47**. При его обработке фенилтиолятом лития происходила каскадная реакция, сопровождающаяся циклизацией и перегруппировкой интермедиата **48**, содержащего аллилсульфоксидное звено. Окисление полученного третичного аллильного спирта **49** давало целевое соединение **46**.⁴⁶ Следует отметить, что при действии на сульфоксид **47** менее основного нуклеофила — PhMe₂Al — удалось выделить интермедиат **48**.

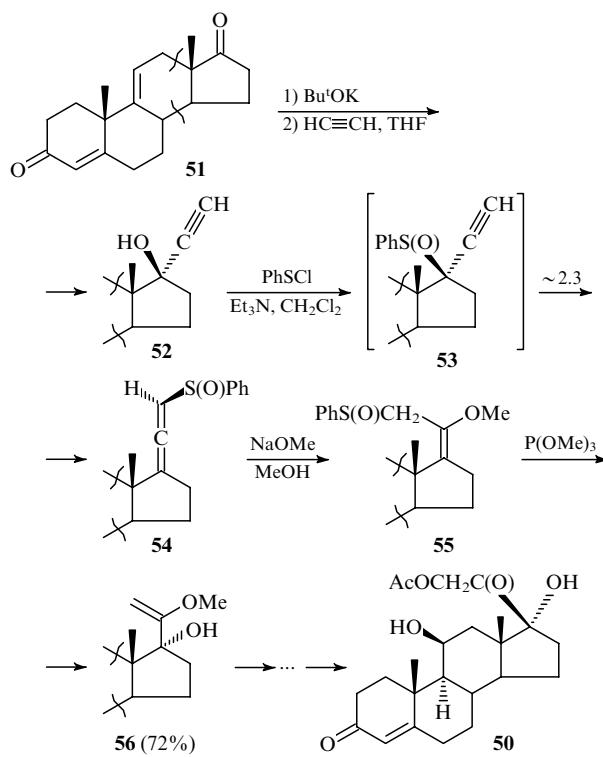


a) LiSPh, THF, 0°C; *b)* H₂O; *c)* Me₂N-C₆H₄-CrO₃·HCl, ClCH₂CH₂Cl, 100°C

2. Синтезы с использованием сигматропной перегруппировки пропаргилсульфенатов в алленилсульфоксиды

В синтезе природных соединений перегруппировку пропаргилсульфенатов в алленилсульфоксиды, открытую Браверманом (см.²), используют значительно реже, чем перегруппировку Мислоу–Эванса. Она является обратимым [2,3]-сигматропным процессом и проходит в мягких условиях. Однако она используется в синтезе природных продуктов только как удобный метод получения алленилсульфоксидов, исходя из доступных пропаргильных спиртов. В свою очередь, переход от алленилсульфоксидов к замещенным аллилсульфоксидам может быть осуществлен путем присоединения нуклеофилла по активированной связи C=C алленилсульфоксида.

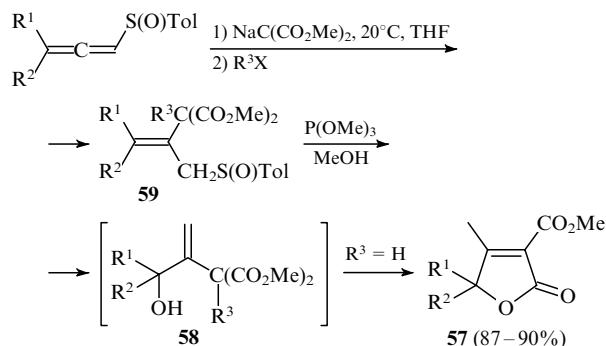
Так, в работе⁴⁷ предложен способ получения противовоспалительного препарата — ацетата гидрокортизона (50) — с характерной для кортикоидов группой COCH_2OH в положении 17 β .



В качестве исходного вещества использован легко доступный андрост-4,9(11)-диен-3,17-дион (51). Спирт 52, полученный селективным присоединением ацетилена по карбонильной группе в положении 17 соединения 51, при действии $\text{PhSCl}-\text{NEt}_3$ образует сульфенат 53, устойчивый лишь до -40°C , который в результате [2,3]-перегруппировки дает алленовый сульфоксид 54 в виде смеси изомеров. Присоединение метоксигруппы к двойной связи сульфоксида 54 приводит к эпимерной смеси аллилсульфоксидов 55, изомеризующихся в результате перегруппировки Мислоу–Эванса в аллильный спирт 56. В работе⁴⁷ изучена стереохимия всех стадий процесса, представляющего общий метод перехода от кето- к кортикоидам.

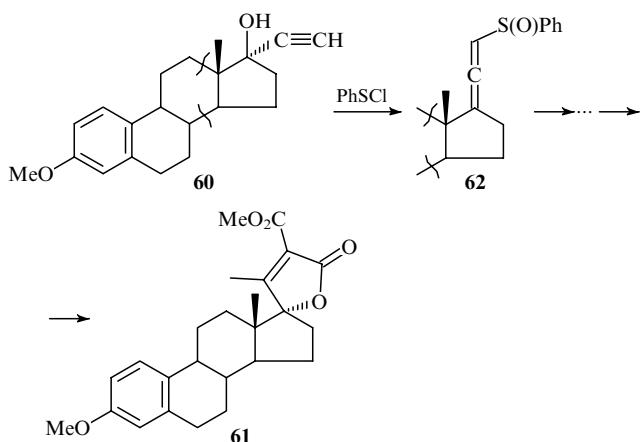
Присоединение алкинового фрагмента к карбонильной группе в комбинации с последующим десульфинированием алленилсульфоксидов действием MeLi использовано в работах^{48,49} для получения стероидов с аллиновыми заместителями.

Авторы работы⁵⁰ применили алленилсульфоксиды в качестве исходных веществ при разработке общего метода получения 2,5-дигидрофуранонов 57 путем циклизации замещенных аллильных спиртов 58 — продуктов [2,3]-перегруппировки аллилсульфоксидов 59. Соединения 59 были получены в результате присоединения натриймалонового эфира к алленилсульфоксидам.

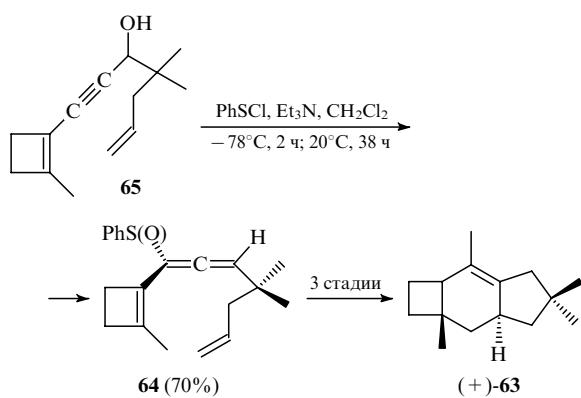


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$.

Этот метод использован также для перехода от местранола 60 к спиролактону 61 через алленилсульфоксид 62.⁵⁰



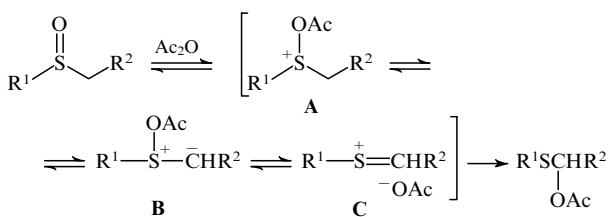
При синтезе сесквитерпеноида стерпурена ((+)-63) ключевой тетраеновый сульфоксид 64 создавали исходя из пропаргильного спирта 65.⁵¹



Другие примеры синтетического применения полученных аналогичным путем сульфоксидов, содержащих винилаллильный фрагмент, можно найти в обзоре⁵², в котором обсуждено использование винилалленов в синтезе метаболитов витамина D₃.

III. Синтезы на основе реакции Пуммерера

Реакция Пуммерера заключается в трансформации при действии электрофильных реагентов сульфоксидов, имеющих не менее одного α -атома водорода. Конечным результатом реакции насыщенных сульфоксидов является восстановление сульфинильной группы до сульфидной и окисление α -атома углерода. Считают,^{7,8,11,53} что процесс протекает через последовательные равновесные стадии образования иона ацилоксисульфония **A**, илида **B** и сульфениевого кationа **C**. Реакции завершаются атакой внутреннего или внешнего нуклеофила на кation **C**.



В синтезе природных соединений широко применяют все три основных экспериментальных варианта этой реакции.

Первый вариант — классическая реакция Пуммерера, при которой на сульфоксиды, не содержащие ненасыщенных групп в α,β -положении, действуют кислотами или их производными (чаще всего ангидридами), иногда с добавлением оснований. Первоначальными продуктами этих реакций являются α -ацилоксисульфиды, как показано выше.

Второй вариант — это так называемые сила-пуммереровские реакции. В этом случае в субстрате или в электрофильном реагенте имеются лабильные связи $Si-X$, вследствие чего реакции проходят в более мягких условиях, обычно при отрицательных температурах. В качестве силилирующих реагентов используют триметилхлорсилан⁵⁴ или другие кремнийсодержащие электрофилилы.

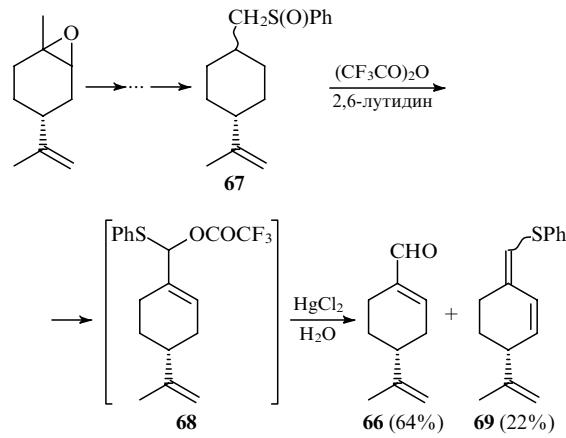
Третьим вариантом реакций Пуммерера являются аддитивные реакции. В качестве субстратов в них используют винилсульфоксиды, претерпевающие «пуммерероподобные» превращения при действии различных неорганических или органических электрофильных реагентов.⁵⁵ Особый интерес представляет вариант, предложенный Марино с соавт.,⁵⁶ когда электрофильным реагентом является дихлоркетен, полученный *in situ*.

Приведенные ниже примеры применения реакции Пуммерера в синтезе биологически активных соединений систематизированы в соответствии с природой нуклеофильного реагента, использованного в реакции с сульфениевым кationом.

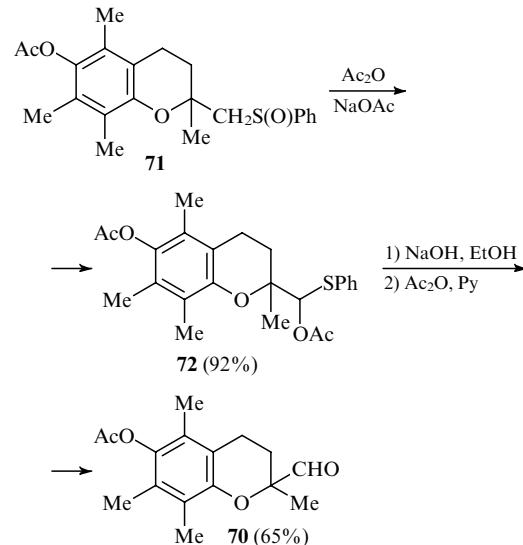
1. Синтезы с использованием гидролитического расщепления α -ацилоксисульфидов

Гидролиз образующихся в ходе классической реакции Пуммерера α -ацилоксисульфидов — удобный метод перехода от сульфоксидов к карбонильным соединениям. Эту реакцию обычно проводят действием щелочей с добавкой солей, таких как $HgCl_2$ или $CaCl_2$, облегчающих отрыв RS -группировки. В настоящем разделе приведены примеры конструирования этим методом карбонильных групп в молекулах природных соединений или в ключевых интермедиатах для их синтеза.

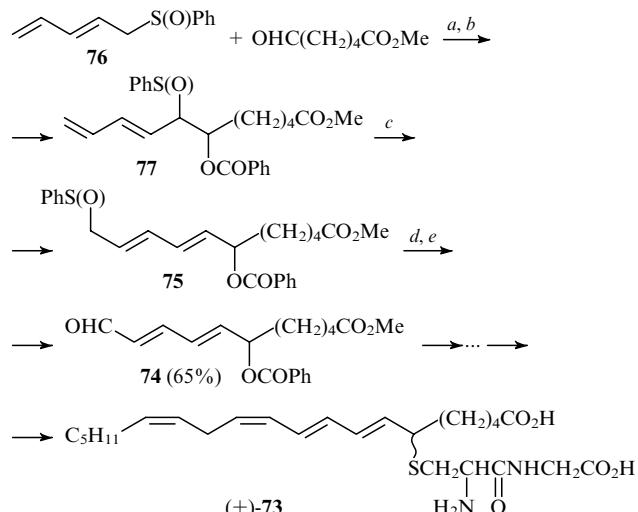
(*R*)-(+)-Перилловый альдегид (**66**) получили⁵⁷ исходя из энантиомерной смеси оптически активных сульфоксидов **67** (синтезированной в две стадии из (+)-лимоненэпоксида) гидролизом продукта реакции Пуммерера **68** без его выделения. Побочно протекающее дезацилирование интермедиата **68** дало винилсульфид **69**.



6-Ацетокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбальдегид (**70**) — ключевое исходное соединение в полном синтезе α -токоферола — синтезировали⁵⁸ из сульфоксида **71** путем гидролиза выделенного в индивидуальном виде α -ацилоксисульфида **72**.



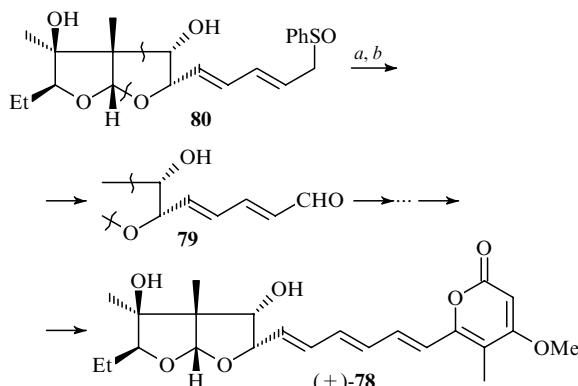
В синтезе рацемического 5-дезоксилейкотриена D ((\pm)-**73**) использован интермедиат **74**, полученный из сульфоксида **75** без выделения промежуточного ацилоксисульфида. Схема синтеза альдегида **74** включает реакцию 1-фенилсульфинил-



a) Bu^nLi ; *b)* $PhCOCl$, $-40^\circ C$; *c)* $25^\circ C$, 3 ч, *d)* Ac_2O , 2,6-лутидин, $(CF_3CO)_2O$, $NaOH$; *e)* $CaCO_3$, $HgCl_2$, $MeCN-H_2O$.

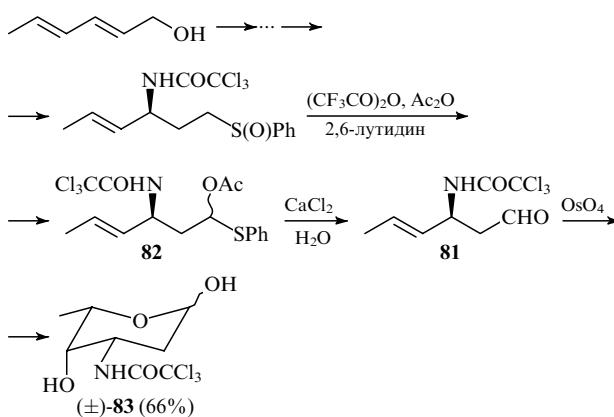
пента-2,4-диена **76** с метиловым эфиром 5-формилвалериановой кислоты в присутствии бутиллития и последующую миграцию сульфинильной группы в бензоильном производном **77**, которая очень легко происходит путем двухступенчатой [2,3]-перегруппировки.⁵⁹

В полном синтезе астелтоксина ((\pm)-**78**) на ключевой стадии альдегид **79** получен из сульфоксида **80** также без выделения промежуточного ацилоксисульфида.⁶⁰

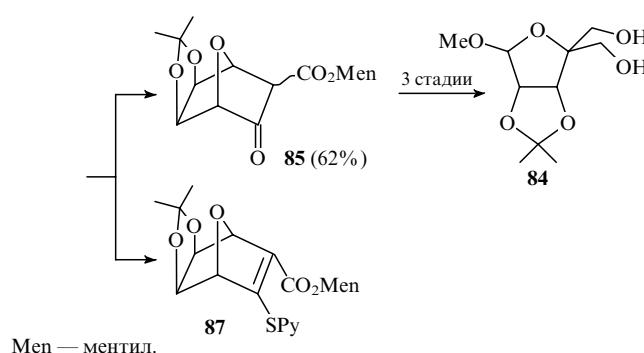
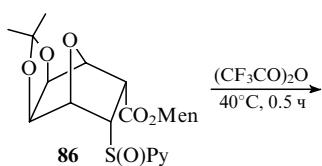


a) $(CF_3CO)_2O$, Ac_2O , 2,6-лутидин; b) $CaCl_2$, $HgCl_2$, $MeCN - H_2O$.

