

Достижения в синтезе природных бутано- и бутенолидов

Т.М.Угурчиева, В.В.Веселовский

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (499) 135 – 5328

Представлена ретроспектива современных подходов к синтезу природных бутано- и бутенолидов, основанных на использовании последних достижений синтетической органической химии. Для большинства рассмотренных соединений указаны природные источники и биологическая активность.

Библиография — 131 ссылка.

Оглавление

I. Введение	364
II. Синтез природных бутанолидов	364
III. Синтез природных бутенолидов	377

I. Введение

Среди природных метаболитов широко представлены бутано- и бутенолиды разнообразной структуры. На протяжении последних десятилетий исследование подходов к их синтезу служит уникальным полигоном для разработки новых стратегий построения сложных органических молекул. На основе соединений этого класса интенсивно развивается новый методологический арсенал химии природных соединений, а также расширяются сферы применения известных современных синтетических методов, включая реакции метатезиса, различные варианты энантиоселективных реакций Шарплесса, Якобсена и др. Развитие данной области тонкого органического синтеза стимулируется открытием новых природных веществ с различными видами практически полезной биологической активности. В частности, представители природных бутенолидов, выделенных из растений семейства *Annonaceae*, проявляют уникальную по своей селективности цитостатическую активность по отношению к культурам опухолевых клеток человека (см. обзор¹ и цитируемую в нем литературу). Многие феромоны насекомых-вредителей содержат в своей структуре бутано- или бутенолидный фрагмент.²

Настоящий обзор включает сведения по синтезу природных бутано- и бутенолидов, полученные в основном за последние 15 лет, а также более ранние данные, не нашедшие достаточного освещения в опубликованных обзорных

статьях^{3–7} и монографиях^{2,8}. Необходимо отметить, что нами рассмотрены только методы получения соединений, содержащих в молекуле изолированный лактонный цикл. Сведения о синтезе других природных структур с лактонным кольцом в составе полициклических молекул довольно обширны и требуют отдельного рассмотрения.

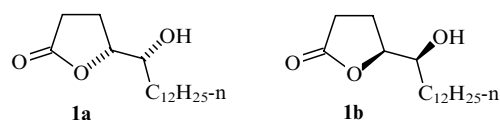
Логичным представляется изложение материала, посвященного синтезу природных бутанолидов и бутенолидов соответственно, в двух отдельных главах. Каждая из глав делится на подразделы в соответствии с характером замещения лактонного цикла, который во многом определяет стратегию синтеза, а также выбор ключевого синтетического метода и исходных веществ.

II. Синтез природных бутанолидов

1. Синтез γ -замещенных бутиролактонов

Последние 15 лет среди γ -замещенных бутиролактонов наибольшей популярностью у химиков-синтетиков пользовался мурикацин (**1**). Этот бутанолид относится к ацетогениновым производным. Он был выделен из семян плодов дерева *Annona muricata*. Последний, как и другие тропические растения семейства *Annonaceae*, служит источником многих ацетогенинов, обладающих противоопухолевым, антимикробным и пестицидным действием.¹ Природный мурикацин представляет собой смесь энантиомеров с преобладанием (4*R*,5*R*)-изомера **1a** (соотношение изомеров ~63:37), причем оба энантиомера проявляют цитотоксичность по отношению к культурам некоторых опухолевых клеток примерно в одинаковой степени.

Одна из первых работ по синтезу энантиомеров **1a** и **1b** была проведена Вангом и соавт.,⁹ которые в качестве исходных соединений использовали акролеин или тридеканаль **2**.



Т.М.Угурчиева. Кандидат химических наук, выпускница аспирантуры ИОХ РАН.

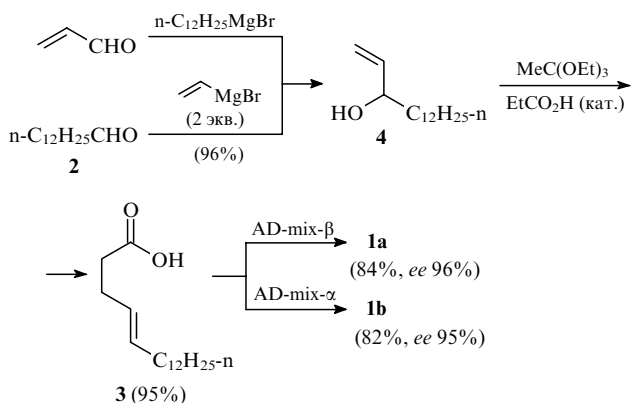
Область научных интересов: методология органического синтеза, синтез природных соединений.

В.В.Веселовский. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией полинепредельных соединений того же института. Телефон: (499)135 – 8854, e-mail: ves@ioc.ac.ru

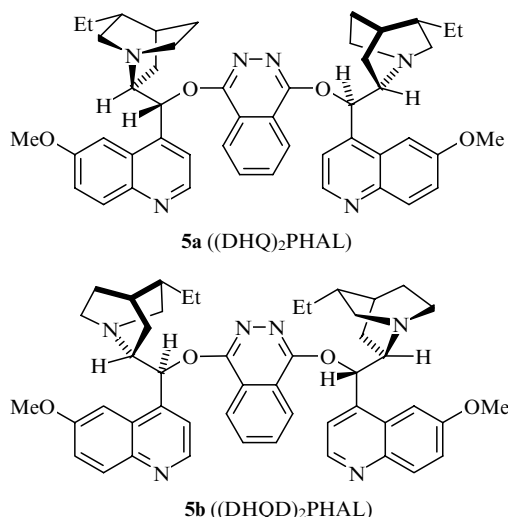
Область научных интересов: методология органического синтеза, синтез природных низкомолекулярных биорегуляторов и их аналогов.

Дата поступления 6 октября 2008 г.

Образование *E*-изомера **3** происходит в результате перегруппировки Джонсона–Кляйзена аллильного спирта **4**.[†]



Асимметрическое дигидроксилирование соединения (*E*)-**3**, сопровождаемое лактонизацией, осуществляют в присутствии катализатора AD-mix — смеси неорганических солей ($K_2OsO_2(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$ и K_2CO_3) с хиральным лигандом **5a** (AD-mix-α) или **5b** (AD-mix-β).

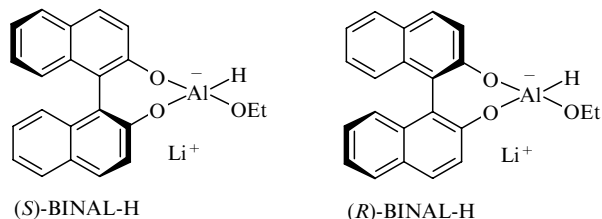


[†] Здесь и далее приведены условия только для ключевых стадий полной схемы синтеза, в скобках указаны выходы продукта и энантиомерный избыток (*ee*).

В зависимости от типа применяемого катализатора — AD-mix-β или AD-mix-α — образуется изомер **1b** или **1a**. Энантиомерная чистота продуктов может быть доведена до 100% перекристаллизацией из смеси пентан–эфир.

В опубликованных в том же году работах американских исследователей^{10, 11} описано получение энантиомеров **1a, b** через большее число стадий (схема 1).

Стереохимия конечного продукта зависела от формы катализатора BINAL-H (*S*- или *R*-энантиомер), используемого на стадии восстановления промежуточного станильного производного **6**, который получали из доступного альдегида **7**.

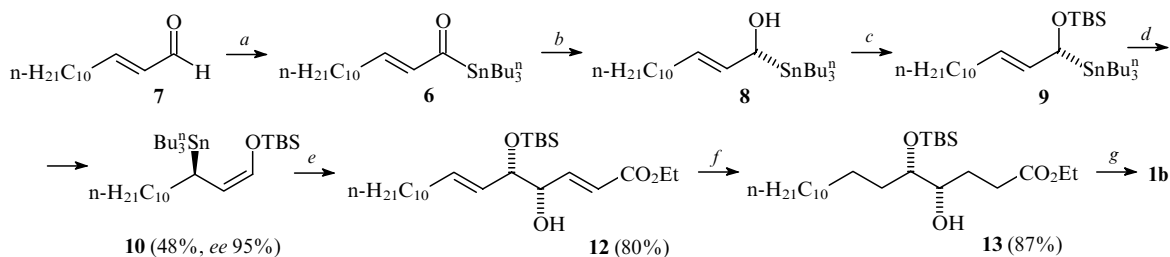


Так, под действием (*S*)-BINAL-H соединение **6** энантиоселективно восстанавливается в спирт **8**, гидроксильную группу в котором защищают превращением в TBS-эфир **9**. Последний в результате перегруппировки в присутствии $F_3B \cdot OEt_2$ дает γ-силилоксистаннан **10** с энантиомерной чистотой 95%. При сочетании соединения **10** с альдегидом **11** стереоселективно образуется ненасыщенный эфир **12**. Последующие стадии гидрирования и гидролиза гидроксиэфира **13** приводят к бутанолиду **1b**. Аналогично с использованием (*R*)-BINAL-H на стадии восстановления станиллана **6** получают лактон **1a**.