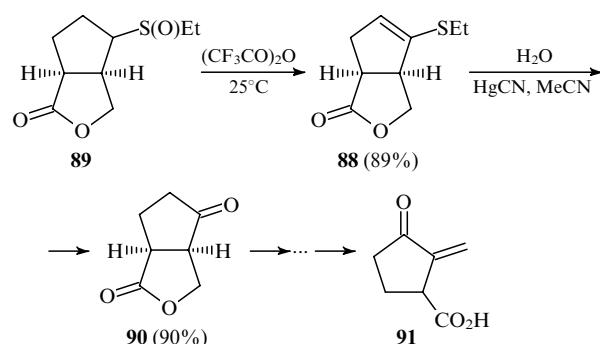
Исходя из сорбинового спирта синтезировали⁶¹ 3-трихлорацетиламиногекс-4-еналь (**81**). В этом случае выделяли промежуточный ацилоксисульфид **82**. Гидроксилирование альдегида **81** действием OsO_4 дало *N*-трихлорацетильное производное рацемического даунозамина (**83**) — углеводного фрагмента противоопухолевого антибиотика даунорубицина, используемого в клинической практике. Вариации этой методики позволяют синтезировать родственные углеводы — рацемические ванкозамин и ристозамин.⁶¹



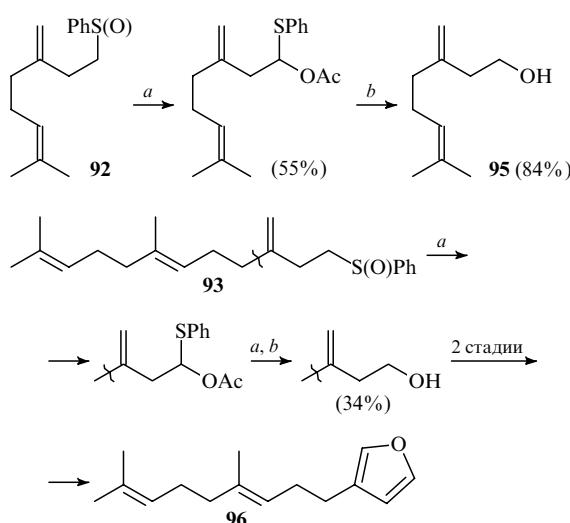
Разветвленный сахар **84** синтезировали в три стадии из кетоэфира **85**, являющегося основным продуктом реакции Пуммерера сульфинилзамещенного эфира **86**, который был получен в результате диеновой конденсации ментил-(*S*)-(2-пиридинилсульфинил)акрилата с фураном.⁶² При реакции Пуммерера из сульфоксида **86** образуется побочный продукт — винилсульфид **87**, кислотный гидролиз которого до кетоэфира **85** проходил с низким выходом (< 25%).⁶³



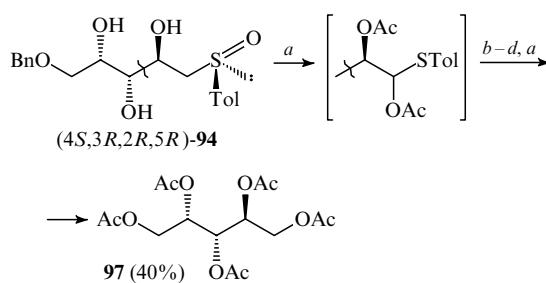
Однако описаны примеры легкого протекания подобной реакции. Так, из винилсульфида **88**, синтезированного в результате реакции Пуммерера из сульфоксида **89**, получили кетолактон **90** — непосредственный предшественник в синтезе противоопухолевого препарата саркомицина (**91**).⁶⁴



Ниже приведена схема, иллюстрирующая дополнительные возможности, которые появляются в результате комбинации классической реакции Пуммерера с дальнейшей трансформацией ее продуктов без их выделения. При совмещении гидролиза ацилоксисульфида с восстановлением промежуточного карбонильного соединения исходя из сульфоксидов **92**–**94** получили такие лабильные вещества, как γ -гераниол (**95**),⁶⁵ дендролазин (**96**),⁶⁶ а также энантиомерно чистый пента-*O*-ацетил-L-арabinит (**97**).⁶⁷

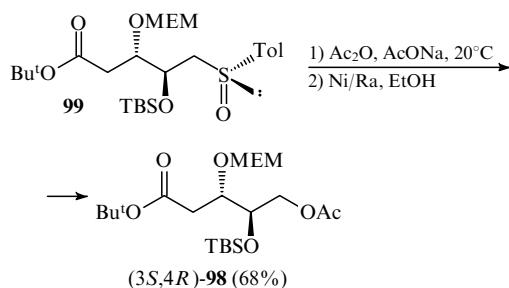


a) Ac_2O , $(CF_3CO)_2O$ (cat); b) $NaBH_4$, $EtOH$, H_2O .



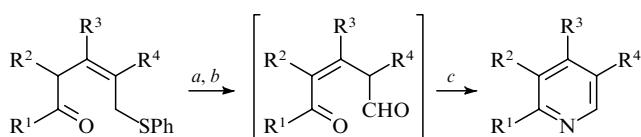
a) Ac_2O , AcONa ; b) Bu_2AlH ; c) Ac_2O ; d) Pd/C , C_6H_{10} .

В более поздних работах, например при синтезе 2-дезоксисахаров⁶⁸ или построении содержащего пять хиральных спиртовых центров фрагмента антибиотика нистатина A_1 ,⁶⁹ Солладье и соавт. многократно использовали еще одну модификацию ацилоксисульфидной группировки. Продукт реакции Пуммерера, очищенный лишь колоночной хроматографией, немедленно подвергали десульфированию действием никеля Ренея. Этот прием проиллюстрирован на примере получения производного **98** 2-дезокси-D-рибоновой кислоты, исходя из сульфоксида **99**.



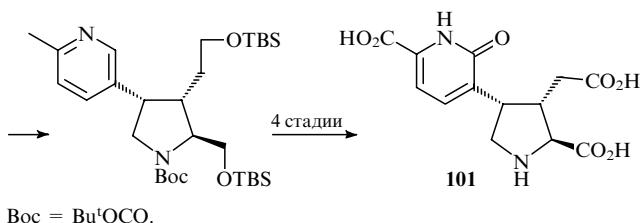
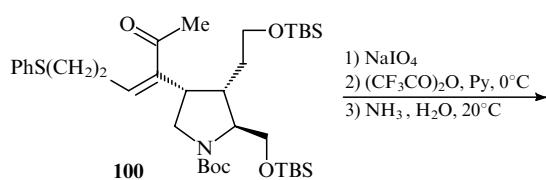
TBS = $\text{Bu}^1\text{Me}_2\text{Si}$.

При разработке метода получения замещенных пиридинов авторы работы⁷⁰ скомбинировали в одном процессе четыре реакции: окисление сульфида до сульфоксида, классическую реакцию Пуммерера, гидролиз α -ацилоксисульфида и образование пиридинового кольца действием амиака на промежуточный 1,5-кетоальдегид.



a) NaIO_4 , MeOH , H_2O ; b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py ; c) NH_3 , MeOH , H_2O .

Этот прием позволил⁷¹ исходя из фенилтиозамещенного пирролидина **100** синтезировать природный нейротоксин — акромеловую кислоту A (**101**). Аналогичным образом синтезирована изомерная акромеловая кислота B .⁷² В конце раздела будут приведены еще более сложные примеры синтетических схем с использованием реакции Пуммерера в качестве ключевой стадии.

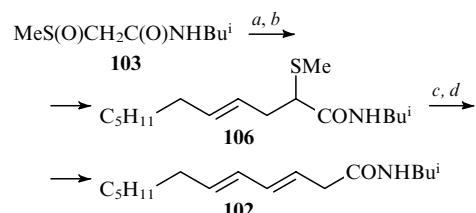


Вос = Bu^1OCO .

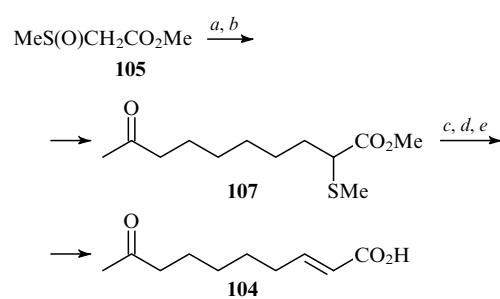
2. Синтезы на основе межмолекулярных реакций сульфений-катионов со связями $\text{C}=\text{C}$ алканов

Сульфений-капион — высокоеэлектрофильный реагент, особенно если в исходном сульфоксида имеются активирующие электроноакцепторные группы (чаще всего карбонильные группы). Он может реагировать даже со слабонуклеофильной $\text{C}=\text{C}$ -связью. Подобные межмолекулярные процессы использованы для синтеза преимущественно линейных ненасыщенных компонентов феромонов. Промежуточные соединения в большинстве работ не исследовали, поэтому механизм этих реакций неясен. Ишибаши с соавт.^{73–77} предлагает для них еновый механизм с участием сульфений-капиона.

Природный инсектицид пеллиторин (**102**) был получен⁷³ при действии окт-1-ена на продукт пуммереровской перегруппировки (метилсульфинил)ацетамида (**103**). (E)-9-Оксо-деп-2-еновая кислота (королевская субстанция (queen substance) пчел) (**104**) синтезирована аналогичным образом из метилового эфира метилсульфинилуксусной кислоты (**105**) и окт-1-ен-7-она.⁷⁴ Дополнительные $\text{C}=\text{C}$ -связи создавали термолизом сульфоксидов, полученных при окислении аддуктов **106** и **107**.

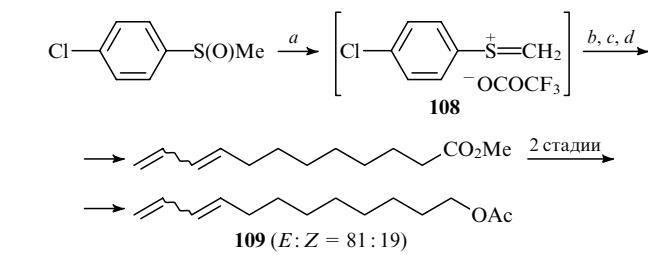


a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; b) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CH}_2$; c) NaIO_4 ; d) Δ .

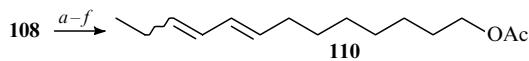


a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; b) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CH}_2$; c) NaIO_4 ; d) Δ ; e) OH^- .

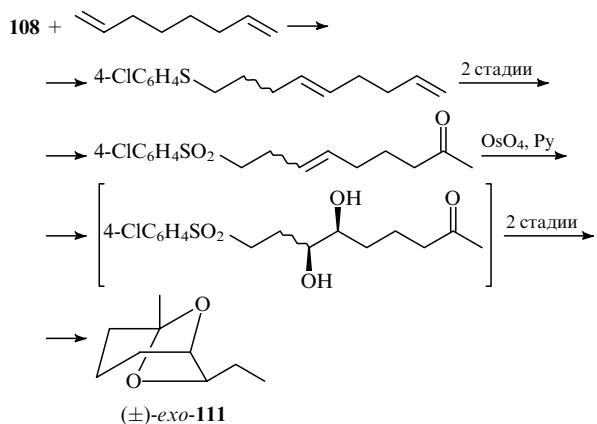
(*n*-Хлорфенил)метилсульфоксид оказался особенно удобным исходным веществом для подобных реакций. Реакцией Пуммерера из первоначального продукта **108** получили множество биологически активных соединений, например, половой феромон красной хлопковой моли (**109**) с соотношением (*E*)- и (*Z*)-изомеров, тождественным природному,⁷⁵ феромон некоторым бабочек-листоверок **110**,⁷⁶ а также бициклический экзо-бревикомин **111** — агрегатный феромон еловой совки (в смеси с 11% эндо-эпимера).⁷⁷



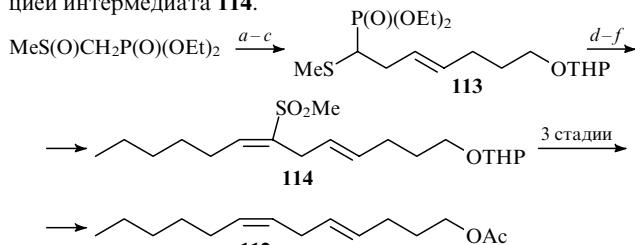
a) $(CF_3CO)_2O$; *b*) $\swarrow(CH_2)_8CO_2Me$; *c*) MCPBA; *d*) Δ .



a) \swarrowEt ; *b*) MCPBA; *c*) Bu^nLi ; *d*) $Br\swarrow$ OTHP; *e*) $EtNHLi$; *f*) $AcCl, AcOH$.



Для синтеза ацетата тридека-(4*E*,7*Z*)-ди-4,7-ен-1-ола (112) — феромона картофельной совки — авторы работы⁷⁸ выбрали в качестве исходного соединения фосфорзамещенный сульфид 113, полученный из (метилсульфинил)fosфоната в результате реакции Пуммерера и последующего взаимодействия с 5-гептилацетатом. Синтез завершался окислением серы в аддукте до сульфонильной группы, наращиванием цепочки по Хорнеру–Уодсворту–Эвансу путем взаимодействия с гексаналем и трехстадийной модификацией интермедиата 114.

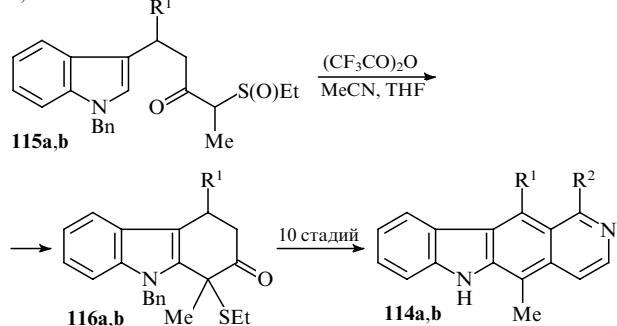


a) $(CF_3CO)_2O$; *b*) \swarrowOAc ; *c*) $Ph_2C=O$, H^+ ; *d*) MCPBA; *e*) Bu^nLi ; *f*) \swarrowO .

3. Циклизации с использованием внутримолекулярных реакций сульфений-катионов со связями C=C

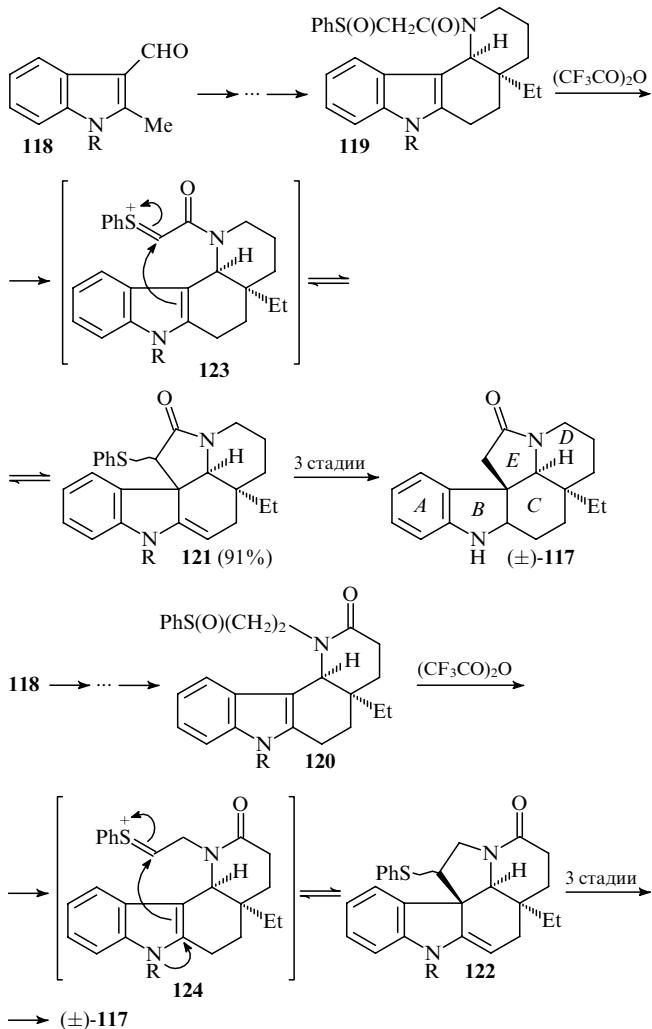
Значительно более плодотворным оказался внутримолекулярный вариант взаимодействия продуктов реакции Пуммерера и C=C-связей. При синтезе тетрациклических пиридо[4,3-*b*]карбазольных алкалоидов — оливацина (114a) и эллиптицина (114b) — ключевой являлась реакция сульфений-катиона, полученного из сульфинильного фрагмента соединений 115a,b, с C=C-связью индольного фрагмента.

Целевые алкалоиды 114a,b получены с достаточно высоким выходом десятистадийной трансформацией интермедиатов 116a,b.⁷⁹



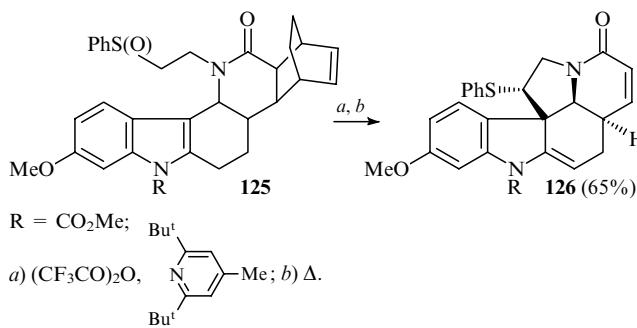
Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
116a	H		51
116b	Me		55
114a	H	Me	28
114b	Me	H	23

В области синтеза полициклических индольных алкалоидов наиболее систематическими являются работы Магнуса с соавт. (см. обзор⁸⁰), создавшего [2,3]-хинодиметановую стратегию построения этих алкалоидов. Удобным объектом для разработки методологии явился (±)-аспидоспермидин



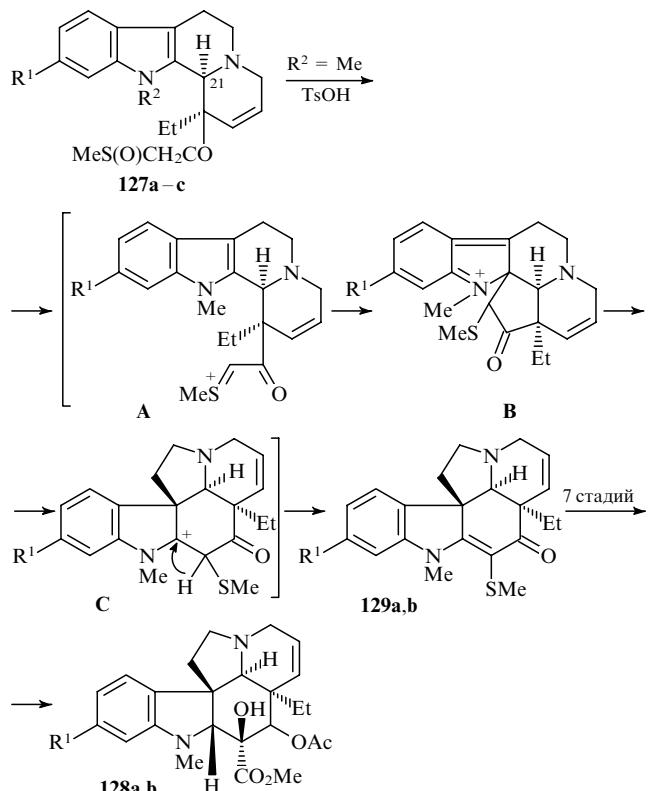
(117) — простейший представитель пентациклических алкалоидов растений группы *Aspidosperma*. Исходя из защищённого по азоту 2-метил-3-формилиндола (118) авторы⁸¹ синтезировали тетрагидро-7*H*-пиридо[3,2-*c*]карбазолы 119 и 120. Соединение 119 содержит сульфинилзамещенную эзоциклическую амидную группировку, а соединение 120 — эндоциклическую. В условиях реакции Пуммерера в соединениях 121 и 122 с необыкновенной легкостью происходит циклизация с образованием кольца *E*, как полагают, через интермедиаты 123, 124 соответственно. После снятия защиты с индолинового атома азота и восстановительного удаления карбонильной и сульфидной группировок рацемический аспидоспермидин 117 получен с суммарным выходом 6.3% через соединение 119 и с суммарным выходом 11.7% через соединение 120. Циклизация проходит с исключительной стереоселективностью, приводя к природному *cis*-сочленению циклов. Легкость протекания циклизации обеспечивается сближенностью сульфений-катиона и π -электронной системы нуклеофильного индолинового фрагмента.

Электронные или стерические факторы, замедляющие образование цикла, могут (ввиду равновесной природы этой реакции) способствовать другим превращениям содержащего сульфений-ион интермедиата. Так, в стандартных условиях реакции Пуммерера не удалось построить кольцо *E* индолиновых аспидосперминовых алкалоидов исходя из модельного соединения 125, содержащего в бензольном кольце электронодонорную метоксигруппу, характерную для алкалоидов винбластинового и виндолинового типа. Циклизацию удалось провести⁸² действием трифторуксусного ангидрида в присутствии основания — 2,6-ди-*трем*-бутил-4-метилпиридина. После термолиза соединение 126 было получено с достаточно высоким выходом.



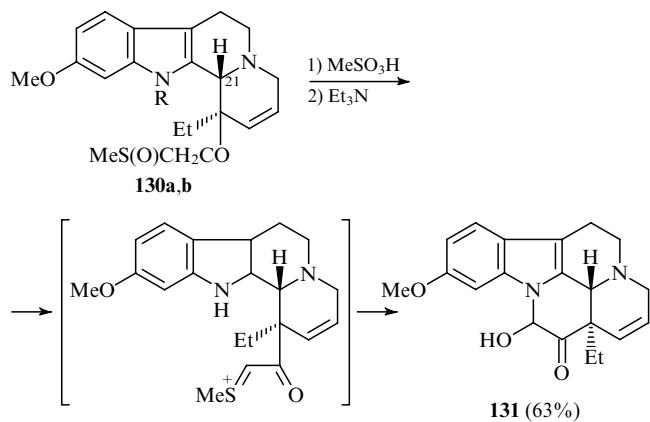
Магнус не распространил эту находку на природные алкалоиды ряда винбластина и виндолина, возможно потому, что Ланглуа и соавт.⁸³ опубликовали оригинальный метод их получения, который также основан на реакции Пуммерера, но в качестве исходных веществ использованы содержащие β -кетосульфинильный фрагмент тетрагидроиндоло[2,3-*a*]хинолизидины типа 127. Из соединений 127a,b, в которых индолиновый атом азота блокирован метильной группой, получили виндолин (128a) и виндорозин (128b). В условиях реакции Пуммерера они претерпевают ретробиомиметическую перегруппировку через интермедиаты A \rightarrow B \rightarrow C. Реакция начинается с взаимодействия сульфений-катиона и индолиновой C=C-связи, а завершается построением цикла E в ключевых для целевых алкалоидов соединениях 129a,b. Если индолиновый атом азота не защищен (как в предшественниках 127c или 130a), то в условиях реакции Пуммерера становится возможной реакция индолиновой связи C=C с близко расположенным сульфений-катионом (через интермедиат D), приводящая к алкалоидам типа эбурна, например к соединению 131. Однако для того чтобы это направление стало преобладающим, необходимо дополнительное экранирование ин-

долиной C=C-связи β -атомом водорода при атоме C(21), как в индолохинолизидине 130a.⁸⁴



Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
127a	OMe	Me	—
127b	H	Me	—
127c	H	H	—
128a	OMe		10 (суммарный)
128b	H		—
129a	OMe		73
129b	H		70

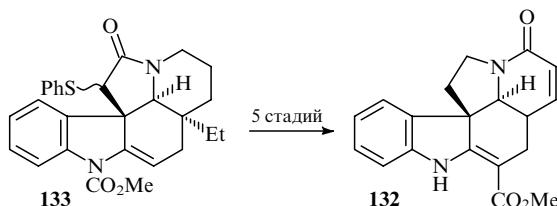
Из эпимерного соединения 127c с α -атомом водорода при атоме C(21) в ходе реакции Пуммерера образуется смесь алкалоидов типа аспидоспермидина и эбурна с преобладанием первых.⁸⁵



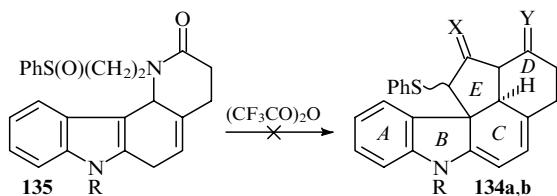
Виндолин 128a получают с одинаковой легкостью из эпимерных по атому C(21) предшественников 127a или 130b. Предполагают,⁸⁴ что благодаря быстрой обратимой изоме-

ризации по типу реакции Манниха в ходе процесса происходит превращение соединения **130b** в соединение **127a**. Этот обратимый процесс, по-видимому, также является причиной рацемизации, наблюдающейся при попытке получения энантиомерно чистых алкалоидов этого ряда из оптически чистых индолохинолизидинов.^{84, 86}

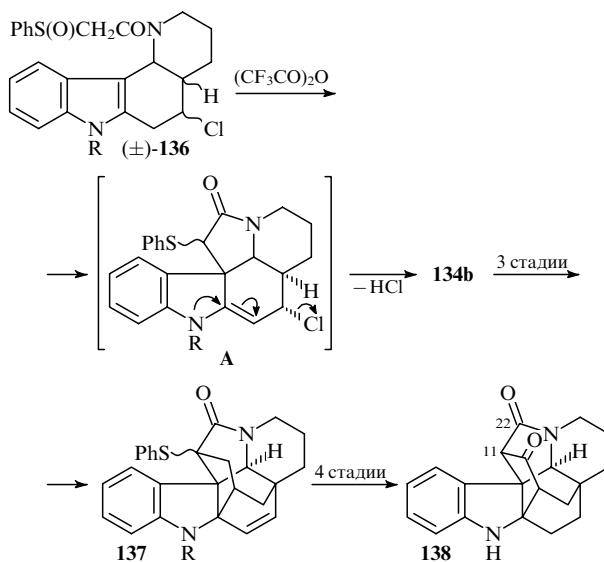
Дальнейший прогресс в работах Магнуса по синтезу алкалоидов группы аспидоспермина связан с использованием дополнительной функционализации пентациклических тиосодержащих амидов. Так, рацемический 8-оксатаберсонин (132) получили⁸⁷ из пентацикла 133 в пять стадий.



Более сложной задачей являлся переход к гептациклическим алкалоидам ряда копсана: для этого понадобилось создание ключевого соединения **134a** с диеновой системой в кольце *C*. Из-за того, что в условиях реакции Пуммерера ароматизация кольца *C* конкурировала с циклизацией, использование диенового предшественника **135** не привело к образованию соединения **134a**. Хлорсодержащий аналог **136** реагировал в нужном направлении,⁸⁸ а в интермедиате **A** легко проходило дегидрохлорирование.



R = SO₂C₆H₄OMe-4; X = H, Y = O (**a**); X = O, Y = H (**b**).

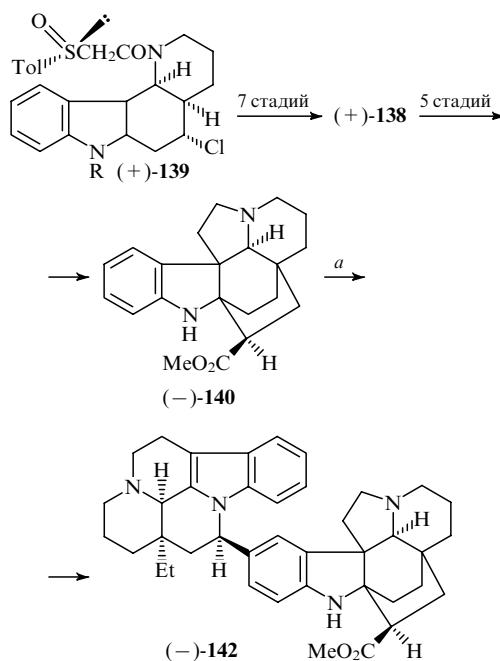


R = SO₂C₆H₄OMe-4.

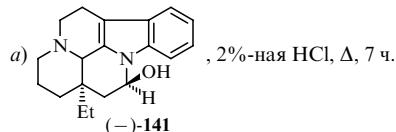
С использованием полученного пентацикла **134b** был проведен в одном реакторе синтез гептациклической структуры **137**, содержащей все основные элементы копсановой системы. Для этого применили аллирирование по атому С(11) с последующей внутримолекулярной диеновой конденсацией при участии диеновой системы кольца *C*. Из соедине-

ния 137 в четыре стадии (для образования кетогруппы при атоме C(22) использована реакция Пуммерера промежуточного C(22)-сульфоксида) вышли на ключевой алкалоид ряда — (\pm) -10,22-диоксокопсан (138). Из него легко получили C(22)-оксокопсан и эпимерные C(22)-копсанолы.

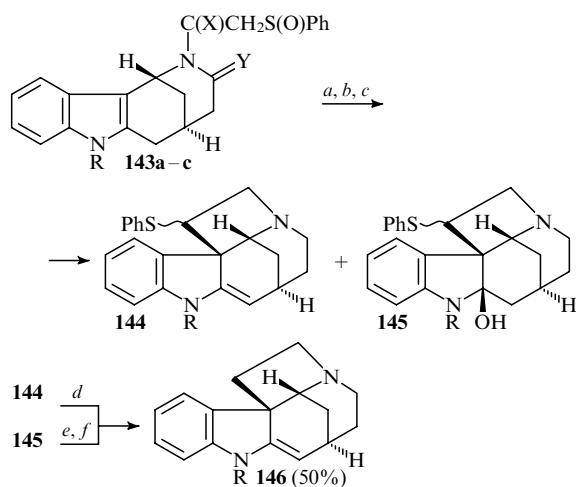
Подобная методология использована⁸⁹ и для синтеза оптически активного (+)-диоксокопасана ((+)-**138**) на основе энантиомерно чистого, в том числе и по сульфинильной группе, тетрациклического предшественника (+)-**139**. В работе⁸⁹ не приведены данные об оптической чистоте и абсолютной конфигурации продуктов. Однако переход к (−)-копсинину (**140**) и его конденсация с оптически чистым (−)-эбурнамином ((−)-**141**) привели к бисиндельному (−)-норплейомутину ((−)-**142**) с удельным вращением природного алкалоида.



R = SO₂C₆H₄OMe-4;

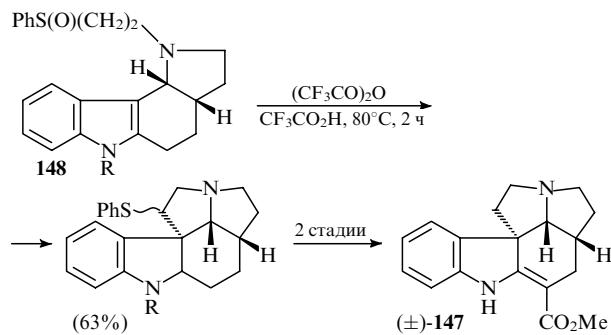


Для создания пятого цикла более напряженной системы алкалоидов растений семейства *Strychnos* методология Магнуса с использованием как предшественника **143a**, содержащего экзоциклическую сульфиниламидную группировку, так и предшественника **143b** — эндоциклического амида, не дала хороших результатов.⁹⁰ Стерические трудности для выгодного размещения сульфений-иона относительно индольной C=C-связи удалось преодолеть⁹¹ путем использования более гибкой сульфинилалкиламинной группировки в тетрациклическом предшественнике **143c**. В этом случае реакция после обычного действия трифтормуксусного ангидрида остановилась на образовании α -ацилоксисульфида, который не выделяя переводили в продукт циклизации **144** действием эфира трехфтористого бора. Выход был недостаточно высоким; одновременно получали нежелательный продукт гидратации **145**. Тем не менее работу⁹¹ можно считать формальным синтезом стрихниновых алкалоидов. Полученное с 50%-ным выходом соединение **146** является 20-дезэтилированным аналогом синтезированного ранее⁹² последнего интермедиата в цепочке синтеза важнейших представителей стрихниновых алкалоидов: тубифолина, тубифолидина и др.



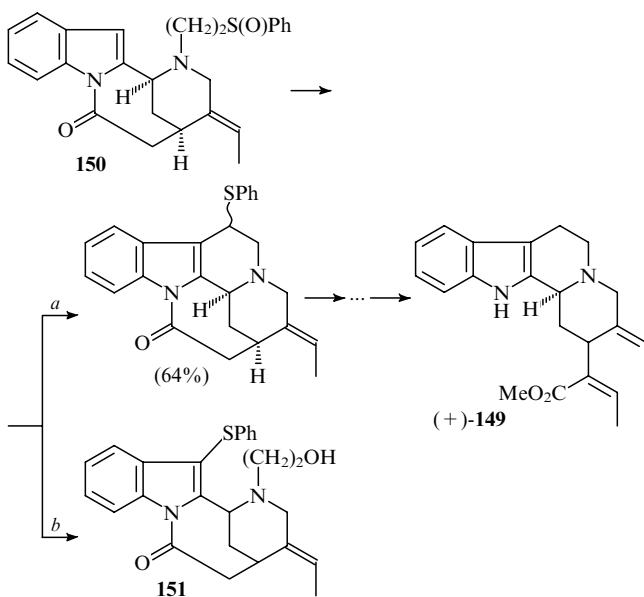
$R = CO_2Me$; $X = O$, $Y = H_2$ (a); $X = H_2$, $Y = O$ (b); $X = Y = H_2$ (c);
a) $X = Y = H_2$, $(CF_3CO)_2O$; b) $BF_3 \cdot Et_2O$; c) CH_2Cl_2 , Δ , 4 ч;
d) Ni/Ra ; e) $TsOH$, $20^\circ C$; f) Ni/Ra .

Сульфинилалкиламины удачно использованы в синтезах других групп алкалоидов. (\pm) -Дезэтилибофиллидин (147) получили⁹³ стандартной реакцией Пуммерера из тетрациклического соединения 148 путем построения пятого цикла.



$R = CO_2Me$.

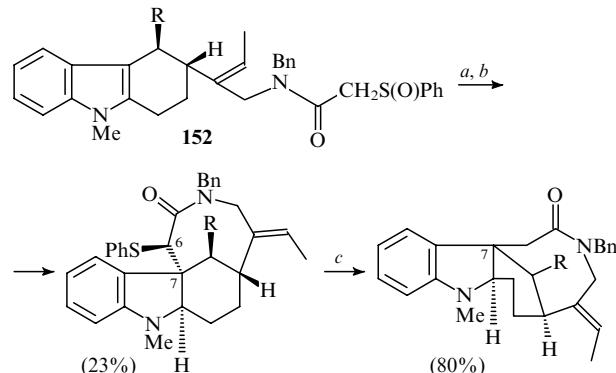
При формальном синтезе (\pm) -гейсошицина (149) исходя из предшественника 150 удалось успешно построить шестичленный цикл только в условиях сила-пуммереровского процесса.⁹⁴ В условиях классической реакции Пуммерера соеди-



a) Me_3SiOCF_3 , $20^\circ C$; b) $(CF_3CO)_2O$, CF_3CO_2H .

нение 150 неожиданно вместо циклизации образовало гидроксисульфид 151. В специальном исследовании⁹⁵ было обнаружено, что подобная аномальная реакция Пуммерера характерна для индолевых производных, незамещенных по положению C(3), и объясняется предварительным образованием семичленного цикла.

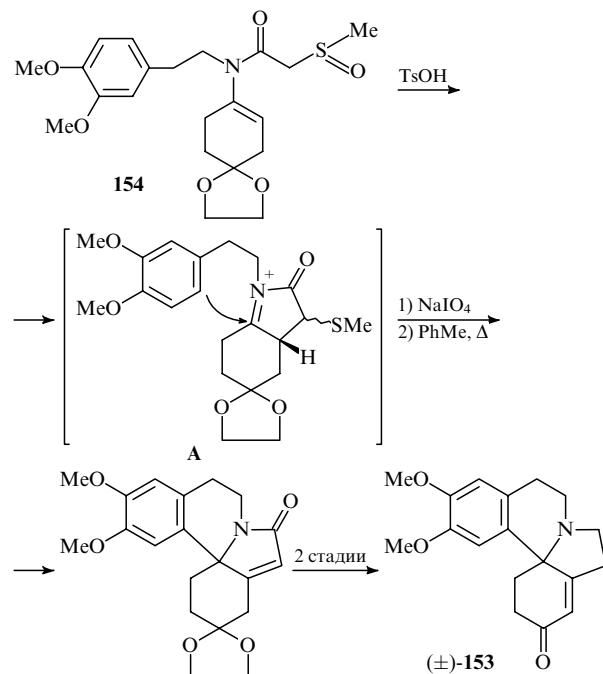
Эта же группа авторов впервые осуществила⁹⁶ синтез алкалоида ряда 3,4-секоакуамалина путем циклизации в условиях реакции Пуммерера сульфоксида 152. При этом был создан сильно напряженный четвертичный центр при атоме C(7) за счет образования восьмичленного лактамного цикла.



a) $(CF_3CO)_2O$, CH_2Cl_2 ; b) $NaCNBH_3$; c) Ni/Ra , $EtOH$.