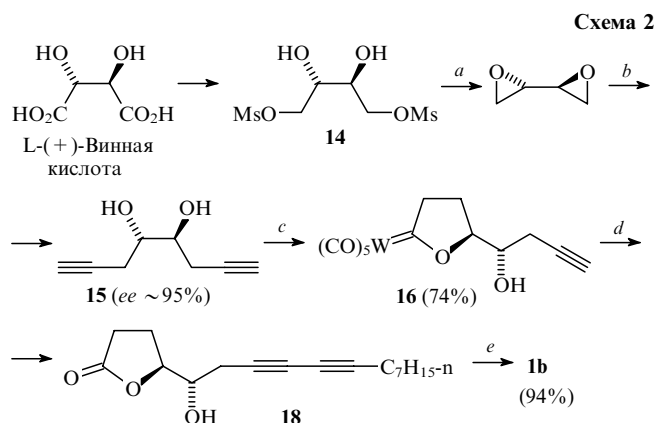
Описан также синтез мурикатаина **1b** из L-(+)-винной кислоты.¹² Первоначально по известной методике¹³ кислоту превращают в гликоль **14**, из которого далее через стадию диоксирана получают диацетиленовое производное **15**. На ключевой стадии синтеза обработка соединения **15** двумя эквивалентами $W(CO)_5$ в ТГФ дает стабильный карбеновый комплекс **16**. Окислительное демееталлирование последнего и последующее сочетание образующегося бутанолида с 1-иодгептадецилацетиленом (**17**) приводят к диину **18**. Конечная стадия — гидрирование диина **18** в целевой продукт **1b** (схема 2).

Еще один полный энантиоспецифический синтез бутанолида **1b** осуществлен¹⁴ в восемь стадий с общим выходом 34% на основе доступного диэтилтартрата, из которого легко синтезируют исходное гомохиральное соединение **19**.¹⁵

Схема 1



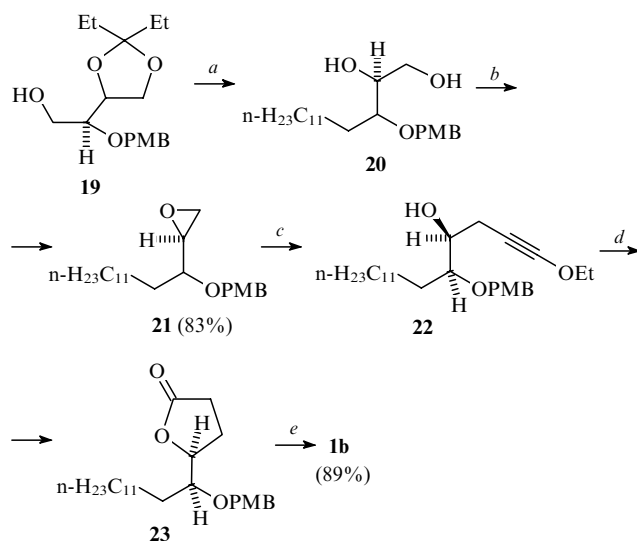
a — Bu_3SnLi ; *b* — (*S*)-BINAL-H; *c* — Bu^tMe_2SiCl (TBSCl), имидазол, CH_2Cl_2 ; *d* — $F_3B \cdot OEt_2$, $-78^\circ C$; *e* — (*E*)- $EtO_2CCH=CHCHO$ (**11**), $F_3B \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 ; *f* — H_2 , Pd/C, EtOH; *g* — 49%-ная HF, THF– H_2O .



Ms — метилсульфонил;

a — KOH (2.2 экв.), Et₂O; *b* — комплекс LiC≡CH–H₂N(CH₂)₂NH₂ (2.2 экв.), THF–DMSO (1 : 10); *c* — W(CO)₅·THF (2 экв.), THF, 20°C; *d* — 1) церийаммонийнитрат (CAN), Me₂CO, 20°C; 2) n-C₇H₁₅C≡Cl (17), (Ph₃P)₂PdCl₂ (3 мол.%), CuI (3 мол.%), диизопропиламин (DIPA), THF, 45°C; *e* — H₂, 10% Pd/C, EtOAc, 20°C.

Вначале из соединения **19** стандартными методами получают диол **20**. Селективное тозилрование в нем первичной OH-группы и последующая обработка тозилата поташом приводят к эпексиду **21**. Эпексидный цикл в соединении **21** раскрывают действием этоксиацетиленида лития. Промежуточное ацетиленовое производное **22** при нагревании гладко превращается в лактон **23** — непосредственный предшественник мурикатата **1b**.

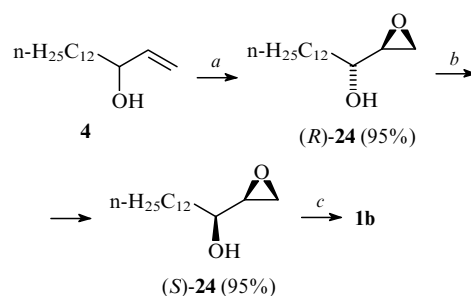


PMB — *n*-метоксибензил;

a — 1) TsCl (Ts — *n*-толилсульфонил), пиридин (Py), 0°C; 2) n-C₁₁H₂₃MgBr, CuI, THF, –30°C; 3) 2%-ная H₂SO₄, MeOH; *b* — 1) TsCl, Py, 0°C; 2) K₂CO₃, MeOH; *c* — EtOC≡CH, BuⁿLi, F₃B·OEt₂, THF, –78°C; *d* — ксилол, Δ; *e* — 2,3-дихлор-5,6-дициано-бензохинон (DDQ), CH₂Cl₂, H₂O.

Более короткий путь к бутанолиду **1b** основан на региоселективном раскрытии хирального эпексида (*S*)-**24** под действием дилитиевого производного уксусной кислоты.¹⁶ Его энантиомер (*R*)-**24** получали из упоминавшегося выше аллильного спирта **4** последовательными асимметрическим эпексидированием по Шарплессу и эпимеризацией по реак-

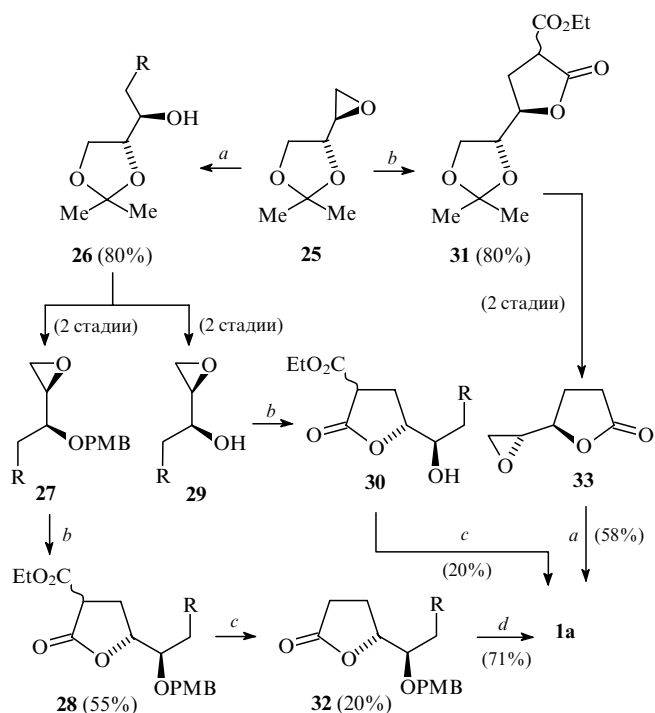
ции Мицунобу. Оптическая чистота синтезированного таким образом бутанолида **1b** составляла ~98%.



a — Ti(OPrⁱ)₄, диизопропил-D-тарtrat (D-DIPT), Bu^tOON (TBHP), CH₂Cl₂, –20°C; *b* — 1) диэтилазокарбокситат (DEAD), Ph₃P, ClCH₂CO₂H, PhH; 2) MeONa (1%), MeOH; *c* — 1) LiCH₂CO₂Li, THF, Δ; 2) H₂SO₄, H₂O.

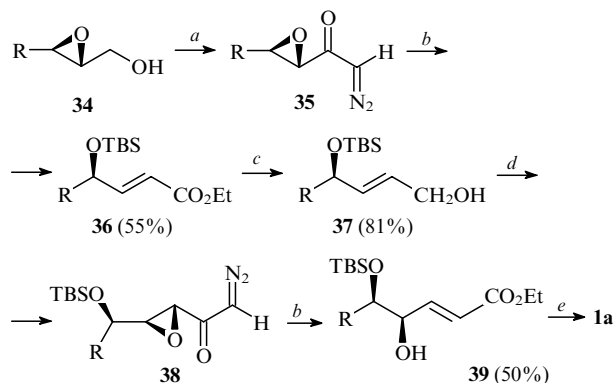
Для синтеза лактона **1a** разработано большее число методов, три из которых описаны французскими авторами (схема 3).^{17, 18} Все они базируются на едином гомохиральном предшественнике **25**, полученном из D-изоаскорбиновой кислоты. Согласно первому способу, конденсацией эпексида **25** с купратным реагентом получают спирт **26**. Последний стандартными методами переводят в защищенный эпексидэфир **27**, конденсация которого с диэтилмалонатом дает смесь диастереомерных лактонов **28**. При конденсации диэтилмалоната с эпексидспиртом **29** (второй способ) или эпексидом **25** (третий способ) образуется соответственно лактон **30** или **31**. Промежуточные этоксикарбонильные соединения **28**, **30**, **31** далее подвергают кислотному расщеплению. Завершающие стадии данных схем синтеза лактона **1a** — удаление защитной группы в *n*-метоксибензильном производном **32** и конденсация эпексилактона **33** с ундецилкупратом.

Схема 3



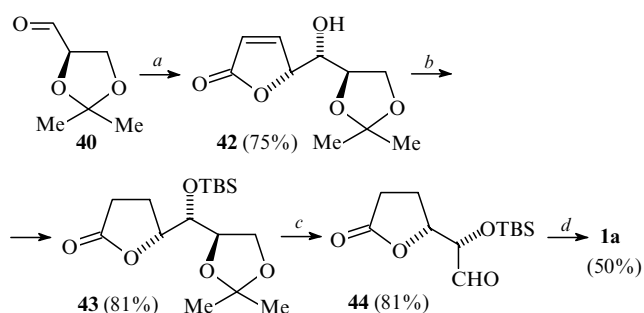
R = n-C₁₁H₂₃; *a* — n-C₁₁H₂₃MgBr, Li₂CuCl₄, THF, –40 → 80°C; *b* — CH₂(CO₂Et)₂, EtONa, EtOH, 60°C; *c* — MgCl₂·6H₂O, MeC(O)NMe₂, Δ, 4 ч; *d* — DDQ, CH₂Cl₂, H₂O.

Оригинальный метод синтеза мурикацина **1a** описан в статье ван Аара с соавт.¹⁹ Исходный эпокси спирт **34**, полученный эпосидированием по Шарплессу соответствующего аллильного спирта, стандартными методами был превращен в гомохиральное диазопроизводное **35**, которое при фотолизе образует α,β -ненасыщенный эфир **36** высокой энантиомерной чистоты. Повторное использование данной последовательности превращений в случае аллильного спирта **37** через диазосоединение **38** привело к ненасыщенному эфиру **39** — предшественнику бутанолида **1a**.



R = $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$; a — 1) DMSO, $(\text{COCl})_2$, диизопропилэтиламин (DIPEA); 2) NaClO_2 , NaH_2PO_4 ; 3) ClCO_2Bu^i , Et_3N , CH_2N_2 ; b — $h\nu$, TBSCl, EtOH; c — диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H); d — 1) L-диэтилтарtrat (L-DET), $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, TBHP; 2) RuO_4 , ClCO_2Bu^i , Et_3N , CH_2N_2 ; e — 1) $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, NaBH_4 , TsOH; 2) тетрабутиламмонийфторид (TBAF).

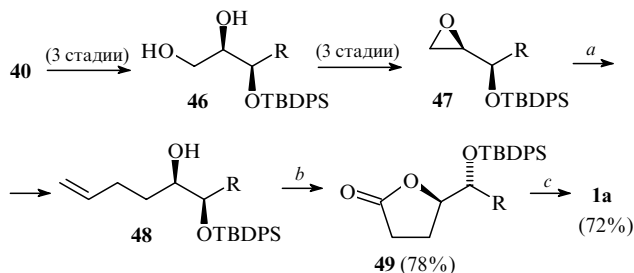
В качестве исходных соединений для синтеза бутанолидов **1a** и **1b** использовали также производные глицеринового альдегида. Так, диастереоселективной конденсацией (R)-(+)-альдегида **40** с силилоксифураном **41** получали лактон **42**.²⁰ Последний стандартными методами, через стадию образования насыщенного лактона **43**, был превращен в альдегид **44**, который вводили в реакцию Виттига с соответствующим фосфораном **45**. Гидрирование образующегося при этом ненасыщенного продукта и удаление сильной защиты завершают данную схему синтеза лактона **1a**. Аналогичным образом из (S)-глицеринового альдегида был получен энантиомер **1b**.²⁰



a — 2-*mpem*-бутилдиметилсилилоксифуран (**41**), $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$; b — 1) H_2 , Pd/C; 2) TBSCl, имидазол; c — 1) 70%-ная AcOH; 2) NaIO_4 (водн.), CH_2Cl_2 ; d — 1) $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{CH}=\text{PPh}_3$ (**45**), THF; 2) H_2 , Pd/C; 3) $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 .

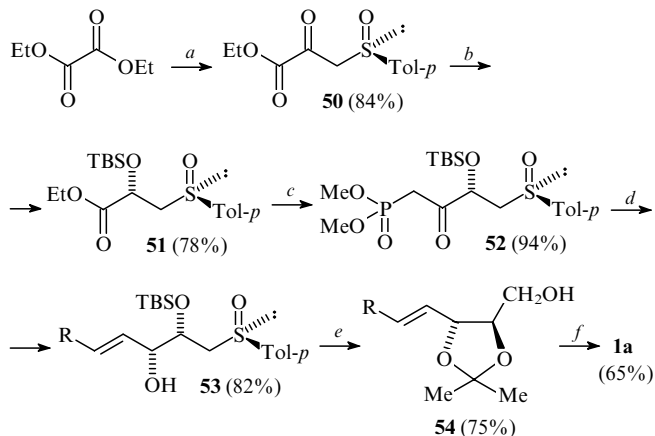
Еще один вариант использования производного (R)-(+)-глицеринового альдегида **40** в довольно простом синтезе соединения **1a** основан на превращении диола **46**, полученного из альдегида **40**, в эпоксид **47**. В результате региоселективной конденсации эпоксида **47** с аллилмагнийбромидом

образуется спирт **48**.²¹ Озонолиз последнего и десилилирование полученного продукта **49** приводят к бутанолиду **1a**.



R = $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$; TBDPS — *mpem*-бутилдифенилсилил; a — AlMgBr , CuBr , $-40 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; b — O_3 , MeOH, NaOH, -15°C ; c — TBAF, THF, 20°C .

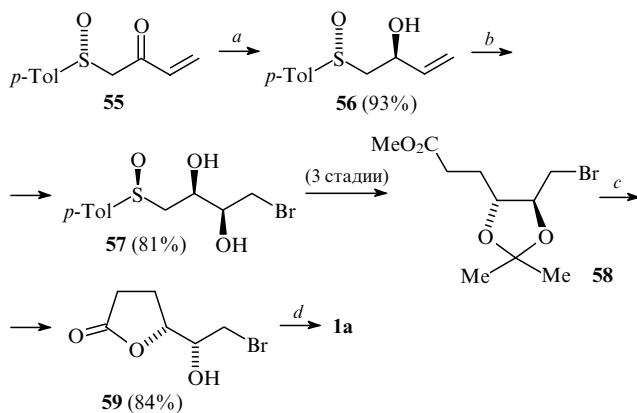
В основу синтеза мурикацина **1a**, предложенного Солладье с соавт.,²² положена конденсация гомохирального (R)-*n*-толилметилсульфоксида с диэтилоксалатом, которая приводит к сульфонильному производному **50**. При диастереоселективном восстановлении карбонильной группы в соединении **50** (*de* 92%) с последующей защитой OH-группы силилированием образуется эфир **51**, из которого получают фосфонат **52**. Соединение **52** вступает в реакцию Виттига с ундеканалем. Обработка промежуточного сопряженного кетона DIBAL-H приводит к диастереоселективному образованию аллильного спирта **53**. Дальнейшие стадии синтеза включают превращение диольной системы в ацетонидную, участие *n*-толуолсульфинатной группы в реакции Пуммерера и гидридное восстановление получающегося при этом продукта в гидроксикеталь **54**. Последний стандартными методами превращали в мурикацин **1a** с общим выходом 27% (в пересчете на диэтилоксалат).



R = $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$; *p*-Tol = 4-MeC₆H₄; a — (R)-*p*-TolS(O)Me, диизопропиламид лития (LDA), THF, -78°C ; b — 1) DIBAL-H, THF; 2) TBSCl, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), CH_2Cl_2 ; c — $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{Me}$, Bu^nLi , THF; d — 1) $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{CHO}$, Cs_2CO_3 , Pr^nOH ; 2) DIBAL-H, ZnI_2 , -78°C ; e — 1) TBAF; 2) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$; 3) Ac_2O ; 4) LiAlH_4 ; f — 1) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N ; 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$; 3) H_2 , Pd/C; 4) TsOH, THF, H_2O .