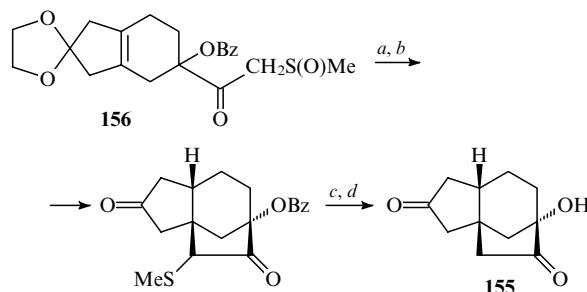
4. Синтез циклических соединений путем внутримолекулярных реакций сульфений-катионов с различными нуклеофильными «ловушками»

Реакцию Пуммерера все чаще используют для построения разнообразных циклов, в том числе природных, преимущественно гетероциклов (см. обзор¹²), и в меньшей степени — карбоциклов. Природные гетероциклы конструируют с помощью внутримолекулярного связывания сульфений-катаиона различными нуклеофильными «ловушками». Нуклеофилами могут служить C=C-связи, отличные от индолевых, как в изящном синтезе алкалоида (\pm) -3-дезметоксиэритратидиона (153),⁹⁷ исходным веществом для кото-



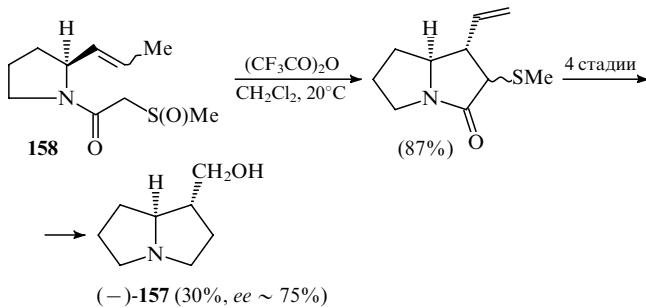
рого послужил замещенный сульфинилацетамид **154**. Он подвергался двойной циклизации через интермедиат A.

При получении ключевого исходного соединения **155** для синтеза гиббериллиновой кислоты циклизация также происходила за счет внутримолекулярной реакции сульфений-катиона с двойной связью соединения **156**.⁹⁸

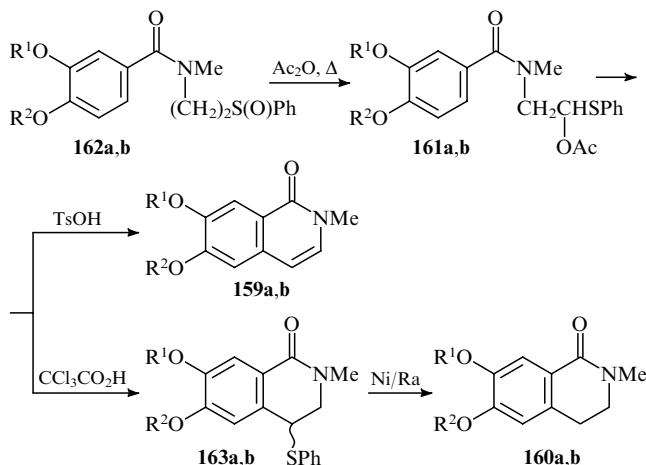


a) $(CF_3CO)_2O$; b) $SnCl_4$; c) Ni/Ra ; d) $H_2, Pd/C$.

Ишибаши с соавт. использовал внутримолекулярную реакцию сульфений-катиона и C=C-связи для создания общего формального метода синтеза пиррозилидиновых алкалоидов,⁹⁹ а также для построения оптически активного (–)-тракхелантамидина (**157**) из предшественника **158**.¹⁰⁰



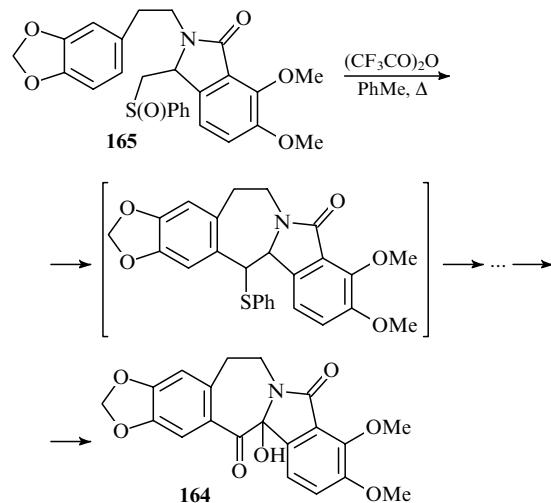
Циклизация может происходить за счет напоминающего реакцию Фриделя – Крафтса связывания сульфений-катиона ароматическим кольцом, содержащим активирующие алкоксигруппы. Так, изохинолоновые алкалоиды — диметоксиизокарбостирил (**159a**) и дорианин (**159b**), — а также N-метилкоридальдин (**160a**) и оксигидрастинин (**160b**) синтезировали из общих предшественников **161a,b**.¹⁰¹ Последние были получены при действии Ac_2O на алкиламиды **162a,b**. Циклизация α -ацетоксисульфидов **161a,b** действием $TsOH$ приводила к алкалоидам **159a,b**, а при обработке соединений



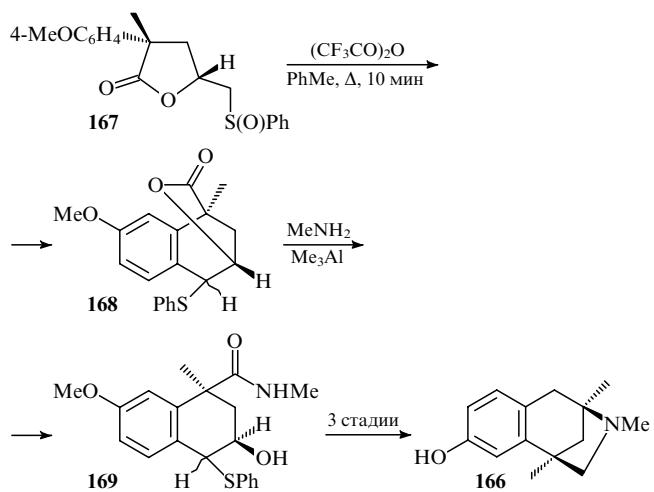
$R^1 = R^2 = Me$ (**a**), $R^1 - R^2 = CH_2$ (**b**).

161a,b CCl_3CO_2H получались интермедиаты **163a,b**, которые при десульфировании давали соединения **160a,b**.

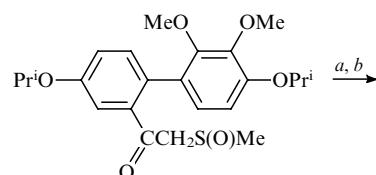
Аналогичным способом из соответствующего ароматического аминосульфоксида получен тетрагидроизохинолиновый алкалоид гидрогидрастинин,¹⁰² а также осуществлен формальный синтез поликлинического алкалоида чиленина (**164**),¹⁰³ причем его семичленное кольцо было построено при циклизации предшественника **165**.

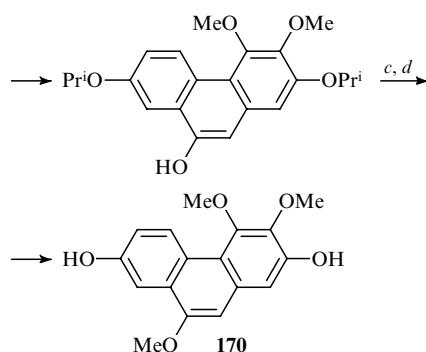


(+)-Афанорфин (**166**) с удельным вращением природного алкалоида синтезирован¹⁰⁴ из оптически активного сульфинилзамещенного лактона **167**. В результате реакции Пуммерера происходит циклизация с образованием смеси энантиомерных лактонов **168**. Лактонное кольцо размыкали действием метиламина, а полученный бициклический интермедиат **169** в три стадии превращали в целевой алкалоид **166**.



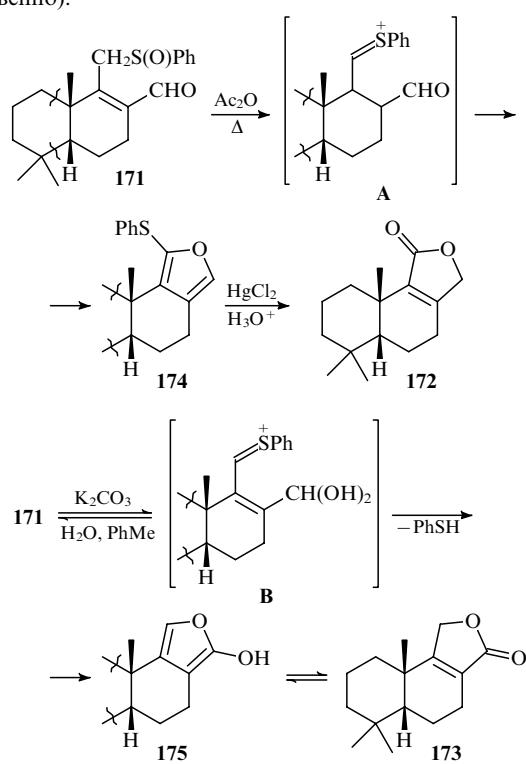
Еще одним примером является короткий синтез гимнопузина (**170**) — первого представителя природного фенантрена с кислородсодержащим заместителем при атоме C(10).¹⁰⁵ Следует отметить, что в результате этого синтеза доказано строение природного гимнопузина.



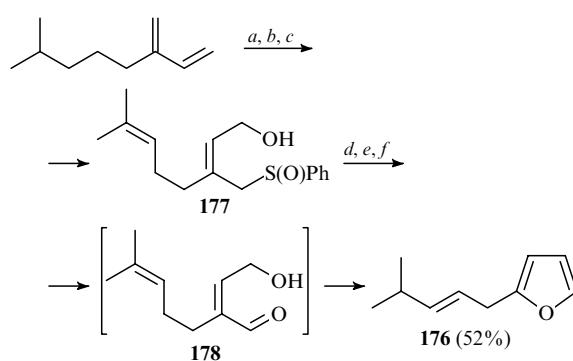


a) $(CF_3CO)_2O$; b) Na/NH_3 ; c) $(MeO)_2SO_4, CaCO_3$; d) BCl_3, CH_2Cl_2 .

Кислородсодержащие группировки также могут участвовать во внутримолекулярном взаимодействии с сульфений-катионом с образованием оксаациклов. Так, за счет участия в циклизации альдегидной группы из сульфинилзамещенного α, β -ненасыщенного альдегида 171 в условиях реакции Пуммерера синтезировали бутенолиды — изодримерин (172) или конфертифолин (173) — через промежуточные соединения 174 или 175, содержащие замещенные фурановые кольца.^{106, 107} Возможный механизм процесса связан с участием свободной (при действии Ac_2O) или гидратированной альдегидной группы (при нагревании в водном диоксане в присутствии K_2CO_3) (переходные состояния **A** и **B** соответственно).

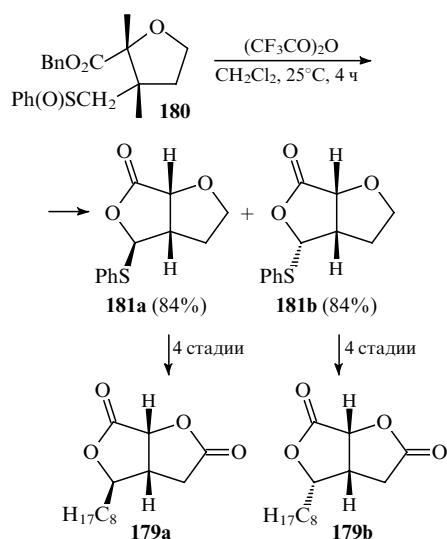


Короткий синтез в одном реакторе фуранотерпена периллена (176) (компоненты коммуникационных секретов ряда насекомых) был осуществлен с использованием сила-пуммереровской перегруппировки гидроксилсодержащего аллилсульфоксида 177, легко получаемого из аддукта β -мирцена с бензолсульфинилхлоридом.¹⁰⁸ Авторы этой работы считают, что фурановый цикл в данном случае образуется из промежуточного гидроксиальдегида 178.

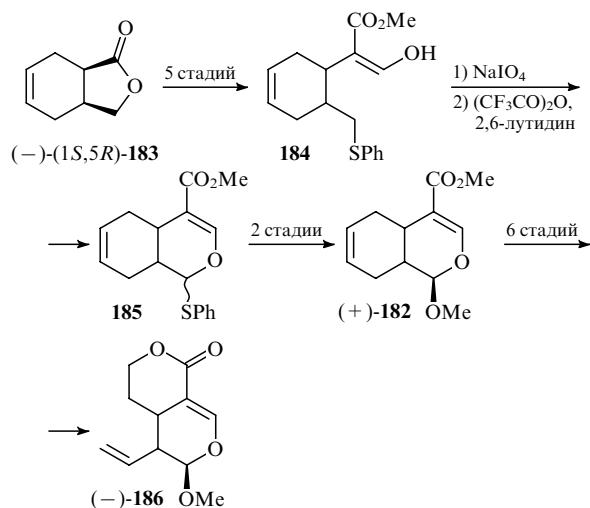


a) $PhSOCl$, 5 кбар; b) $AcOK, AcOH$; c) $H_2SO_4, MeOH$; d) $Bu^aLi, -85^\circ C$; e) $Me_3SiCl, -85 \rightarrow 25^\circ C$; f) H_2O, C_5H_{12} .

Примером участия сложноэфирной группировки в циклизации этого типа может служить синтез бициклических лактонов 179a,b, являющихся 3-норметиленовыми аналогами авенколида и изоавенколида соответственно.¹⁰⁹ В результате реакции Пуммерера из оптически активного сульфинилзамещенного эфира тетрагидрофуранкарбоновой кислоты 180 получена смесь диастереомерных бициклических соединений 181a,b в соотношении 5:1. Каждое из них в четыре стадии было превращено в целевые соединения 179a,b.

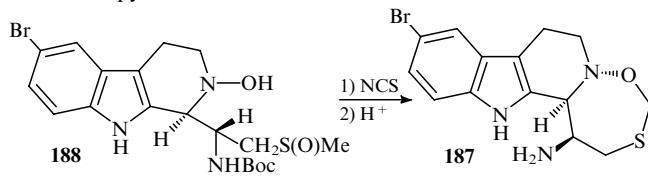


Замыкание цикла может происходить при участии OH-группы. Оптически активное производное пирана — (+)-182 — является общим ключевым интермедиатом для



энантиоспецифических синтезов иридоидных монотерпенов. Его получили¹¹⁰ из бициклического лактона **183**, содержащего необходимые хиральные центры. Реакциями, не затрагивающими последних, соединение **183** превращали в сульфид **184**. Окисление до сульфоксида и циклизация, происходящая в результате реакции Пуммерера с участием енольного гидроксила, приводили к соединению **185**, в котором осуществляли замену SPh-группы на OMe. Из соединения **182** в шесть стадий получен метилацеталь иридоидного агликона сверозида **186**.

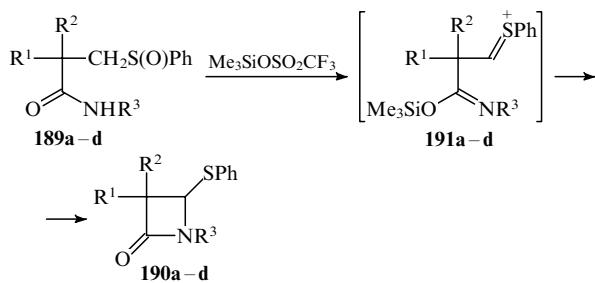
При конструировании семичленного оксатиазепинового цикла, входящего в молекулу L-эудистамина (**187**),¹¹¹ активного против *Herpes simplex*, интермедиат **188** ввели в реакцию Пуммерера, в ходе которой сульфений-ион реагировал с соседней группой N-OH.



NCS — *N*-хлорсукцинимид.

Реакция Пуммерера использована в химии пенициллинов и родственных им биологически активных лактамов. С ее помощью удается превратить сравнительно малоактивные сульфоксида ряда пенами в обладающие высокой биологической активностью производные пенема (см., например, работы^{112, 113}).

Наиболее интересные результаты получены при циклизации β -амидосульфоксидов, когда сульфений-катионы реагировали внутримолекулярно с атомом азота иминогруппы, образуя замещенные лактамы. Так, Канеко¹¹⁴ впервые осуществил внутримолекулярную циклизацию в мягких условиях сила-пуммеровского процесса при действии силилового эфира трифторметансульфокислоты на β -амидосульфоксиды **189a–d**, в результате чего образовались 4-арилтиозамещенные лактамы **190a–d**. Он показал, что соединение **189c**, содержащее один β -алкильный заместитель, дает преимущественно *cis*-3,4-дизамещенный лактам **190c**, а энтиомерно чистые предшественники — (*R*)- или (*S*)-**189d** — образуют оптически активные (*R*)- или (*S*)-лактамы **190d** с *ee* ~ 67% (см.¹¹⁵).[‡] Эти результаты позволили Канеко поддержать предположение о корреляции между механизмом реакции Пуммерера (с участием сульфениевого интермедиата **191**) и первой стадией биосинтеза лактамных антибиотиков.

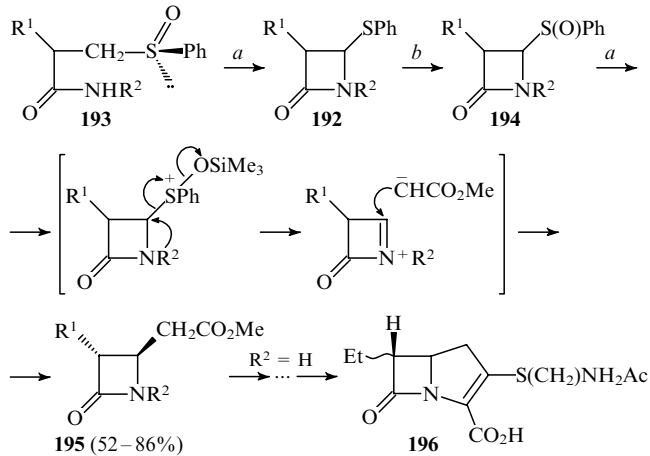


$R^1 = R^2 = Me, R^3 = O\text{Bn}$ (**a**); $R^1 = R^2 = H, R^3 = O\text{Bn}$ (**b**);
 $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$ (**c**); $R^1, R^2, R^3 = H$ (**d**).