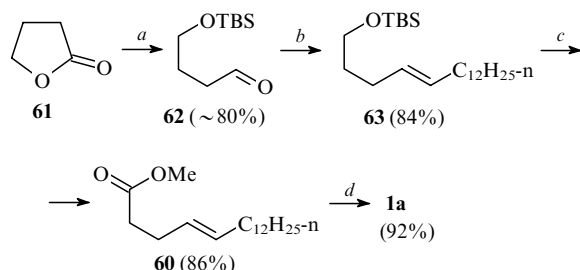
Известен еще один пример использования оптически активного сульфоксида в синтезе мурикацина **1a**.²³ Он основан на диастереоселективном гидридном восстановлении доступного гомохирального кетосульфоксида **55** и стереоселективном бромгидроксилировании полученного из него аллильного спирта **56** под действием *N*-бромсукцинимид (NBS). Полученный в результате этих превращений дигидроксисульфоксид **57** с использованием приемов, анало-

гичных описанным выше, был превращен в сложный эфир **58**. Кислотный гидролиз эфира **58** сопровождался декатализацией с образованием бромгидрина **59**. Последний стандартной процедурой (через стадию образования соответствующего эпоксида) превращали в бутиролактон **1a**.



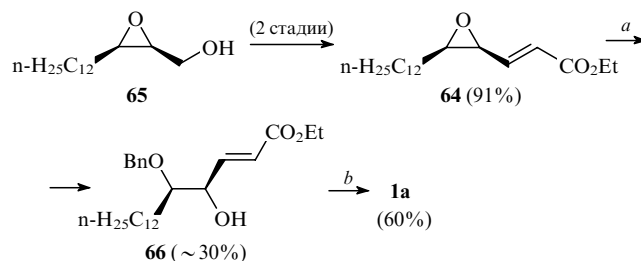
a — DIBAL-H, THF, -78°C ; *b* — NBS, H_2O , PhMe; *c* — 10-камфорсульфокислота (CSA), MeOH; *d* — 1) Ag_2O , MeCN; 2) $\text{n-C}_{11}\text{H}_{23}\text{MgBr}$, Li_2CuCl_4 , $-78 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 36 ч.

Описан короткий путь получения мурикацина **1a**, ключевой стадией которого является асимметрическое дигидроксирование по Шарплессу ненасыщенного эфира **60**.²⁴ Сначала из бутиролактона **61** с использованием стандартных методов синтезировали силильное производное гидроксимасляного альдегида (**62**), которое затем олефинировали по Виттигу–Шлоссеру тридецилфосфораном. Процесс протекает стереоселективно, полученный в результате продукт **63** окислением по Джонсу превращали в ненасыщенный эфир **60** с *trans*-конфигурацией — ключевое соединение в синтезе бутанолида **1a**. Очевидным преимуществом данного метода является небольшое число стадий и высокий общий выход целевого продукта (43%).



a — 1) DIBAL-H; 2) TBSCl, имидазол; *b* — $\text{n-C}_{13}\text{H}_{27}\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$, Bu^sLi , -78°C ; *c* — 1) CrO_3 , H_2SO_4 ; 2) CSA, MeOH; *d* — AD-mix- β .

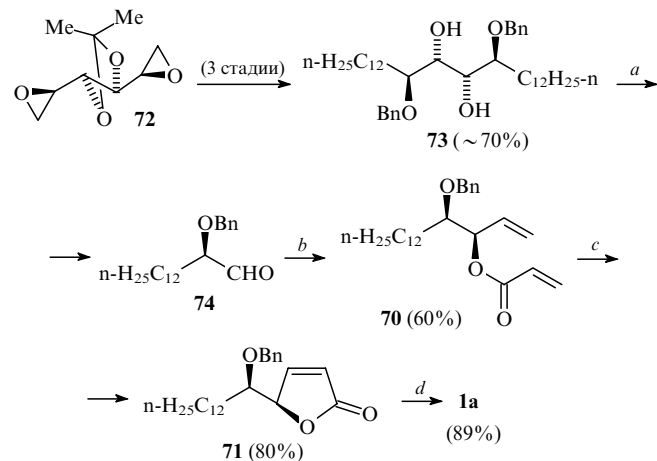
В другом методе синтеза мурикацина **1a** в качестве основной стадии используется регио- и стереоспецифическое раскрытие оксиранового цикла замещенного эпоксида **64** в присутствии кислоты Льюиса.²⁵ Эпоксид **64** был получен из пропаргилового спирта через стадию образования эпокси-спирта **65**. Ненасыщенный эфир **66** стандартными методами был превращен в требуемый бутанолид **1a**.



a — 1) 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O ; 2) NaN , BnBr , DMF; 3) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O ; *b* — 1) $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, NaBH_4 , EtOH; 2) TsOH , PhH; 3) H_2 , Pd/C, EtOH.

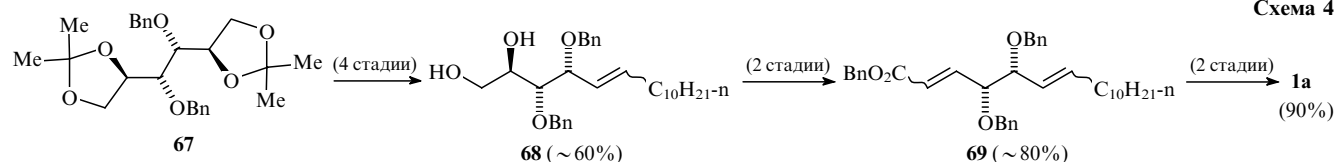
Описан²⁶ энантиоселективный синтез бутанолида **1a** на основе доступного D-маннита, из которого получают диацетонид **67**. Последний с использованием стадий селективного гидролиза, окислительной деградации образующегося диола в альдегид и олефинирования превращали в производное **68**. Аналогичная последовательность реакций, исходя из диола **68**, приводит к сложному эфиру **69**, из которого в две стадии образуется мурикацин **1a** (схема 4).

Испанские химики²⁷ в синтезе мурикацина **1a** использовали внутримолекулярную реакцию метатезиса. Ключевой стадией этого метода является получение из акрилата аллильного спирта (**70**) в присутствии катализатора Граббса (бензилиденбис(трициклогексилфосфин)дихлоррутения) бутанолида **71**, гидрирование которого в лактон **1a** завершает синтетическую схему. Гомохиральный диен **70** синтезировали из бисоксирана **72**. В результате обработки двумя эквивалентами ундецилмагнибромидом в присутствии CuI и последующими манипуляциями с защитными группами бисоксиран **72** превращали в диол **73**, который подвергали окислительной деградации в альдегид **74**. Диастереоселективная реакция соединения **74** с винилмагнийбромидом привела к промежуточному аллильному спирту, который далее ацилировали хлорангидридом акриловой кислоты.

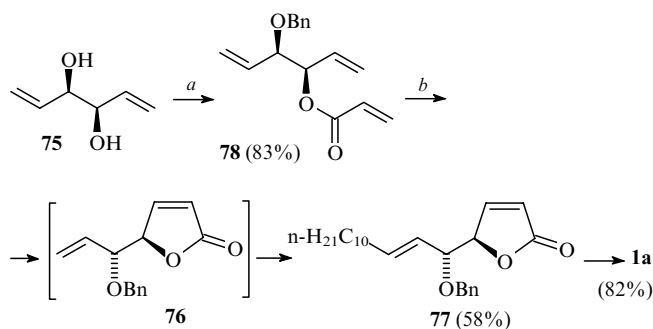


a — $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, PhH; *b* — 1) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, MgBr_2 , CH_2Cl_2 , Et_2O ; 2) $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, 4-диметиламинопиридин (DMAP), CH_2Cl_2 ; *c* — катализатор Граббса, PhMe; *d* — Pd/C, EtOH.

Схема 4

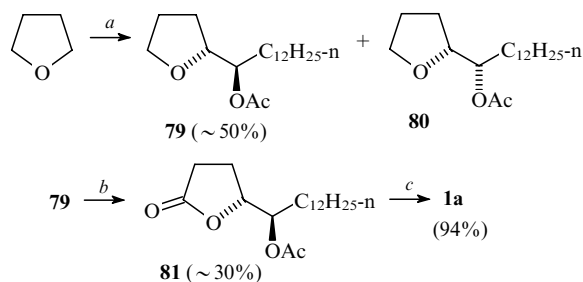


Аналогичный прием был применен Квином с соавт.²⁸ при получении мурикатаина **1a** из диола **75**.²⁹ Ключевым моментом в этой последовательности превращений является хемо- и стереоселективный тандем реакций внутри- и межмолекулярного метатезиса, в котором бутенолиды **76** и затем **77** образуются из акрилата аллильного спирта **78**. Это один из примеров высокоэффективного «one-pot»-процесса.



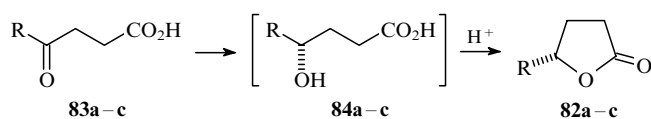
a — 1) $\text{Bu}_2^{\text{n}}\text{SnO}$, $\text{Bu}_4^{\text{n}}\text{NI}$, PhH (водн.), BnBr; 2) $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, DMAP, CH_2Cl_2 ; *b* — катализатор Граббса, PhMe.

Оригинальный подход к синтезу бутанолида **1a** предложен японскими химиками.³⁰ Он основан на открытом авторами α -гидроксиалкилировании тетрагидрофурана альдегидом в присутствии системы Et_3B – $\text{Bu}^{\text{n}}\text{OON}$. При диастереоселективной реакции ТГФ с тридеканалем, имеющей, очевидно, радикальный механизм, с выходом 64% (*de* 30%) была получена смесь диастереомерных спиртов, выделяемых в виде ацетатов **79** и **80**. Имеющий подходящую конфигурацию рацемат **79** далее подвергали энзиматическому разделению на энантиомеры. Полученный таким способом скалемический продукт (*ee* ~80%) окисляли по модифицированной методике Шарплесса в лактон **81**, непосредственный предшественник целевого бутанолида **1a**.



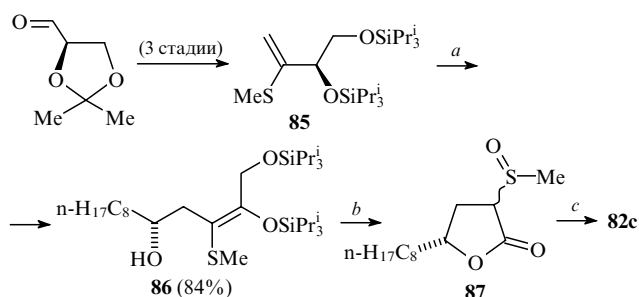
a — 1) $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{CHO}$, ТВНР, Et_3B (6 экв.), CH_2Cl_2 ; 2) Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 ; *b* — 1) эстераза свиной печени (Porcine Liver Esterase, PLE), MeCN, фосфатный буфер; 2) $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , NaIO_4 , CCl_4 , MeCN, H_2O ; *c* — 1) K_2CO_3 , EtOH; 2) *n*-толуолсульфонат пиридина (PPTS), PhH, Δ .

Три представителя γ -замещенных бутиролактонов,³¹ отличающиеся длиной боковой цепи, — феромон жука вида *Trogoderma glabrum* (**82a**), половой феромон рисового долгоносика *Sitophilus zeamais* (**82b**), защитный секрет жука-скинцальца *Bledius mandibularis* (**82c**) — были получены по единой схеме. Основной стадией синтеза являлось энантиоселективное восстановление (*ee* > 98%) соответствующих кетокислот **83a–c** в гидроксикислоты **84a–c** под действием пекарских дрожжей (pH 6–7, 25–28°C, 2 сут).



R = Et (**a**), $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**b**), $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ (**c**).

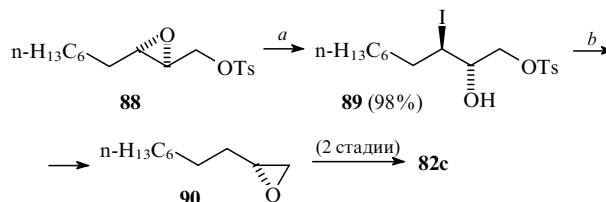
Лактон **82c** высокой оптической чистоты был также получен с общим выходом 68% с использованием энантиоселективной реакции нонаняля с гомохиральным винилсульфидом **85**, синтезированным из доступного ацетонида D-глицеринового альдегида.³²



a — $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$, Me_2AlCl ; *b* — 1) TBAF; 2) NaIO_4 , THF, H_2O , MeOH; *c* — Ni/Ra.

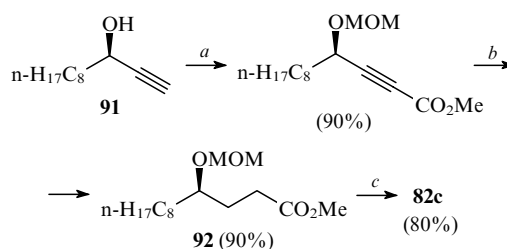
В результате данной реакции, катализируемой кислотой Льюиса, образуется соединение **86**, которое посредством стандартных методик через диастереомерные лактоны **87** превращали в целевой продукт **82c**.

Другой подход к асимметрическому синтезу лактона **82c** основан на регио- и стереоселективном раскрытии оптически активного тозилоксиэпоксида **88** под действием иодида лития в ацетонитриле.³³ Из образующегося иодгидрина **89** сначала получали эпоксид **90**, а затем бутанолид **82c**.³⁴



a — LiI, MeCN; *b* — 1) $\text{Bu}_3^{\text{n}}\text{SnH}$, азобис(изобутиронитрил) (AIBN), PhH; 2) K_2CO_3 , MeOH.

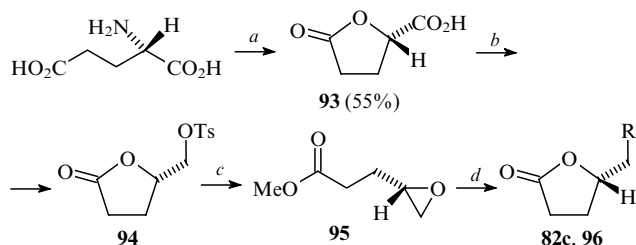
Еще один короткий путь синтеза додеканолида **82c**³⁵ заключается в превращении алкинола **91**, полученного по методике³⁶ и имеющего высокую энантиомерную чистоту, в эфир **92**. Удаление в последнем защитных групп сопровождается лактонизацией в целевой бутанолид **82c**.



a — 1) метоксиметилхлорид (MOMCl), DIPEA, CH_2Cl_2 ; 2) $\text{Bu}^{\text{n}}\text{Li}$; 3) ClCO_2Me , THF; *b* — H_2 , Pd/C, EtOAc; *c* — TsOH, MeOH.

Осуществлен³⁷ также синтез бутанолида **82c** исходя из L-глутаминовой кислоты. При ее диазотировании гладко

образуется лактон **93**,³⁸ который в две стадии без эпитеризации хирального центра превращается в тозилат **94**. Последний под действием MeONa дает эпоксиэфир **95**, который далее вводят в конденсацию с гептилмагнийбромидом. Использование вместо гептилмагнийбромида пропилмагнийбромида приводит к октанолиду **96**, являющемуся секретом некоторых видов ос-паразитов и рассматриваемому в качестве средства для биологического контроля их численности.

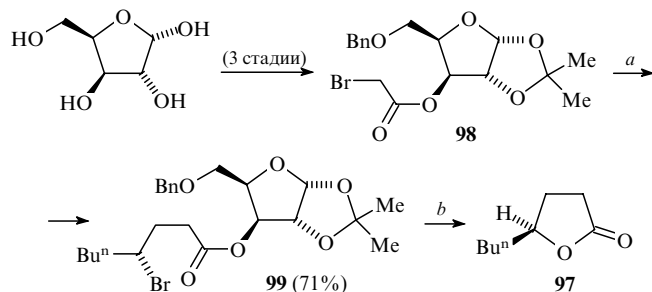


R = Prⁿ (**96**), n-C₇H₁₅ (**82c**);

a — NaNO₂, HCl (водн.); b — 1) H₃B·SMe₂; 2) TsCl, Py;

c — NaOMe, MeOH; d — RMgBr.

Следует отметить, что энантиомер октанолида **96** — природный бутанолид **97** — ответствен за вкус и аромат некоторых фруктов. Для его синтеза был использован асимметрический вариант реакции Хараша с участием гомохирального бромацетата **98**.³⁹ Несмотря на удаленность индуцируемого центра от хирального индуктора — остатка производного ксилоты, — образующийся продукт **99** имеет достаточно высокую диастереомерную чистоту (*de* 85%). γ-Бромэфир **99** далее был превращен в лактон **97** с оптической чистотой 74%.

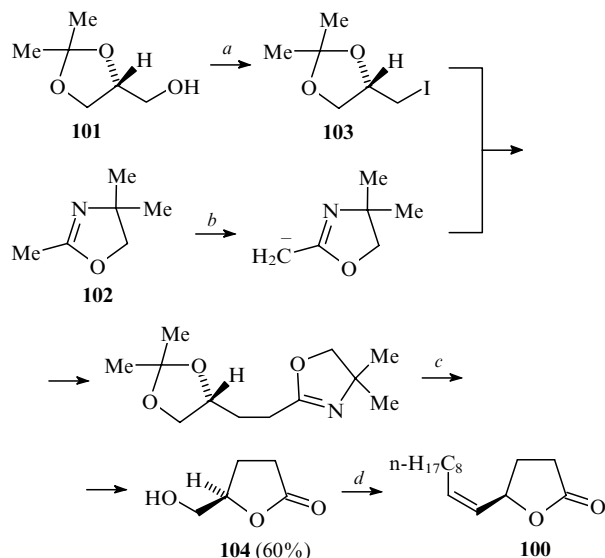


a — гекс-1-ен, BEt₃, O₂, Eu(OTf)₃, CH₂Cl₂; b — 1) H₂O₂, LiOH;

2) K₂CO₃, THF (водн.).