Большой вклад в решение проблем синтеза β -лактамов внес Кита с соавт. Он показал, что с помощью предложенных им¹¹⁶ универсальных силилирующих агентов — силилкетен-ацеталей — можно легко синтезировать азотистые гетеро-

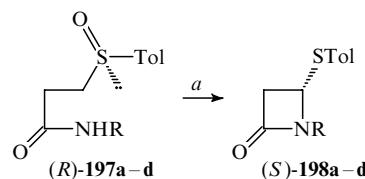
[‡] К сожалению, в работе¹¹⁵ не были доказаны абсолютные конфигурации использованных соединений.

циклы, содержащие в α -положении тиогруппу. Эта методология сначала была опробована на примере пуммеровской циклизации ω -амидосульфоксидов в интермедиаты для получения пирролизидиновых и индолизиновых алкалоидов.¹¹⁷ Затем метод был распространен на получение β -лактамных карбапенемов, исходя из β -амидосульфоксидов.¹¹⁸ В качестве исходных веществ использовали 4-(арилтио)азетидин-2-оны **192**, полученные действием метил(триметилсил)кетенацетала на амидосульфоксиды **193**. Соединения **192** окисляли до сульфоксидов **194**. Последние при действии того же кетен-ацетала претерпевают превращение в *trans*-дизамещенные азетидин-2-оны со сложноэфирными группировками при атоме C(4) (**195**), соотношение *trans*:*cis* = (89–95):(5–11) — ключевые предшественники в синтезе β -лактамных антибиотиков карбапенемов. Этим путем получены рацемические карбапенем PS-5 (**196**)¹¹⁹ и β -метилкарбапенем,¹²⁰ а из энтиомерно чистого β -амидосульфоксида типа соединения **193** осуществлен энантиоселективный синтез тиенамицина.¹²¹



a) $\text{Me}_3\text{SiO} \text{---} \text{ZnI}_2 \text{ (cat), MeCN, } 20^\circ\text{C}$, *b*) окисление.

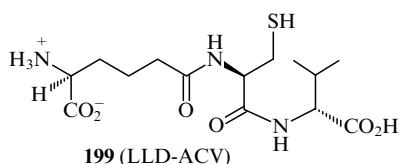
Кита с соавт.¹²² показал также, что исходя из оптически активных β -амидосульфоксидов, например из (*R*)-**197a–d**, получают с высоким выходом (*S*)-(толилтио)лактамы **198a–d** (*ee* 82–83%), а из (*S*)-**197a–d** — соответствующие (*R*)-лактамы с высокой энантиоселективностью. Таким образом, Кита с соавт. не только повысил энантиоселективность этой реакции по сравнению с методом Канеко,¹¹⁴ но также строго доказал передачу асимметрии от сульфинильной группы на атом C(4) лактамного кольца в ходе циклизации.



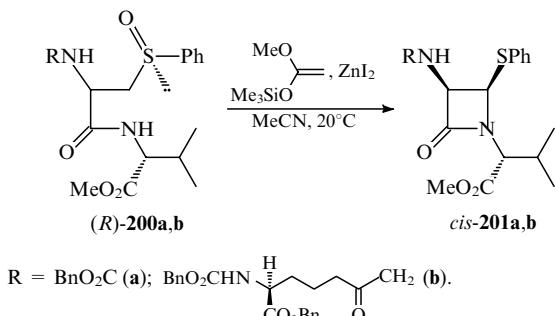
$R = \text{MeCHPh}$ (**a**), Bn (**b**), CHPh_2 (**c**), $2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**d**);

a) $\text{Me}_3\text{SiO} \text{---} \text{ZnI}_2 \text{ (cat), MeCN, } 20^\circ\text{C}$.

Механизм первой стадии биосинтеза пенициллинов — построение *cis*-дизамещенного лактамного кольца окислительной циклизацией трипептида δ -(L- α -аминоацил)-L-цистеинил-D-валина (**199**) (трипептида Арнштейна, LLD-ACV), признанного¹²³ в качестве прямого предшественника изопенициллина N, долго не удавалось установить.



В работе¹²⁴ было показано, что амидосульфоксиды **200a,b** с заместителями, подобными заместителям в соединении **199**, в условиях сила-пуммереровского процесса дают преимущественно *цис*-дизамещенные лактамы **201a,b**. Этот факт, казалось бы, подтверждал возможность существования пуммереровского сульфениевого интермедиата на первой стадии биосинтеза пенициллинов.

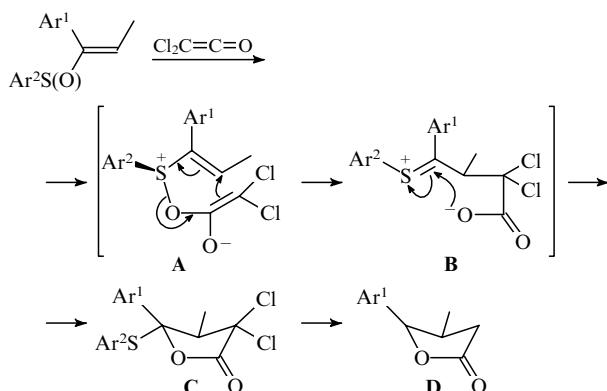


Однако недавно¹²⁵ Болдвином с соавт. строго доказан совсем другой путь биосинтеза пенициллинов. Ключевой стадией этого процесса является атака Fe-активированного фермента IPNS на тиольную группу LLD-ACV (199). Анализируя эту проблему, авторы работы¹²⁶ признали, что разработанный ими¹²⁴ проект не прояснил механизм биосинтеза пенициллинов, однако привел к существенному улучшению асимметрических циклизаций пуммереровского типа и вообще реакций Пуммерера нерацемических сульфоксидов. В более ранних работах (см. обзор¹⁴) высокой асимметрической индукции достигнуть не удавалось: *ee* не превышал 30%.

5. Синтезы с использованием аддитивных пуммереровских процессов

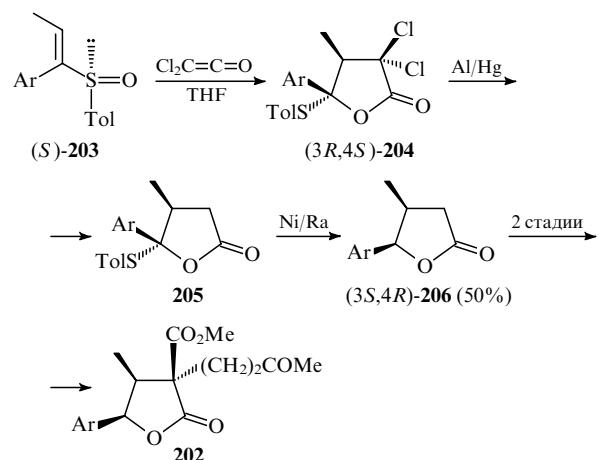
Наиболее интересные результаты в асимметрическом синтезе природных соединений в настоящее время получены с использованием так называемой аддитивной реакции Пуммерера (главным образом по методу Марино). Эти работы детально проанализированы в обзоре¹⁴ и поэтому здесь рассмотрены лишь в общих чертах.

Механизм аддитивной реакции Пуммерера, как это показано ниже на примере дизамещенного винилсульфоксида, включает первоначальную атаку на сульфинильный кисло-



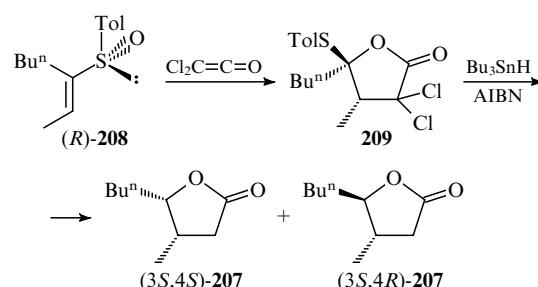
род электрофильного дихлоркетена, полученного *in situ* действием цинк-медной пары на трихлорацетилхлорид.^{127,128} Затем цвиттер-ионный интермедиат **A** преобразуется путем [3,3]-сигматропной перегруппировки с участием винильной C=C-связи в пуммереровский сульфений-катионный интермедиат **B**, который стабилизируется за счет внутримолекулярной реакции с карбоксилат-анионом, давая 3-арилтио-5,5-дихлор-γ-лактон **C**.

После дехлорирования и десульфурирования получают 3,4-дизамещенный лактон **D**, конфигурация хиральных центров которого полностью контролируется конфигурацией хиральной сульфинильной группы исходного винилсульфоксида. Примером аддитивной реакции Пуммерера является синтез ключевого предшественника неолигнана порозина **202** исходя из (*S*)-(диметоксифенил)проп-1-енилтолосульфоксида (**203**).¹²⁸ Полученный с высоким выходом тиозамещенный дихлорлактон **204** сначала дехлорируют действием амальгамы алюминия, а образовавшийся лактон **205** десульфируют действием свежеприготовленного никеля Ренея при 0°C. Полученный энантиомерно чистый γ -лактон **206** в две стадии превращают в целевое соединение (3*S*,4*R*)-**202**.



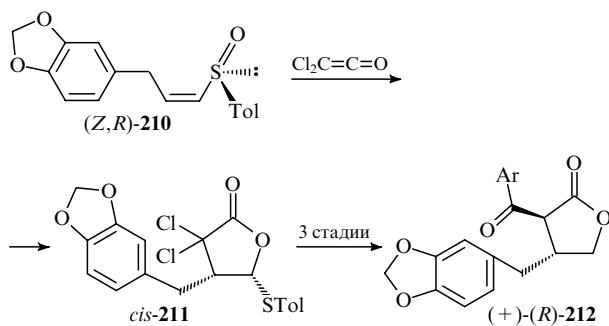
Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃.

Разделение стадий дехлорирования и десульфирования является важным условием успешного синтеза. Например, в том случае, когда дехлорирование–десульфирование при синтезе «дубовых» лактонов **207** из *(E,R)*-3-(толилсульфенил)гепт-2-ена (**208**)¹²⁷ провели в одну стадию действием трибутилстannана на лактон **209**, конечный продукт получили в виде смеси энантиомеров.

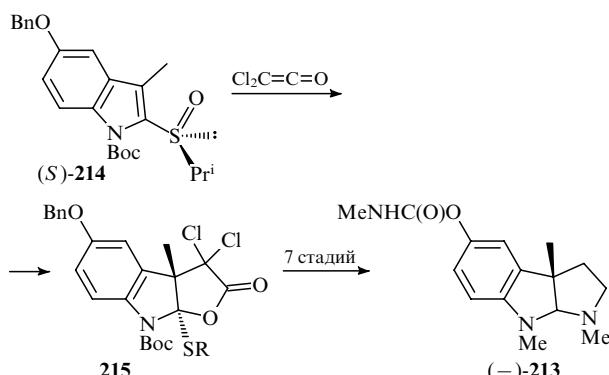


AIBN — азобисизобутиронитрил.

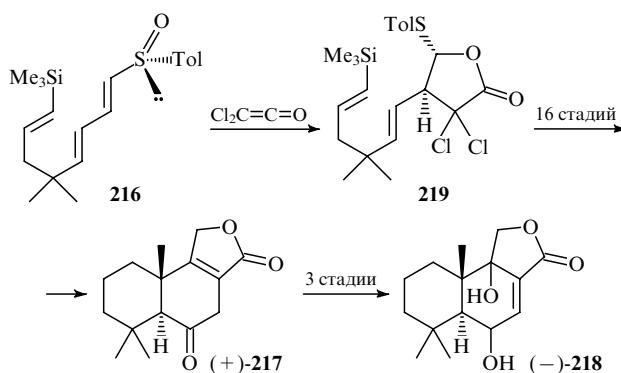
В аддитивной реакции Пуммерера можно использовать разнообразные нерацемические α,β -непредельные сульфоксиды. Так, из *(Z,R)*-пиперонилвинилсульфоксида **210** через лактон **211** получили лактон *(+)-(R)-212* — ключевой интермедиат для синтеза целой гаммы лигнановых лактонов.¹²⁹



При синтезе (–)-физиостигмина (213) (алкалоида, применяющегося в клинике для лечения глаукомы) обнаружена зависимость хода реакции от электронных и стерических характеристик сульфинильной группы, а также от объема защитной группы по атому азота исходного 2-сульфинилиндола.¹³⁰ Оптимальным исходным веществом оказался 5-бензилокси-3-метил-2-(изопропилсульфинил)индол ((S)-214), защищенный по азоту Вос-группой. Из него через трициклический аддукт с дихлоркетеном 215 получили (–)-физиостигмин ((–)-213) с удельным вращением природного соединения.

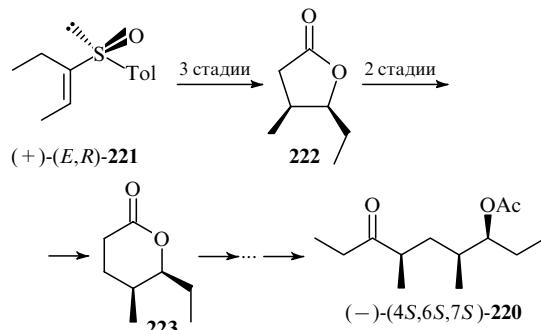


Примером полиненасыщенного сульфинильного предшественника является сульфинилзамещенный триен 216. Из него синтезированы¹³¹ дримановые секвiterпеноиды: (+)-фраголид (217) и (+)-перенипорин (218). Процесс начинается с присоединения дихлоркетена и построения *n*-толилтиодихлор-γ-лактонного фрагмента в соединении 219. Последующая многостадийная трансформация включает помимо дехлорирования и десульфирования катионную циклизацию с участием винилилановой группировки.

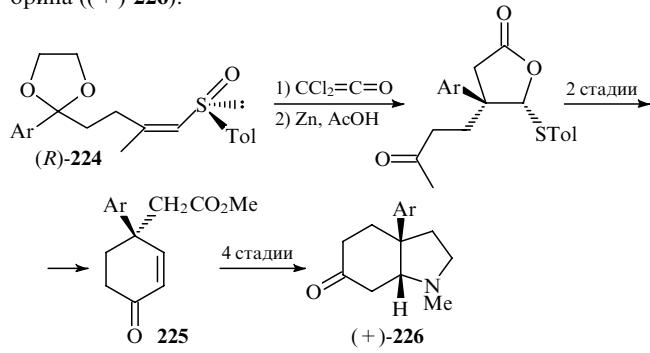


Достоинством аддитивной реакции Пуммерера является возможность дальнейшей трансформации первичных γ-лактонов, что может быть использовано для энантиоселективных синтезов соединений самого различного строения.

К примеру, при формальном синтезе феромона линейного строения — (–)-(4*S*,6*S*,7*S*)-серриконина (220),¹³² исходя из (*E,R*)-3-(толилсульфинил)пент-2-ена (221) γ-лактон 222 переводили в ключевой интермедиат — 4,5-дизамещенный валеролактон 223 — с сохранением хиральных центров.

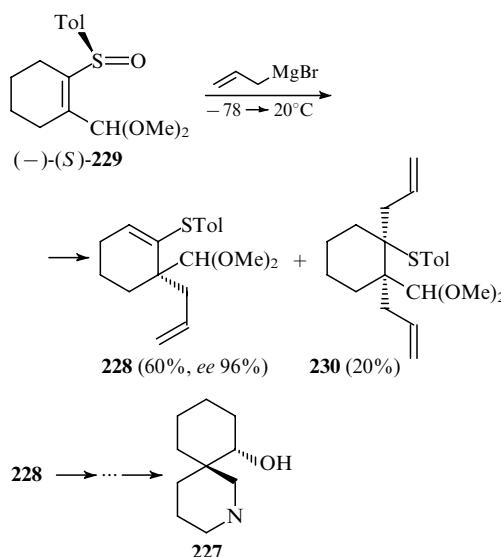


Продукт реакции Пуммерера β,β-дизамещенного винилсульфоксида (*R*)-224 с дихлоркетеном дехлорировали *in situ*, а затем превращали в 4,4-дизамещенный циклогексенон 225 — ключевое соединение в синтезе алкалоида (+)-мезембрена ((+)-226).¹³³



Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃.

Синтетические возможности аддитивной реакции Пуммерера не исчерпываются методом Марино. Авторы работы¹³⁴ нашли, что α,β-ненасыщенные сульфоксиды, в том числе циклические, претерпевают пуммерероподобную реакцию при действии аллилмагнийбромида, и применили ее для энантиоселективного полного синтеза (–)-сибирина (227).¹³⁵ Продукт моноаллилирования 228 циклогексенового сульфоксида (–)-(S)-229, легко отделяющийся от дигаллилированного



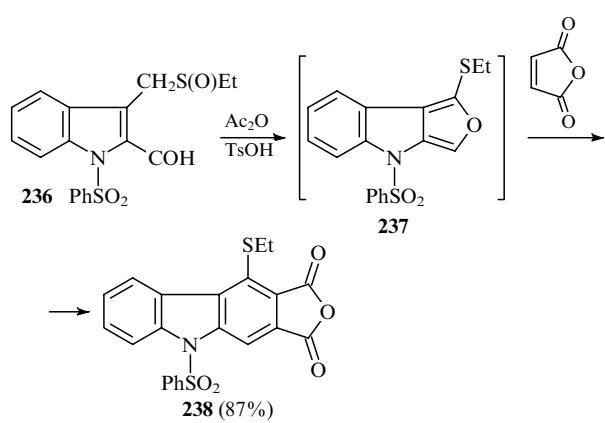
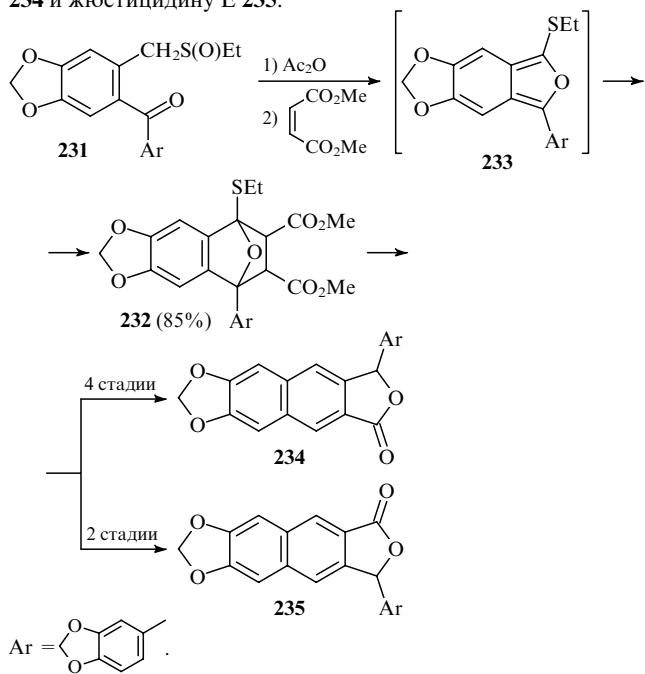
соединения **230**, уже содержит хиральный четвертичный атом углерода, характерный для (–)-сибирина **227**. Последний получили после многостадийной модификации: его удельное вращение соответствовало природному алкалоиду.