Еще одним представителем рассматриваемого семейства γ-замещенных природных бутиролактонов является половой феромон жука *Popillia japonica* (**100**), применяемый в ловушках для контроля численности этого вредителя. Описан⁴⁰ его синтез на основе коммерчески доступных соединений — диоксолана **101** и оксазолина **102**. Первый превращали в иодид **103** и конденсировали с анионом оксазолина. Гидролиз полученного в результате этой реакции промежуточного продукта привел к оптически чистому гидросилактону **104**, который по описанной ранее методике⁴¹ был превращен в целевой бутанолид **100** (общий выход 33%).

Последний из опубликованных методов синтеза бутанолида **100** базируется на асимметрическом эпоксицировании аллильного спирта **105**, полученного из пент-4-инола (**106**) в три стадии.⁴² Эпоксид **107** превращали в хлорэпоксид **108**, который сначала обрабатывали литием в жидком аммиаке, а

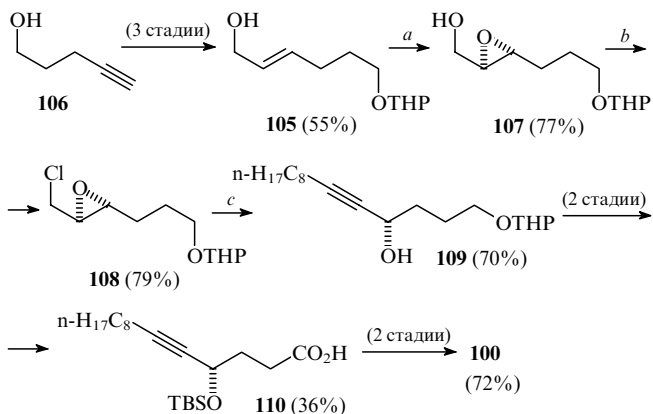


THP — тетрагидропиран-2-ил;

a — I₂, Ph₃P, имидазол, Et₂O; b — BuⁿLi, THF; c — H⁺, MeOH;

d — 1) DMSO, (COCl)₂, Et₃N; 2) n-C₈H₁₇CH=PPh₃.

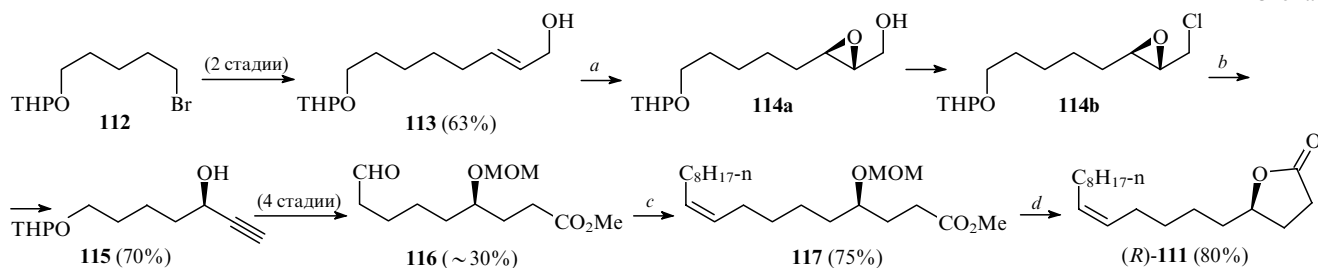
затем (без выделения соответствующего ацетиленида) — бромоктаном. Из образующегося при этом продукта **109** с использованием стандартных процедур, включающих манипуляции с защитными группировками, окислительную трансформацию первичного спирта в кислоту **110** и парциальное гидрирование тройной связи, получали целевой бутанолид **100**.



a — (–)-DET, Ti(OPrⁱ)₄, гидропероксид кумола, CH₂Cl₂; b — CCl₄, Ph₃P, NaHCO₃; c — 1) Li, NH₃, Fe(NO₃)₂ (кат.), THF; 2) n-C₈H₁₇Br.

Те же авторы применили сходную методологию для синтеза бутанолида **111**,⁴² который является половым феромоном самки бабочки *Janus integer* — вредителя садовых культур. В качестве исходных соединений были использованы доступный бромид **112** и пропаргиловый спирт (схема 5). На их основе был получен аллильный спирт **113**, подвергнутый далее асимметрическому эпоксицированию по Шарплессу с образованием оптически активного оксирана **114a**. Далее оксиран превращали в хлорэпоксид **114b**, а затем в этилкарбинол **115**, из которого с помощью стандартных методов получали альдегид **116**. Z-Стереоселективное олефинирование последнего соответствующим фосфораном привело к сложному эфиру **117**, который после удаления защитных групп превращался в целевой бутанолид (*R*)-**111** высокой энантиомерной чистоты.

Схема 5



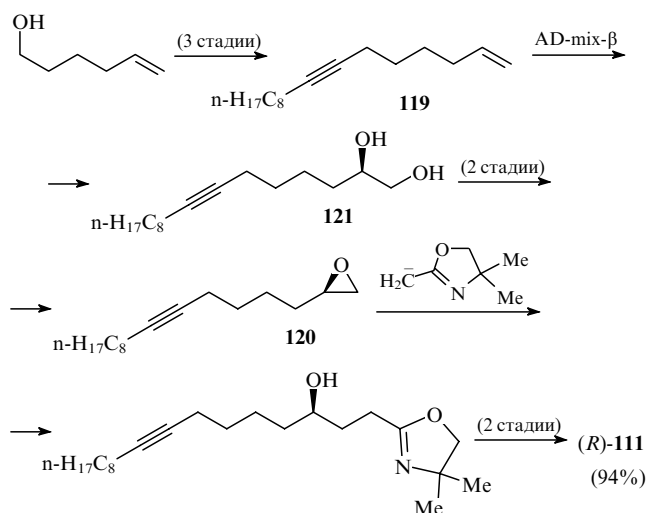
a — (–)-DET, $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, гидропероксид кумола, CH_2Cl_2 ; *b* — Li, NH_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$ (кат.), THF; *c* — $n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$, THF, гексаметилфосфотриамид (HMPA); *d* — TsOH, MeOH.

Для синтеза обоих энантиомеров бутанолида **111**, позволившего установить абсолютную конфигурацию природного феромона, была использована химико-ферментативная методология.⁴³ На ключевой стадии этого превращения полученный из гексан-1,6-диола рацемический ацетиленовый спирт ($\pm$)-**118** подвергали катализируемому липазой АН-S асимметрическому ацетилированию. Это позволило получить энантиомеры (*R*)- и (*S*)-**118** с *ee* 96 и 93% соответственно. Дальнейшие превращения стереоизомеров **118** с использованием приемов, аналогичных указанным на предыдущей схеме, привели к природному бутанолиду (*R*)-**111** (общий выход 5.1%) и его антиподу (*S*)-**111** (общий выход 6.7%).

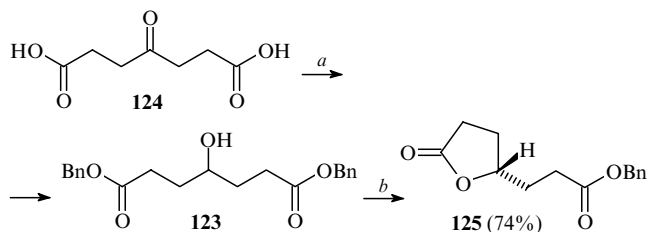


a — 1) липаза АН-S, $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$; 2) хроматография; 3) гидролиз.

Еще один подход⁴⁴ к синтезу лактона **111** основан на использовании двух асимметрических процессов — дигидроксилирования по Шарплессу терминального олефина **119** и кинетического разделения по Якобсену продуктов гидролиза эпоксида **120**, позволившего повысить недостаточную оптическую чистоту диола **121**. Скалемический диол **121**, первоначально имевший энантиомерный избыток 87%, в результате этой процедуры был обогащен до *ee* 96%. Полученный из него эпоксид **120** через стадию образования оксазолина превращали в целевой лактон (*R*)-**111**.

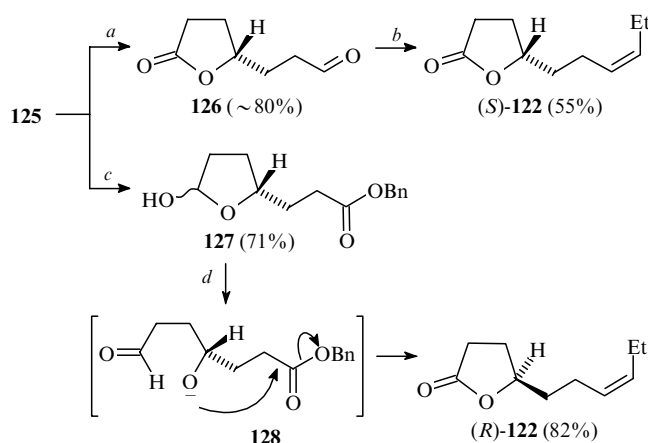


Обладающий приятным запахом (*R*)-(+)- γ -жасмолактон ((*R*)-**122**) и его энантиомер (*S*)-**122**, который является минорным компонентом природного продукта, были синтезированы с использованием на ключевой стадии катализируемой липазой десимметризации спирта **123**.^{45, 46} Последний получали из коммерчески доступной кетопимелиновой кислоты (**124**). Обработка спирта **123** липазой привела к лактону (*S*)-**125** (*ee* 95%), содержащему сложноэфирную группу в боковой цепи.



a — 1) BnBr , Cs_2CO_3 , DMF – MeOH, pH 7; 2) NaBH_4 , Et_2O , MeOH; *b* — фермент PPL (Pig Pancreatic Lipase), Et_2O .