Аналогичная методология была использована для формального синтеза спироциклического алкалоида (–)-пергидрогистрионокотоксина, также содержащего четвертичный хиральный центр.¹³⁶

6. Синтезы с использованием каскадных процессов с участием реакции Пуммерера

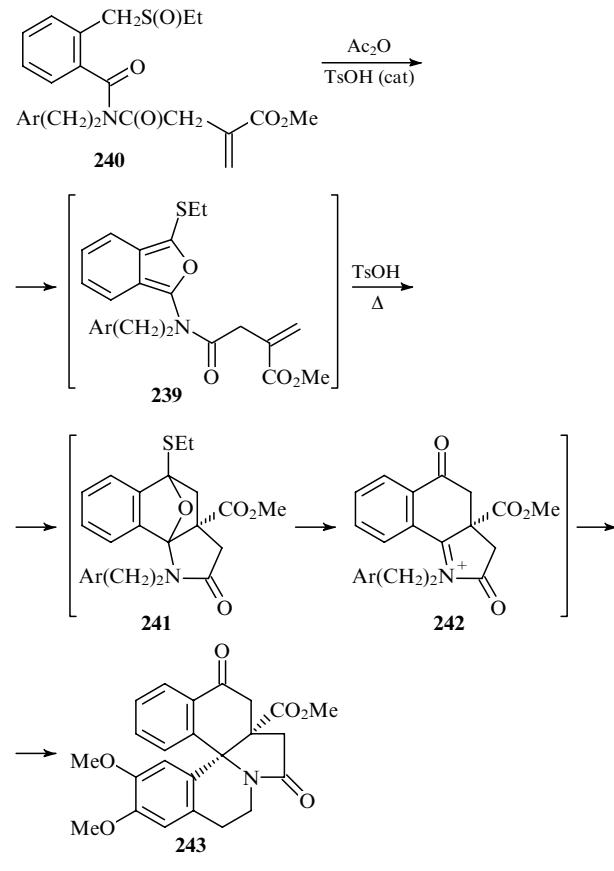
Выше уже были приведены примеры применения каскадных процессов, включающих реакцию Пуммерера, в синтезе природных продуктов. Однако особенно впечатляющие результаты получены в последние годы Падвой с соавт.^{12, 137–139}

Использование в одном процессе реакций Пуммерера и Дильса – Альдера позволило создать гибкий метод построения поликлинических молекул. Так, при обработке сульфенилметилзамещенного диарилкетона **231** сначала уксусным ангидридом, а затем диметилмалеинатом получили¹³⁷ с высоким выходом аддукт **232** первоначально образовавшегося продукта реакции Пуммерера — α -этилтиоизобензофурана **233**. Несложные трансформации аддукта **232** привели к природным лактонам нафталинового ряда — тайванину **234** и жюстицидину Е **235**.



В работе¹³⁸ в качестве исходного соединения использован *o*-формилзамещенный индолиновый сульфоксид **236**. После проведения реакции Пуммерера первоначальный продукт циклизации **237**, не выделяя, обработали малеиновым ангидридом и получили с высоким выходом производное карбазола **238**. Этим методом можно осуществить построение природных карбазолов, например эллиптицина.¹²

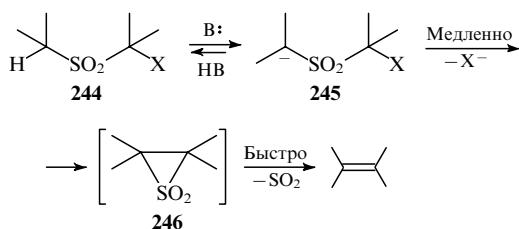
Особенно изящным является каскадный процесс, использованный для построения в одном реакторе пятичленного циклического остава алкалоида эритринана.¹³⁹ Для этого соединение **239**, полученное из полизамещенного ароматического сульфоксида **240** действием Ac_2O в присутствии катализитических количеств TsOH , нагревают с дополнительным количеством TsOH . В результате сначала происходит внутримолекулярная реакция Дильса – Альдера с образованием аддукта **241**, затем размыкание в нем оксабицикла, приводящее к продукту **242**, и, наконец, циклизация последнего за счет *N*-ацилиминиевого иона в 3,4-бензоэритринан **243** (суммарный выход 70%). Авторы¹³⁹ отмечают, что легкость протекания тандемного процесса существенно зависит от условий эксперимента. Оптимальные результаты получаются при использовании Ac_2O в толуоле в присутствии катализитических количеств TsOH , эффективно подавляющей образование ацетокиссульфида — нормального продукта реакции Пуммерера.



IV. Введение C = C-связей с помощью перегруппировки Рамберга – Беклунда

Субстратами для старейшей из изученных сульфонильных перегруппировок¹⁴⁰ — перегруппировки Рамберга – Беклунда (см. обзоры^{3, 141, 142}) — являются сульфоны типа **244**, содержащие в α -положении заместитель X. Заместитель легко удаляется в виде аниона из карбаниона **245**, образую-

щегося при α -депротонировании. Механизм процесса подтвержден многочисленными кинетическими исследованиями (см. обзор²).



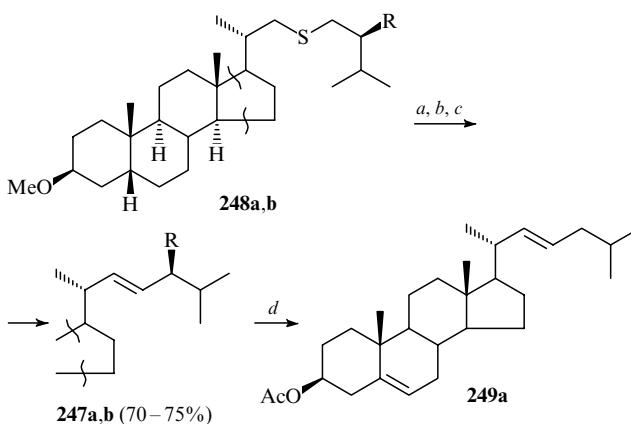
Реакция приводит к созданию C=C-связи в строго фиксированном месте молекулы через стадию эписульфона 246, легко отцепляющего SO₂. Об участии интермедиата 246 в процессе перегруппировки долгое время судили лишь по косвенным данным. Сравнительно недавно эписульфоны, стабильные при температурах не выше -20°C , получили при действии Bu^tOK на некоторые высокореакционно-способные α -иодсульфоны преимущественно из ряда тиолан-1,1-диоксидов.¹⁴³

Традиционно в реакции Рамберга–Беклунда в качестве исходных соединений используют α -Cl и α -Br-замещенные сульфоны. Галогенирование мягкими реагентами, например N-галогенсукцинимидами, часто проводят на стадии исходного сульфида до его окисления в сульфон.

Удобной модификацией этой реакции, позволяющей получить α -хлорзамещенный сульфон и провести его дальнейшую перегруппировку в одном реакторе, является метод Мейерса,¹⁴⁴ когда на сульфон действуют порошкообразным KOH в среде CCl₄–Bu^tOH. К сожалению, эта реакция иногда осложняется такими побочными процессами, как избыточное галогенирование или образование хлоркарбена. Для того чтобы избежать этого, предложено¹⁴⁵ использовать KOH, адсорбированный на Al₂O₃ в среде Bu^tOH в присутствии не дающего карбенов CBr₂F₂.

Реакция Рамберга–Беклунда является универсальным методом построения C=C-связи; конфигурация последней зависит от строения исходного сульфона и реакционной среды; в соединениях с открытой цепью образовавшаяся связь обычно имеет E-конфигурацию. Синтетическое значение этой реакции освещено в ряде обзоров,^{141, 142, 146} однако использование этого процесса в синтезе природных соединений в настоящем обзоре систематизировано впервые.

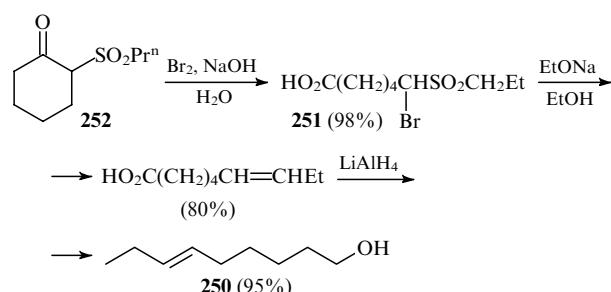
Примеры построения изолированных C=C-связей в природных соединениях с открытой цепью или в линейных группировках более сложных молекул приведены ниже. Так, индуцированная Bu^tOK перегруппировка α -хлорсульфона



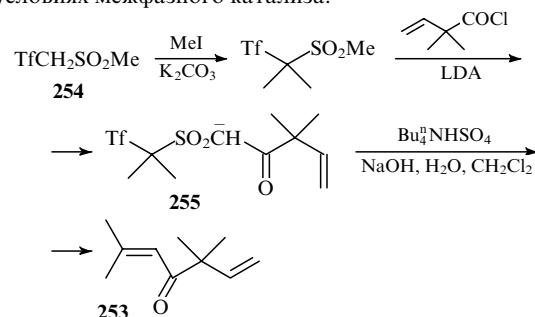
R = H (a), Et (b); a) NCS, CCl₄; b) MCPBA, NaHCO₃; c) 3 экв. Bu^tOK; d) R = H, Zn(OAc)₂, AcOH.

использована для построения с высокой E-стереоселективностью Δ^{22} -ненасыщенных стероидов типа соединений 247a,b, исходя из сульфидов 248a,b, полученных на основе 3 α ,5 α -цикло-6 β -метоксипрегнана.¹⁴⁷ Строение соединения 247a доказано переводом в известный стероид 249a. Этот синтез был предпринят в связи с тем, что большое число выделенных из растительных и животных организмов экзотических стероидов содержит ненасыщенные боковые цепи.

При синтезе нон-6-ен-1-ола (250) — феромона средиземноморской фруктовой мухи¹⁴⁸ — перегруппировка подвергалась линейный α -бромсульфон 251, полученный действием брома и NaOH на 2-(n-пропилсульфонил)циклогексанон (252). Эта реакция, разработанная автором работы¹⁴⁸, является общим методом синтеза α -бромсульфонов. Схема синтеза завершалась восстановлением карбоксильной группы в спиртовую в первоначально образовавшейся нон-6-еновой кислоте.

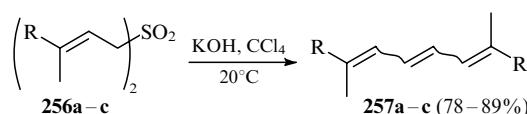


Как показывает короткий синтез природного артемизиакетона (253) (суммарный выход 86%) исходя из метил(трифторметилсульфонилметил)сульфона (254), трифлатная группировка является прекрасной уходящей группой в реакции Рамберга–Беклунда. Перегруппировка кетосульфона 255, полученного алкилированием и последующим ацилированием сульфона 254, проводили при комнатной температуре в условиях межфазного катализа.¹⁴⁹

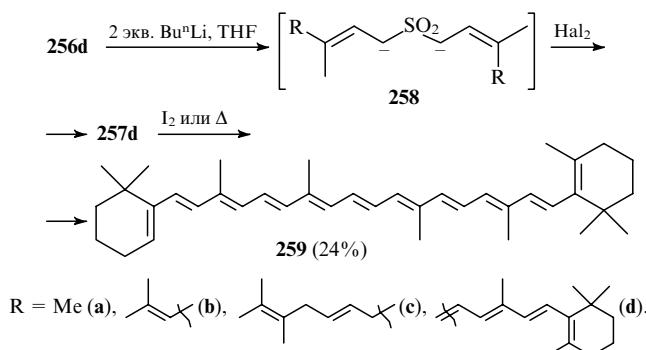


Tf = CF₃SO₂; LDA — диизопропиламид лития.

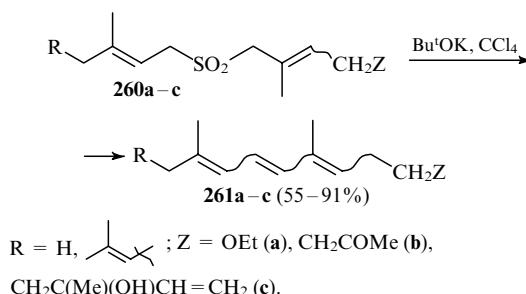
Полиены, в том числе с сопряженными C=C-связями, могут быть построены перегруппировкой Рамберга–Беклунда исходя из замещенных дигидросульфонов. В ранней работе¹⁵⁰ для этой цели использовали сульфоны 256a–d. При этом оказалось, что сульфоны 256a–c при обработке KOH и CCl₄ давали при комнатной температуре смеси стереоизомерных полиенов 257a–c с высоким выходом, а ретинилсульфон 256d в этих условиях не реагировал. Для получения из него смеси полиенов использовали последовательное действие бутиллития (как полагают, с образованием 258) и галогена. Изомеризация смеси соединений



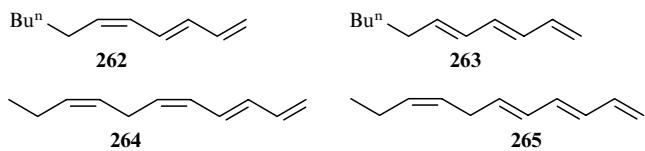
257d под действием иода или при нагревании привела к природному полностью *транс*- β -каротину (259).



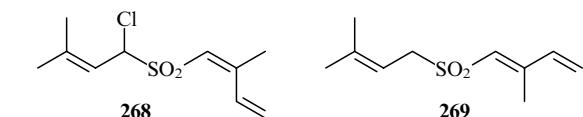
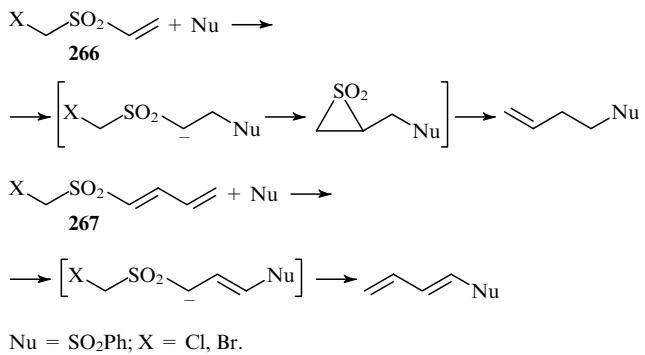
Позднее из диаллилсульфонов **260a–c**, содержащих полярные заместители Z, при использовании метода Мейерса получили смеси замещенных полизопреноидов **261a–c**.¹⁵¹



Из соответствующих диаллилсульфонов при синтезе методом Мейерса природных ундекатриенов **262**, **263** и ундекатетраенов **264**, **265**¹⁵² (соединения **262**, **263** находят применение в парфюмерии) также были получены смеси геометрических изомеров.

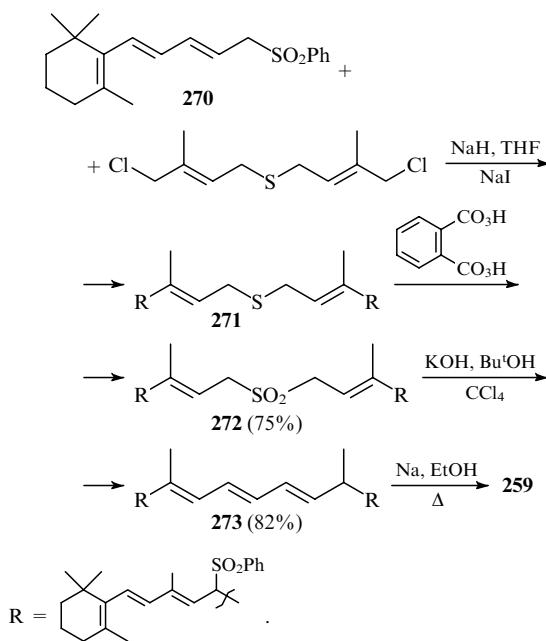


Предприняты¹⁵³ попытки создания стереоселективного синтеза за счет снижения основности реакционной среды методом, в котором необходимый анион создается путем присоединения сульфинат-аниона к α -галогенвинил- (266) или бутадиенилсульфонам 267 (так называемый MIRB-процесс (Michael Induced Ramberg-Bäklund)), не привели к

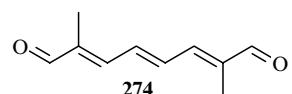


успеху. Из сульфонов **268**, **269** этим методом также получены смеси стереоизомерных изопреноидов.¹⁵³ Авторы работ^{150, 151, 153} не изучали механизмов этих процессов и поэтому неясно, на какой стадии идет образование (*Z*)-связей при использовании исходных веществ, содержащих только *транс*-построенные звенья.

Задача построения полностью *транс*-полиена методом Рамберга – Беклунда была успешно решена недавно в работе¹⁵⁴ на примере синтеза природного β -каротина **259**, находящего (наряду с аналогами) все большее использование в качестве пищевой добавки, которая одновременно обладает химиотерапевтическим действием по отношению к ряду разновидностей рака. Схема синтеза основана на алкилировании легкодоступного сульфона **270** дихлордиаллилсульфидом, полученным из изопрена в четыре стадии. При алкилировании в реакционную среду добавляли NaI для образования *in situ* более реакционноспособного иодида. Затем интермедиат **271** превращали в сульфон **272** и проводили его перегруппировку в соединение **273** в максимально мягких условиях (окисление с помощью образованной *in situ* пероксифталевой кислоты и перегруппировка по Мейерсу в атмосфере аргона). Сульфонильные группы из интермедиата **273** удаляли восстановлением. Общий выход β -каротина **259** (полностью *транс*) исходя из изопрена составил 13%. Судя по результатам этой работы, реакция Рамберга – Беклунда сульфона **272** приводит исключительно к образованию (*E*)-C=C-связи. Наличие сульфонильных групп в радикале R предотвращает изомеризацию уже имевшихся в молекуле (*E*)-C=C-связей.