Лактон **125** практически без эпимеризации превращали в альдегидное производное **126**. Олефинирование последнего дало смесь *Z*- и *E*-изомеров (соотношение 85 : 15), из которой хроматографически выделяли требуемый продукт с *Z*-конфигурацией — (*S*)-**122** (*ee* 92%). Для синтеза энантиомера (*R*)-**122** авторы использовали селективное восстановление лактона (*S*)-**125**, не затрагивающее сложноэфирную группу.

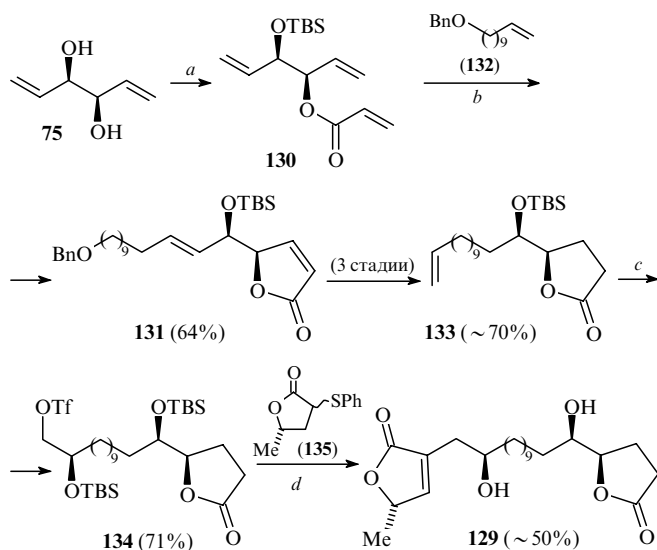


a — 1) Pd/C , H_2 ; 2) $\text{H}_3\text{B} \cdot \text{SMe}_2$, THF, 20°C; 3) хлорохромат пиридиния (PCC), CH_2Cl_2 ; *b* — $\text{Pr}^n\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$, гексаметилдисилазид лития (LiHMDS), THF; *c* — DIBAL-H, THF; *d* — $\text{Pr}^n\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$, NaH, DMSO.

В присутствии избытка алкилфосфорана в качестве основания происходила лактонизация, сопровождающаяся инверсией хирального центра в соединении **127** и олефиниро-

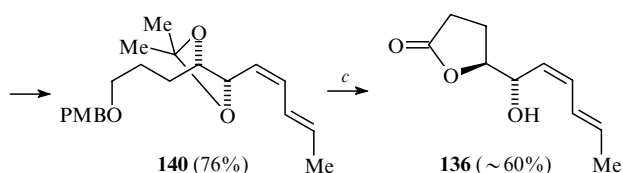
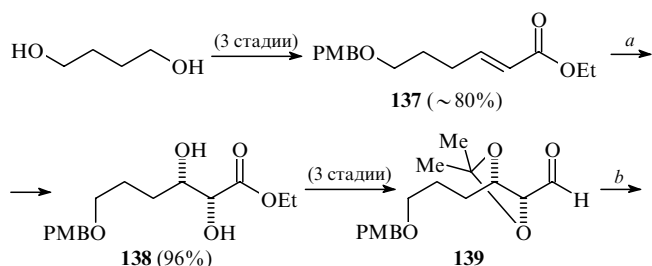
ванированием интермедиата **128**, что в итоге позволило получить (*R*)-(+)-жасмолактон ((*R*)-**122**) с 11%-ой примесью *E*-изомера (общий выход 34%).

Роллисолин (**129**), содержащий два терминальных γ -лактонных фрагмента, обладает противоопухолевой активностью. Его синтез был недавно осуществлен в 12 стадий с общим выходом 9%.⁴⁷ На ключевой стадии использовали тандем двух последовательных «one-pot»-реакций метатезиса, формирующих из ненасыщенного эфира **130** бутенолидный фрагмент и боковую цепь лактона **131**. Последний в три простые стадии с участием алкена **132** превращали в бутанолид **133**, из которого с помощью асимметрического дигидроксилирования получали трифлатное производное **134**. Конденсация соединения **134** с сульфидом **135** и дальнейшие стандартные реакции образующегося аддукта привели к целевому продукту **129**.



a — 1) TBSCl (1 экв.), имидазол, CH_2Cl_2 ; 2) $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, DIPEA, CH_2Cl_2 ; *b* — катализатор Граббса, PhH; *c* — 1) AD-mix- β ; 2) TiF_2O , 2,6-лутидин; 3) TBSOTf; *d* — 1) KHMDS, THF; 2) *m*-хлорпероксибензойная кислота (mCPBA), CH_2Cl_2 ; 3) PhMe, Δ ; 4) AcCl , MeOH.

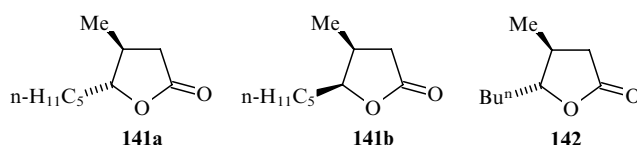
Недавно был осуществлен энантиоселективный синтез сапинофуранона B1 (**136**), неизвестного ранее метаболита грибов *Acremonia strictum*.⁴⁸ Исходным соединением в данном случае служил бутандиол, из которого стандартными методами получали эфир **137**. При асимметрическом гидроксिलировании эфира **137** с высоким выходом образуется диол **138** (*ee* 97%). Последний через стадию образования ацетонида превращали в альдегид **139**, олефинирование которого приводило к диену **140**. Удаление в последнем *n*-метоксibenзильной защиты и последующие окислительные трансформации образующегося спирта дают конечный продукт.



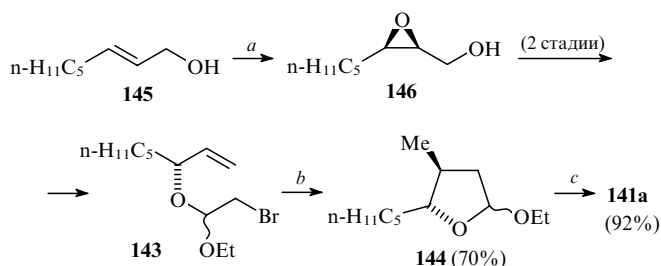
a — OsO_4 (0.4 мол. %), **5a** (1 мол. %), K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, MsNH_2 , Bu^tOH (водн.); *b* — $\text{MeCH}=\text{CHCH}_2\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$, LiHMDS, THF; *c* — 1) DDQ, CH_2Cl_2 (водн.); 2) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N ; 3) NaClO_2 , DMSO, NaH_2PO_4 ; 4) HCl (кат.), MeOH.

2. Дизамещенные бутиролактоны

Соединения **141a,b** и **142** получили названия «коньяк»- и «виски»-лактонов соответственно, поскольку они в значительной степени определяют вкус и аромат одноименных алкогольных напитков.

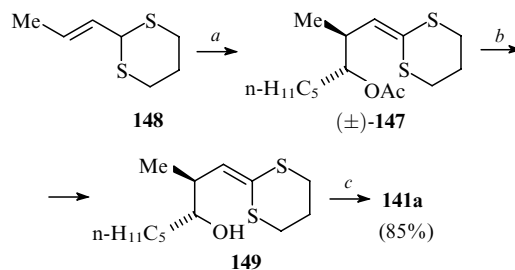


Энантиоселективный синтез природного (+)-(3*S*,4*R*)-лактона **141a** был осуществлен недавно с использованием в качестве ключевой стадии радикальной циклизации бром-ацетата **143**, в результате которой образуется ацеталь **144**.⁴⁹ Предшественниками бром-ацетата **143** послужили аллильный спирт **145** и хиральный эпиксид **146**.



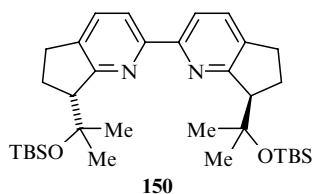
a — (–)-DET, $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, гидропероксид кумола, CH_2Cl_2 ; *b* — Bu_3SnH , PhH, Δ ; *c* — 1) AcOH (водн.); 2) PCC, CH_2Cl_2 .

Для энантиоселективного получения лактона **141a** применяли также химико-ферментативную методологию.⁵⁰ Сначала проводили катализируемый липазой гидролиз рацемических ацетатов ($\pm$)-**147**, которые получали конденсацией тиацетата **148** с гексанаем, а затем ацетиловали промежуточные спирты. Полученный таким образом оптически активный продукт (3*S*,4*R*)-**149** (*ee* > 95%) при кипячении в водном метаноле в присутствии сулемы гладко превращается в лактон **141a**.