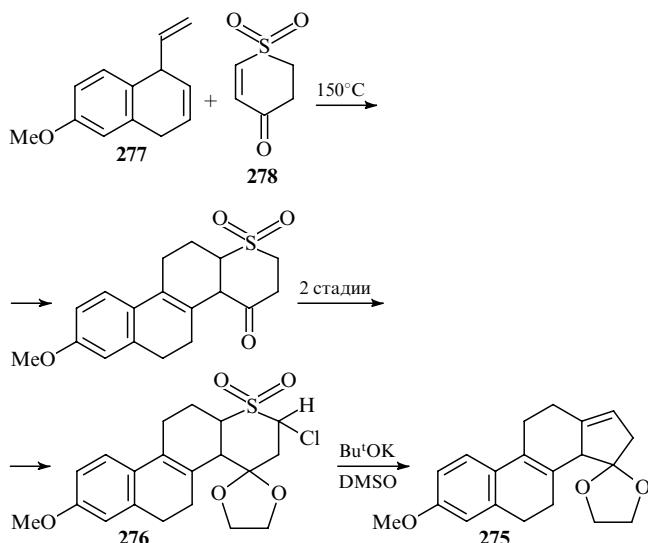
Метод может быть использован для построения и других природных полностью *транс*-полиенов. Так, авторы работы¹⁵⁴ применили его для получения ключевого интермедиата 274 при синтезе каротиноидов методом Виттига.



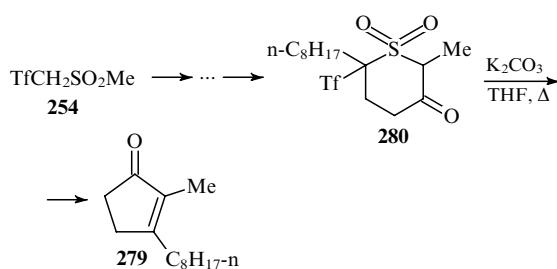
Еще Пакетт¹⁴¹ подчеркивал, что одной из задач, которую можно решить с помощью перегруппировки по Рамбергу – Беклунду, является построение непредельных циклов различного размера. Примеры подобного ее использования в синтезе природных соединений включают получение как

непредельных карбоциклов, так и кислородсодержащих гетероциклов.

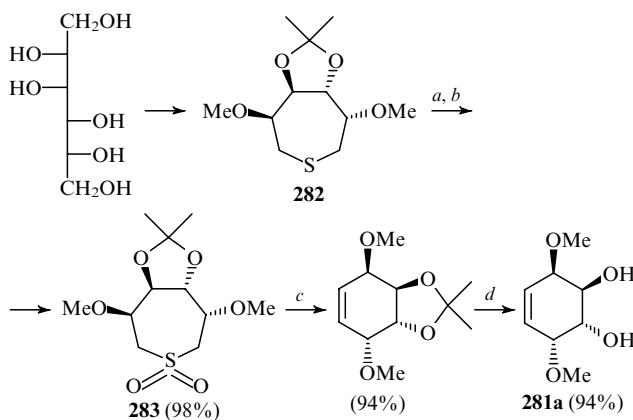
В работе¹⁵⁵ циклопентеновое кольцо в стероиде **275** получили из тетрациклического α -хлорзамещенного сульфона **276**, синтезированного в две стадии из аддукта диена **277** и *S,S*-диоксида 2,3-дигидротиопиран-4-она (**278**).



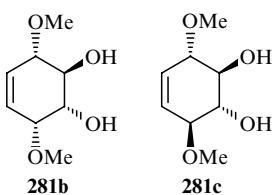
При получении дегидрожасмона **279** исходным соединением был (трифторметилсульфонилметил)сульфон **254**. Его переводили в циклический кетосульфон **280** с уходящей при образовании целевого продукта **279** трифлатной группой.¹⁵⁶



Разработан^{157, 158} интересный метод построения в энантиомерно чистом виде природных циклогексеновых спиртов типа **281a–c** — кондуритолов, содержащих четыре хиральные спиртовых центра. Эти вещества являются ингибиторами глиоксидаз, а также ключевыми соединениями для получения препаратов, перспективных в борьбе со СПИДом. В качестве исходных веществ для их синтеза используют

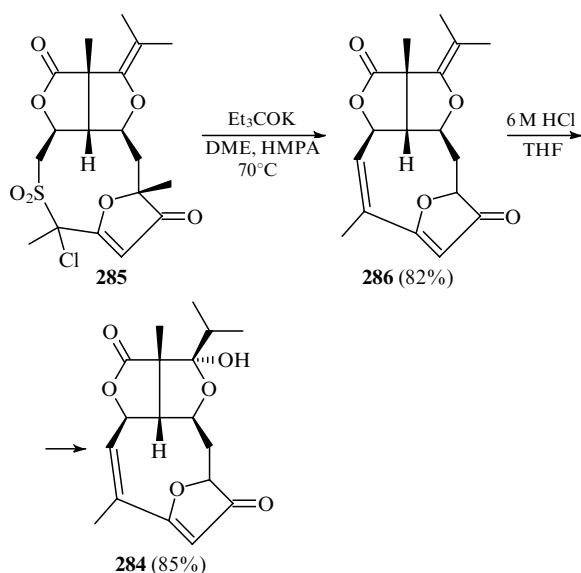


a) MCPBA, 0°C; b) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, CCl_4 , 20°C; c) KOH , Bu^4OH , CCl_4 , H_2O , 20°C; d) 0.1 N H_2SO_4 .

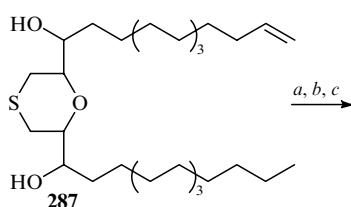


производные сахаров, содержащие необходимые хиральные центры. Из них получали тиепаны, окисление которых до сульфонов и последующая перегруппировка в условиях Мейерса с высоким выходом приводила к кондуритолам. Таким способом из D-маннита получили¹⁵⁷ производное (–)-кондуритола Е (**281a**) через тиепан **282** и его сульфон **283**. Все реакции проходят с количественным выходом, не затрагивая исходных хиральных центров. В развитие методики авторы получили¹⁵⁸ производные (–)-кондуритола F (**281b**) из D-сорбита и (+)-кондуритола У (**281c**) из L-идита. Используя в качестве защитных легко удаляемые бензильные группы вместо метильных, синтезировали также кондуритолы (–)-F и (–)-Е с четырьмя незащищеными гидроксильными группами с общим выходом 83 и 79% соответственно.¹⁵⁸

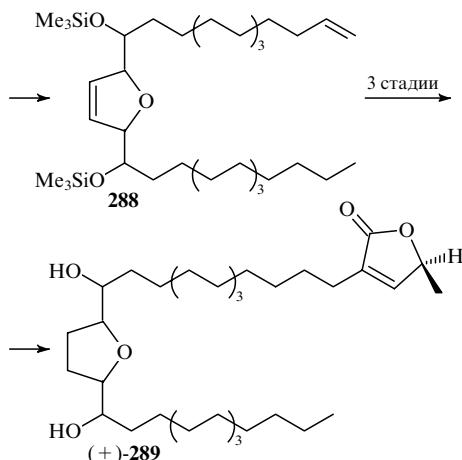
При синтезе напряженного девятичленного кислородсодержащего цикла (+)-эрмантолида (**284**), обладающего противопухоловой активностью *in vitro*, на последних стадиях синтеза использовали α -хлорзамещенный сульфон **285**.¹⁵⁹ Так как он оказался нестойким в присутствии сильных оснований, перегруппировку проводили действием слабоосновного алкоголята 3-этилпентан-3-ола. В этих условиях интермедиат **286** получили с количественным выходом. Он был в одну стадию переведен в конечный продукт.



Метод Мейерса успешно использовали¹⁶⁰ для перевода 1,4-оксатианового фрагмента соединения **287** (после окисления сульфидной серы до сульфонильной) в дигидрофурановый соединения **288**. Последнее в три стадии превращено в ацетогенин — (+)-соламин (**289**). Метод можно использо-

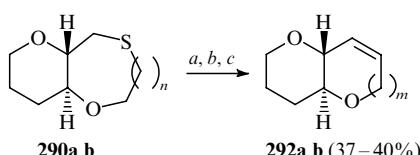


вать для получения других, обладающих разнообразной биологической активностью, ацетогенинов.

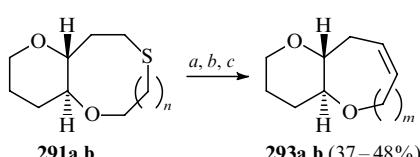


a) MCPBA; b) Me_3SiCl , Et_3N ; c) Bu^iOK , Bu^iOH , CCl_4 .

В ходе выполнения части программы по синтезу полициклического цигуатоксина была создана¹⁶¹ эффективная методика синтеза диоксабициклических систем. Для этого полученные тиоаннелированием *транс*-сочлененные бициклические интермедиаты **290a,b** и **291a,b** последовательно подвергали α -хлорированию, окислению до сульфонов и перегруппировке без выделения промежуточных продуктов. Полученные оксабициклические соединения **292a,b** и **293a**, в которых вновь образованный цикл был шести-, семи- или восьмичленным, представляли собой индивидуальные *транс*-сочлененные молекулы. Лишь соединение **293b** с девятычленным циклом являлось смесью *цис*- и *транс*-изомеров.



$n = 2$ (290a), 3 (290b); $m = 1$ (292a), 2 (292b).



$n = 3$ (291a), 4 (291b); $m = 2$ (293a), 3 (293b).

a) NCS, CCl_4 ; b) MCPBA; c) Bu^iOK , THF.

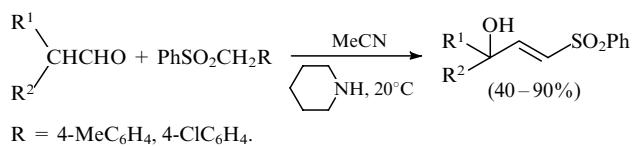
V. Заключение

Настоящий обзор показывает, насколько разнообразным может быть использование перегруппировок сульфоксидов и сульфонов (в меньшей степени) в полных синтезах природных соединений, в том числе энантиоселективных.

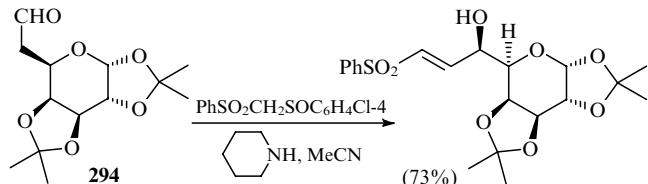
В ближайшее время следует, по-видимому, ожидать более широкого использования каскадных процессов с участием этих перегруппировок.

Перспективным является распространение на синтез природных соединений тандемных процессов, например, реакция Дильса – Альдера – сульфоксид-сульфенатная перегруппировка с участием энантиомерно чистых сульфинилзамещенных диенов.¹⁶² Разработанный недавно (практически одновременно двумя группами исследователей^{163, 164}) вариант каскадного процесса SPAC, приводящего к синтезу

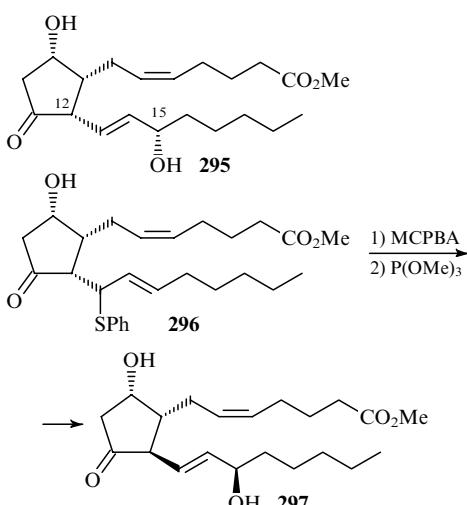
γ -гидрокси- α, β -ненасыщенных сульфонов, может найти применение для функционализации природных соединений.



В частности, Трост и Грэз¹⁶⁴ показали, что этот процесс проходит в настолько мягких условиях, что в качестве альдегидной компоненты в нем можно успешно использовать даже такое лабильное соединение, как производное галактозы **294**.



Однако к выбору реагентов при включении той или иной стадии в тандемный процесс надо подходить с осторожностью. Так, в работе¹⁶⁵ для синтеза этилового эфира 15-D₂C-изопростана (**295**) (принадлежащего к соединениям со структурой, родственной простагландинам) была выбрана перегруппировка Мислоу – Эванса, исходя из сульфида **296**. Обычно (см.^{23–26}) тандемный процесс — окисление — перегруппировка — приводит к образованию «нижней ветви» продукта с правильной стереохимией. Однако в этом случае получился не изопростан **295**, а его эпимер **297** по атомам C(12) и C(15).

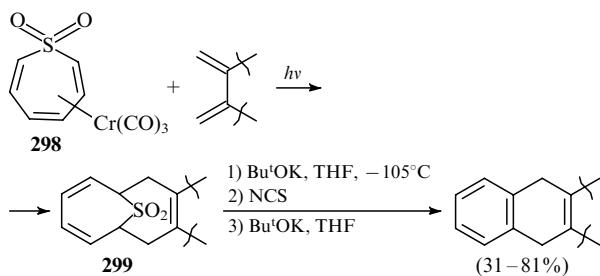


Авторы полагают, что эпимеризация прошла после перегруппировки под влиянием остаточных количеств *m*-хлорпербензойной кислоты.

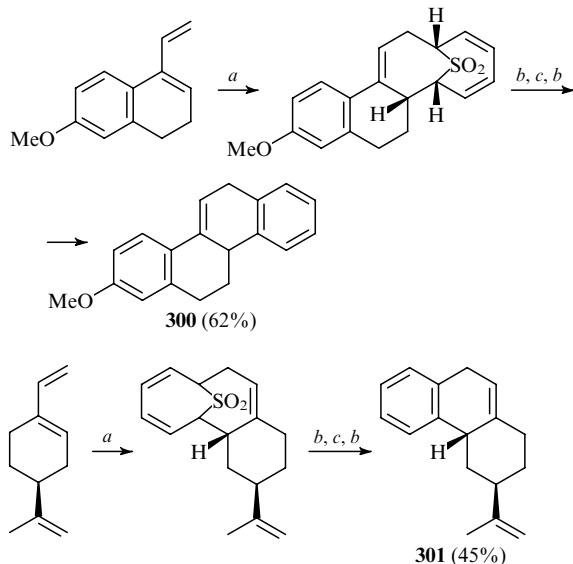
Что касается реакции Пуммерера, то можно ожидать новых примеров ее применения в асимметрическом синтезе природных соединений, как с использованием новых эффективных индукторов (например, предложенных недавно¹⁶⁶ сложных виниловых эфиров с этоксигруппой в α -положении), так и путем создания новых реагентов для аддитивного пуммереровского процесса. Интересных результатов можно ожидать от Падвы и соавт., активно создающих новые каскадные процессы. Например, в работе¹⁶⁷ совмещены реакция Пуммерера с последующим внутримолекулярным [3+2]-циклоприсоединением.

При использовании реакции Рамберга – Беклунда можно ожидать сохранения тенденции ее применения для построения непредельных природных циклических молекул.

Возможно распространение на синтез природных соединений недавно разработанного¹⁶⁸ каскадного процесса, в результате которого легко образуются бензоанелированные полициклические молекулы. Процесс начинается с фохимической реакции $[6\pi + 4\pi]$ -циклоприсоединения различных диенов к хромтрикарбонильному комплексу 1,1-тиепиндиоксида (298) и завершается перегруппировкой Рамберга – Беклунда образовавшегося аддукта 299.



Отличительными чертами этого процесса являются как возможность быстрой сборки полициклического конечного продукта (например, при синтезе соединения 300), так и возможность осуществления стереоспецифического синтеза (как, например, при получении соединения 301) при использовании хиального нерацемического диена.



a) 298, $h\nu$; b) Bu^4OK , THF, $-105^\circ C$; c) N -иодсукцинимид, THF.

Как показывает перечень приведенных ниже работ,^{169–175} появившихся в печати уже после написания этого обзора, перегруппировки сульфонов и сульфоксидов продолжают использовать в синтезе природных продуктов. В работе¹⁶⁹ суммируется опыт Падвы с соавт. по применению в синтезах алкалоидов каскадных процессов: пуммереровская циклизация – депротонирование – циклоприсоединение. Внутримолекулярную пуммереровскую циклизацию использовали как ключевой процесс в синтезе бициклических предшественников для антрациклинов.¹⁷⁰ С помощью реакции Пуммерера осуществили¹⁷¹ стереоселективный синтез 4β -тиорибонуклеозидов, а метод построения оксатиазепинового цикла с помощью модифицированной пуммереровской циклизации,¹¹¹ распространили на синтез (–)-эудистаминов С, Е, F, К и L.¹⁷²

Несколько реже использовали другие перегруппировки. Так, реакцию Мислоу – Эванса применили в ходе синтеза энантиомерно чистых диастереомеров 8- F_{2t} изопростана,¹⁷³ а реакцию Рамберга – Беклунда — в синтезе (+)-эстрадиола¹⁷⁴ и эзоциклических цисоидных диенов — исходных соединений для получения природных веществ.¹⁷⁵

В заключение хочется подчеркнуть, что число известных перегруппировок сульфонов и сульфонов не ограничивается освещенными в этой работе тремя процессами (см., например, обзоры^{2,3}). Имеется много возможностей для расширения исследований по использованию таких реакций в синтезе природных молекул. Хотелось бы надеяться, что настоящий обзор привлечет внимание химиков и будет способствовать прогрессу в этой области.

Литература

1. Е.Н.Прилежаева. *Успехи химии*, **69**, 403 (2000)
2. S.Braverman. In *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*. (Eds S.Patai, Z.Rappoport, C.J.M.Stirling). Wiley, New York, 1988. P. 717
3. S.Braverman. In *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*. (Eds S.Patai, Z.Rappoport, C.J.M.Stirling). Wiley, New York, 1988. P. 665
4. R.Pummerer. *Berichte*, **43**, 1401 (1910)
5. L.Horner, P.Kaiser. *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 19 (1959)
6. L.Horner. *Liebigs Ann. Chem.*, **631**, 198 (1960)
7. S.Oae, T.Numata. In *Isotopes in Organic Chemistry. Vol. 5*. (Eds E.Bunce, C.C.Lee). Elsevier, New York, 1980. P. 45
8. S.Oae, T.Numata, T.Ioshimura. *The Chemistry of Sulphonium Group*. (Eds C.J.M.Stirling, S.Patai). Wiley, New York, 1981
9. А.М.Моисеенков, В.А.Драган, В.В.Беселовский. *Успехи химии*, **60**, 1255 (1991)
10. O.De Lucci, U.Miotti, G.Modena. *Org. React.*, **40**, 147 (1991)
11. D.S.Grierson, H.P.Husson. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 6. (Eds B.M.Trost, J.E.Fleming). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 910
12. A.Padwa, D.E.Gunn Jr., M.H.Osterhout. *Synthesis*, 1353 (1997)
13. Е.Н.Прилежаева. В кн. *Получение и свойства органических соединений серы*. (Под ред. Л.И.Беленьского). Химия, Москва, 1998. С. 209
14. M.S.Carreño. *Chem. Rev.*, **95**, 1717 (1995)
15. P.Bickart, F.W.Carson, J.Jacobus, E.G.Miller, K.Mislow. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4869 (1968)
16. D.A.Evans, G.C.Andrews. *Acc. Chem. Res.*, **7**, 147 (1974)
17. Y.Masaki, K.Sakuma, K.Kaji. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2531 (1985)
18. D.K.Jones-Hertzog, W.L.Jorgensen. *J. Org. Chem.*, **60**, 6682 (1995)
19. T.Sato, J.Otera, H.Nozaki. *J. Org. Chem.*, **54**, 2779 (1989)
20. T.Sato, J.Otera. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6701 (1994)
21. R.W.Hoffmann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 563 (1979)
22. D.R.Evans, T.C.Crawford, T.T.Fujimoto, A.C.Thomas. *J. Org. Chem.*, **39**, 3176 (1974)
23. D.F.Taber. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3513 (1977)
24. K.Kondo, T.Umemoto, K.Yako, D.Tunemoto. *Tetrahedron Lett.*, 3927 (1978)
25. K.Kondo, T.Umemoto, Y.Takahatake, D.Tunemoto. *Tetrahedron Lett.*, 113 (1977)
26. K.Bannai, T.Toru, T.Oba, T.Tanaka, N.Okamura, K.Watanabe, S.Kurozumi. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1417 (1981)
27. J.G.Miller, W.Kurz, K.G.Untch, G.Stork. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6774 (1974)
28. K.Mori, H.Ueda. *Tetrahedron*, **37**, 2581 (1981)
29. Y.Masaki, K.Hashimoto, K.Kaji. *Tetrahedron Lett.*, 5123 (1978)
30. Y.Masaki, K.Hashimoto, K.Sakuma, K.Kaji. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3952 (1984)
31. Y.Masaki, K.Hashimoto, K.Kaji. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3959 (1984)
32. E.Morera, G.Otar. *J. Org. Chem.*, **48**, 119 (1983)
33. K.Tanikaga, Y.Nozaki, T.Tamura, A.Kaji. *Synthesis*, 134 (1983)
34. E.J.Corey, P.Carpino. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7555 (1990)

35. J.Nokami, M.Ohkura, Y.Dan-oh, Y.Sakamoto. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2409 (1990)
36. G.Solladie, C.Gerber. *Synlett*, 449 (1992)
37. J.Nokami, T.Taniguchi, S.Gomyo, T.Kakihara. *Chem. Lett.*, 1103 (1994)
38. K.Neuschuetz, J.Velker, K.Neier. *Synthesis*, 227 (1998)
39. D.A.Evans, C.A.Bryan, C.L.Sims. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2891 (1972)
40. G.H.Posner, A.Haces, W.Harrison, C.M.Kinter. *J. Org. Chem.*, **52**, 4836 (1987)
41. В.В.Веселовский, З.Г.Макарова, А.И.Луценко, Н.А.Шапиро, В.М.Жулин, А.М.Моисеенков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 810 (1988)
42. M.C.Carreño, M.B.Cid, J.L.Garcia-Ruano, M.Santos. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1405 (1998)
43. M.Kodama, K.Shimada, S.Ito. *Tetrahedron Lett.*, 2763 (1977)
44. B.M.Trost, J.H.Rigby. *J. Org. Chem.*, **43**, 2938 (1978)
45. J.-P.Corbet, C.Bezra. *J. Org. Chem.*, **46**, 1141 (1981)
46. P.J.Parsons, M.Stefinovic. *Synlett*, 931 (1993)
47. V.van Reenen, K.P.Shephard. *J. Org. Chem.*, **44**, 1582 (1979)
48. G.Neef, U.Eder, A.Seeger. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 903 (1980)
49. A.Haces, M.G.A.van Kruchten, W.H.Okamura. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2707 (1982)
50. H.J.Altenbach, H.Soike. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1561 (1986)
51. R.A.Gibbs, K.Bartels, R.W.K.Lee, W.H.Okamura. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3717 (1989)
52. W.H.Okamura. *Acc. Chem. Res.*, **16**, 81 (1983)
53. Т.Дарст. В кн. *Общая органическая химия. Т. 5.* (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Уоллеса). Химия, Москва, 1983. С. 253
54. S.Lane, S.J.Quick, R.J.K.Taylor. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1039 (1984)
55. D.Craig, K.Daniels, A.R.McKenzie. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6441 (1990)
56. J.P.Marino, M.Neisser. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7687 (1981)
57. M.A.Tius, M.A.Terr. *Synth. Commun.*, **18**, 1905 (1988)
58. J.M.Akkerman, H.de Koning, H.O.Huisman. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2124 (1979)
59. E.J.Corey, D.J.Hoover. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3463 (1982)
60. S.L.Schrieber, K.Satake. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4186 (1984)
61. F.M.Houser, S.R.Ellenberger, J.P.Glusker, C.J.Smart, H.L.Carrell. *J. Org. Chem.*, **51**, 50 (1986)
62. T.Takai, H.Kotsubo, T.Koizumi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1667 (1991)
63. H.Takayama, A.Iyobe, T.Koizumi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 771 (1986)
64. R.Baker, R.B.Keen, M.D.Morris, R.W.Turner. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 987 (1984)
65. T.Mandai, K.Mizobuchi, M.Kawada, J.Otera. *J. Org. Chem.*, **49**, 3403 (1984)
66. T.Mandai, K.Kawada, J.Otera. *J. Org. Chem.*, **48**, 5183 (1983)
67. G.Solladie, J.Hutt, C.Frechou. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 61 (1987)
68. G.Solladie, A.Almario. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 1717 (1994)
69. G.Solladie, N.Wilb, C.Bauder, C.Bonini, L.Viggiani, L.Chiummiento. *J. Org. Chem.*, **64**, 5447 (1999)
70. K.Konno, K.Hashimoto, H.Shirahama, T.Matsumoto. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3865 (1986)
71. K.Konno, K.Hashimoto, Y.Ohfune, H.Shirahama, T.Matsumoto. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 607 (1986)
72. K.Hashimoto, K.Konno, H.Shirahama, T.Matsumoto. *Chem. Lett.*, 1399 (1986)
73. Y.Tamura, H.Maeda, H.D.Choi, H.Ishibashi. *Synthesis*, 56 (1982)
74. H.Ishibashi, M.Ohnishi, T.Senda, M.Ikeda. *Synth. Commun.*, **19**, 857 (1989)
75. H.Ishibashi, H.Komatsu, K.Maruyama, M.Ikeda. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5791 (1985)
76. H.Ishibashi, H.Komatsu, M.Ikeda. *J. Chem. Res. (S)*, 296 (1987)
77. H.Ishibashi, C.Uehara, H.Komatsu, M.Ikeda. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2750 (1987)
78. T.H.Kim, K.M.Park. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4833 (1995)
79. Y.Oikawa, O.Yonemitsu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1479 (1976)
80. P.Magnus, T.Gallagher, P.Brown, P.Pappalardo. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 35 (1984)
81. T.Gallagher, P.Magnus, J.C.Huffman. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4750 (1983)
82. K.Cordwell, B.Hewitt, P.Magnus. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3303 (1987)
83. R.Z.Andriamialisoa, N.Langlois, Y.Langlois. *J. Org. Chem.*, **50**, 961 (1985)
84. P.L.Feldman, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **51**, 3882 (1986)
85. D.Genin, R.Z.Andriamialisoa, N.Langlois, Y.Langlois. *Heterocycles*, **26**, 377 (1987)
86. M.Dardaine, N.Langlois. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3641 (1992)
87. M.Ladlow, P.M.Cairns, P.Magnus. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1756 (1986)
88. P.Magnus, T.Gallagher, P.Brown, J.C.Hoffman. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2105 (1984)
89. P.Magnus, P.Brown. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 184 (1985)
90. P.Magnus, N.L.Sear, C.S.Kim, N.Vicker. *J. Org. Chem.*, **57**, 70 (1992)
91. M.Amat, J.Bosch. *J. Org. Chem.*, **57**, 5792 (1992)
92. M.Amat, A.Linares, J.Bosch. *J. Org. Chem.*, **55**, 6299 (1990)
93. J.Catena, N.Valls, J.Bosch, J.Bonjoch. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4433 (1994)
94. M.-L.Bannasar, J.-M.Jimenez, B.A.Sufi, J.Bosch. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9105 (1996)
95. M.Amat, M.L.Bennasar, S.Hadida, B.A.Sufi, E.Zulaica, J.Bosch. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5217 (1996)
96. M.L.Bennasar, E.Zulaica, A.Ramirez, J.Bosch. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6611 (1996)
97. H.Ishibashi, T.Sato, M.Takahashi, M.Hayashi, M.Ikeda. *Heterocycles*, **27**, 2787 (1988)
98. A.Barco, S.Benetti, A.Casolari, S.Manfredini, G.P.Pollini, E.Polo, V.Zanirato. *Tetrahedron*, **45**, 3935 (1989)
99. H.Ishibashi, K.Sato, K.Maruyama, M.Ikeda, Y.Tamura. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4593 (1985)
100. H.Ishibashi, H.Ozaki, M.Ikeda. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 654 (1986)
101. A.W.Lee, W.H.Chan, E.T.T.Chan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 309 (1992)
102. S.Takano, H.Iida, K.Inomata, K.Ogasawara. *Heterocycles*, **35**, 47 (1993)
103. H.Ishibashi, H.Kawanami, H.Irigyama, M.Ikeda. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6733 (1995)
104. S.Takano, K.Inomata, T.Sato, K.Ogasawara. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1591 (1989)
105. A.B.Hughes, M.V.Sargent. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1787 (1987)
106. A.de Groot, B.J.M.Jansen. *J. Org. Chem.*, **49**, 2034 (1984)
107. B.J.M.Jansen, C.T.Bouwman, A.de Groot. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2977 (1994)
108. В.В.Веселовский, А.И.Моисеенков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 113 (1993)
109. S.D.Burke, K.W.Jung, R.E.Perri. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5841 (1994)
110. T.Ikeda, C.R.Hutchinson. *J. Org. Chem.*, **49**, 2837 (1984)
111. M.Nakagawa, J.-J.Liu, T.Hino. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2721 (1989)
112. C.U.Kim, P.F.Misco, D.N.McGregor. *J. Org. Chem.*, **47**, 170 (1982)
113. J.E.Baldwin, A.K.Forrest, S.Ko, L.Sheppard. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 81 (1987)
114. T.Kaneko. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5490 (1985)
115. T.Kaneko, Y.Okamoto, K.Hatada. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1511 (1987)
116. Y.Kita, H.Yasuda, O.Tamura, F.Itoh, Y.Tamura. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4681 (1984)
117. Y.Kita, O.Tamura, T.Miki, Y.Tamura. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6479 (1987)
118. Y.Kita, N.Shibata. *Synlett*, 289 (1996)
119. Y.Kita, N.Shibata, O.Tamura, T.Miki. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2225 (1991)
120. Y.Kita, N.Shibata, T.Tojho, N.Yoshida. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1795 (1992)

121. Y.Kita, N.Shibata, T.Miki, Y.Takemura, O.Tamura. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 12 (1992)
122. Y.Kita, N.Shibata, N.Kawano, T.Tohjo, C.Fujimori, K.Matsumoto. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 115 (1995)
123. J.E.Baldwin, M.Bradley. *Chem. Rev.*, **90**, 1079 (1990)
124. Y.Kita, N.Shibata, N.Kawano, T.Tohjo, C.Fujimori, H.Ohishi. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5116 (1994)
125. P.L.Roach, I.J.Clifton, C.M.H.Hensgens, N.Shibata, C.Shofield, J.Hajdu, J.E.Baldwin. *Nature (London)*, **387**, 827 (1997)
126. N.Shibata, Y.Kita. *Химия гемероциклических соединений*, 1463 (1998)
127. J.P.Marino, R.Fernandez de la Pradilla. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5381 (1985)
128. J.P.Marino, R.Fernandez de la Pradilla, E.Laborde. *Synthesis*, 1088 (1987)
129. H.Kosugi, K.Tagami, A.Takahashi, H.Kanna, H.Uda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 935 (1989)
130. J.P.Marino, S.Bogdan, K.Kimura. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5566 (1992)
131. S.D.Burke, K.Shankaran, M.J.Helber. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4655 (1991)
132. J.T.B.Ferreira, J.A.Marques, J.P.Marino. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 641 (1994)
133. H.Kosugi, Y.Miura, H.Kanna, H.Uda. *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 1409 (1993)
134. C.Iwata, N.Maezaki, T.Kurumada, H.Fukuyama, K.Sugiyama, T.Imanishi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1408 (1991)
135. T.Imanishi, T.Kurumada, N.Maezaki, K.Sugiyama, C.Iwata. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1409 (1991)
136. N.Maezaki, H.Fukuyama, S.Yagi, T.Tanaka, C.Iwata. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1835 (1994)
137. A.Padwa, J.E.Kochran, C.O.Kappe. *J. Org. Chem.*, **61**, 3706 (1996)
138. C.O.Kappe, A.Padwa. *J. Org. Chem.*, **61**, 6166 (1996)
139. A.Padwa, C.O.Kappe, T.S.Reger. *J. Org. Chem.*, **61**, 4888 (1996)
140. L.Ramberg, B.Bäklund. *Arkiv Kemi, Mineral., Geol.*, **A13**, 27 (1940); *Chem. Absrt.*, **34**, 4725 (1940)
141. L.A.Paquette. *Org. React.*, **25**, 1 (1977)
142. J.N.CloUGH. In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 3.* (Eds B.M.Trost, J.Fleming, G.Pattenden). Pergamon Press, New York, 1991. P. 861
143. R.A.Ewin, W.A.Loughlin, S.M.Pyke, J.C.Morales, R.J.K.Taylor. *Synlett*, 660 (1993)
144. C.Y.Meyers, A.M.Malte, W.S.Matthews. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7510 (1969)
145. T.L.Chen, S.Fong, Y.Li, C.D.Poon. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1771 (1994)
146. J.March. In *Advanced Organic Chemistry*. Wiley, New York, 1985. P. 921
147. T.Schmittberger, D.Uguen. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 29 (1996)
148. D.Scholz. *Liebigs Ann. Chem.*, 98 (1983)
149. J.B.Hendrickson, G.J.Boudreux, P.S.Palumbo. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2358 (1986)
150. G.Büchi, R.M.Freidinger. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3332 (1974)
151. M.Julia, D.Lave, M.Mulhauser, M.Ramirez-Munoz, D.Uguen. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1783 (1983)
152. F.Nef, R.Decorant, S.D.Esher. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5043 (1982)
153. J.J.Burger, T.B.R.A.Chen, E.R.de Waard, H.O.Huisman. *Tetrahedron*, **37**, 417 (1981)
154. H.Choi, M.Ji, M.Park, I.-K.Yun, S.-S.Oh, W.Baik, S.Koo. *J. Org. Chem.*, **64**, 8051 (1999)
155. J.Kattenberg, E.R.de Waard, H.O.Huisman. *Tetrahedron Lett.*, 1173 (1977)
156. J.B.Hendrickson, P.S.Palumbo. *J. Org. Chem.*, **50**, 2110 (1985)
157. V.Cere, F.Peri, S.Pollicino. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7797 (1997)
158. V.Cere, G.Montovani, F.Peri, S.Pollicino, A.Ricci. *Tetrahedron*, **56**, 1225 (2000)
159. R.K.Boeckman Jr., S.K.Yoon, D.K.Heckendorf. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9682 (1991)
160. B.M.Trost, Z.Shi. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7459 (1994)
161. E.Alvarez, M.Delgado, M.T.Diaz, L.Hanxing, R.Perez, J.D.Martin. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2865 (1996)
162. E.Arce, M.C.Carreno, M.B.Cid, J.L.G.Ruano. *J. Org. Chem.*, **59**, 3421 (1994)
163. E.Dominguez, J.C.Carretero. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2487 (1990)
164. B.M.Trost, T.A.Grese. *J. Org. Chem.*, **56**, 3189 (1991)
165. D.F.Taber, K.Kanai. *J. Org. Chem.*, **63**, 6607 (1998)
166. N.Shibata, M.Matsugi, N.Kawano, S.Fukui, C.Fujimori, K.Gotanda, K.Murata, Y.Kita. *Tetrahedron Assymetry*, **8**, 303 (1997)
167. J.T.Kuethe, A.Padwa. *J. Org. Chem.*, **62**, 774 (1997)
168. J.H.Rigby, N.C.Warshakoon. *J. Org. Chem.*, **61**, 7644 (1996)
169. A.Padwa, T.M.Heidelbaugh, J.T.Kuethe. *J. Org. Chem.*, **65**, 2368 (2000)
170. J.L.G.Ruano, C.Garcia Peredes. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 261 (2000)
171. T.Naka, N.Minakawa, H.Abe, D.Kaga, A.Matsuda. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7233 (2000)
172. J.-J.Liu, T.Hino, A.Tsuruoka, N.Harada, M.Nakagawa. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3487 (2000)
173. D.F.Taber, Q.Jiang. *J. Org. Chem.*, **66**, 1876 (2001)
174. J.H.Rigby, N.C.Warshakoon, A.J.Payen. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 8237 (1999)
175. C.P.Raj, T.Pichnit, S.Braverman. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1501 (2000)

THE USE OF REARRANGEMENTS OF SULFOXIDES AND SULFONES IN THE TOTAL SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS

E.N.Prilezhaeva

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328*

Data on the use of most important rearrangements of sulfoxides and sulfones in stereoselective total syntheses of natural products are systematised.

Bibliography — 175 references.

Received 29th March 2001