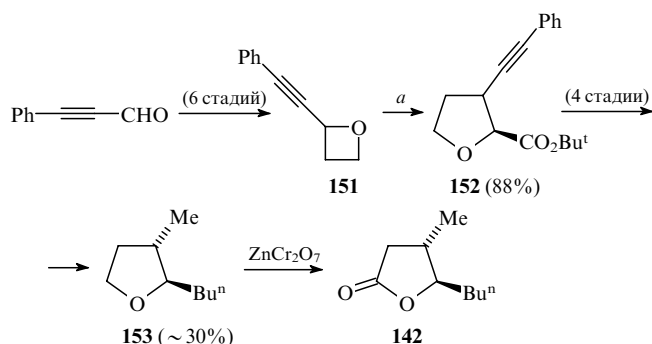


a — 1) Bu^nLi , THF, $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CHO}$; 2) Ac_2O , Et_3N , DMAP (кат.), CH_2Cl_2 ; *b* — липаза MY, DMF, фосфатный буфер (pH 7.5); *c* — HgCl_2 , MeOH (водн.), Δ .

Энантиоселективный синтез *транс*-«виски»-лактона **142**, имеющего такую же конфигурацию, как и бутанолид **141a**, осуществлен за счет энантиоспецифического расширения кольца оксетана в присутствии катализатора на основе соли меди и хирального лиганда **150**.⁵¹

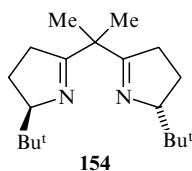


Полученный из оксетана **151** замещенный тетрагидрофуран **152** стандартными методами, включающими формирование метильной группы из алкинильного фрагмента, превращали в соединение **153**. При окислении последнего образуется целевой лактон **142**, практически не отличающийся величиной оптического вращения от природного образца.

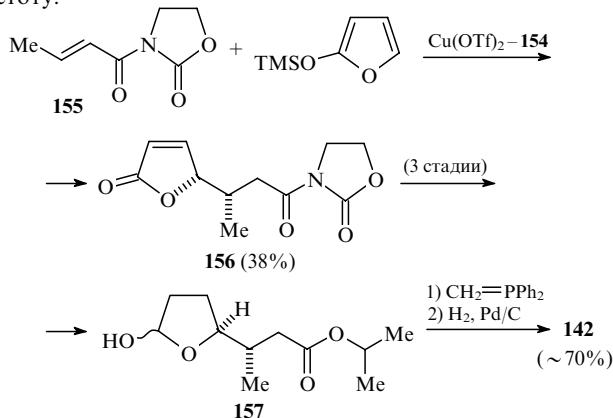


a — $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Bu}^t$, CuOTf –**150** (1 мол. %).

Более короткий путь синтеза бутанолида **142** основан на энантиоселективной реакции Михаэля в присутствии хирального катализатора на основе лиганда **154**.⁵²

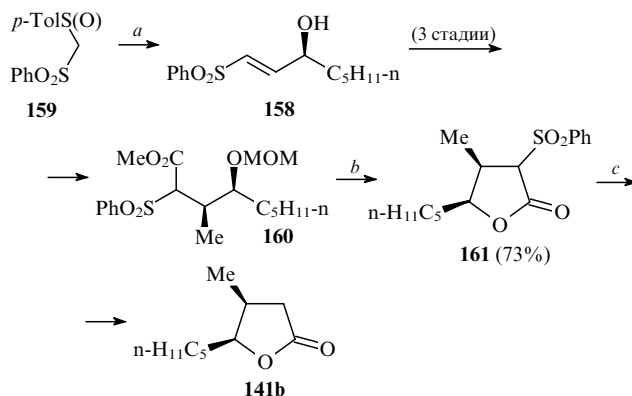


В этих условиях α -триметилсилилоксифуран присоединяется по двойной связи амида **155** с формированием бутанолида **156** (*ee* 95%), который традиционными методами через стадию образования лактола **157** превращают в желаемый продукт **142**, имеющий высокую энантиомерную чистоту.



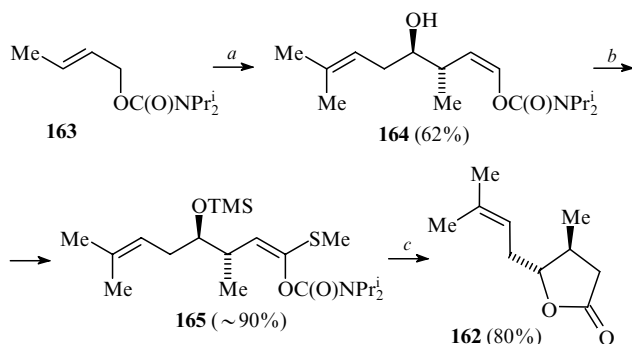
TMS — триметилсилил.

При синтезе (3*S*,4*S*)-*цис*-лактона **141b** использовали катализируемое липазой энантиоселективное ацетилирование, для того чтобы повысить оптическую чистоту спирта **158** (*ee* 28%) — продукта конденсации гоохирального сульфоксида **159** и гептанола.⁵³ Полученный в результате этой реакции аллильный спирт **158** (*ee* ~98%) стандартными методами превращали в сложный эфир **160**, который при кислотной обработке лактонизовался в сульфонильное производное **161**. На завершающей стадии соединение **161** десульфонилировали под действием амальгамы натрия.



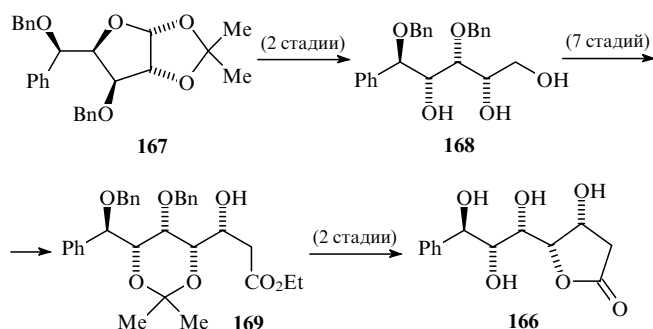
a — 1) $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{CHO}$, пиперидин, MeCN; 2) липаза PS, $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$, молекулярные сита (MS), Pr_2O ; *b* — H_2SO_4 , Et₂O, H₂O; *c* — Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH.

Один из компонентов феромона вредителя *Eldane saccharina*, паразитирующего на сахарном тростнике, — (3*R*,4*S*)-(+)-элданолид (**162**) — получали из карбамата **163**.⁵⁴ Продукт **164** (*ee* 92%), образующийся в результате индуцируемой (–)-спартеином энантиоселективной конденсации соединения **163** с 4-метилпент-3-еналем, превращали в винилсульфид **165**, кислотный гидролиз которого приводил к целевому бутанолиду **162**.

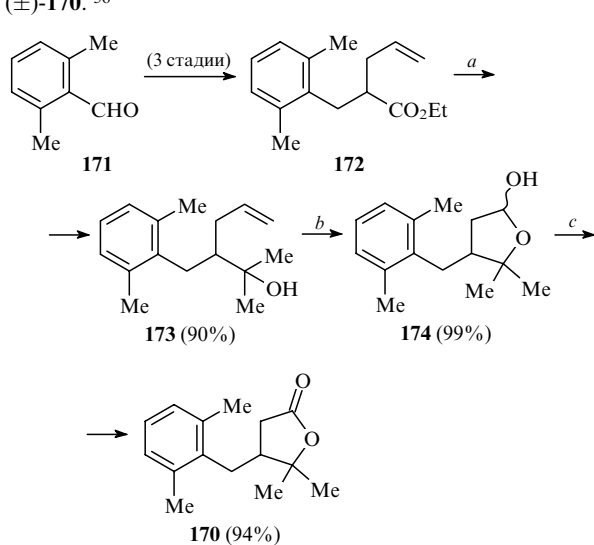


a — 1) Bu^nLi , (–)-спартеин, циклогексан; 2) $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$; 3) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$, HCl (водн.); *b* — 1) TMSCl, Et₃N, CH_2Cl_2 ; 2) Bu^nLi , тетраметилэтилендиамин (TMEDA); 3) MeSSMe; *c* — MsOH, MeOH.

Выделенный из растений *Goniotalamus cardiopetalus* (3*R*,4*R*)-(+)-кардиобутанолид (**166**)⁵⁵ обладает цитотоксическими свойствами. Это соединение синтезировали исходя из ацетонида **167**, полученного из D-глюкозы. При расщеплении ацетонида **167** образуется триол **168**, введение в молекулу которого двухуглеродного фрагмента с использованием традиционных методов приводит к эфиру **169**. После удаления защитных группировок выделен целевой бутанолид **166**.



Природный бутанолид — солафуранон (**170**) — 3*R*-конфигурации был выделен из распространенных на Тайване растений, издавна использовавшихся в народной медицине для лечения рака груди и как болеутоляющее средство. Недавно была предложена первая схема синтеза рацемата ($\pm$)-**170**.⁵⁶

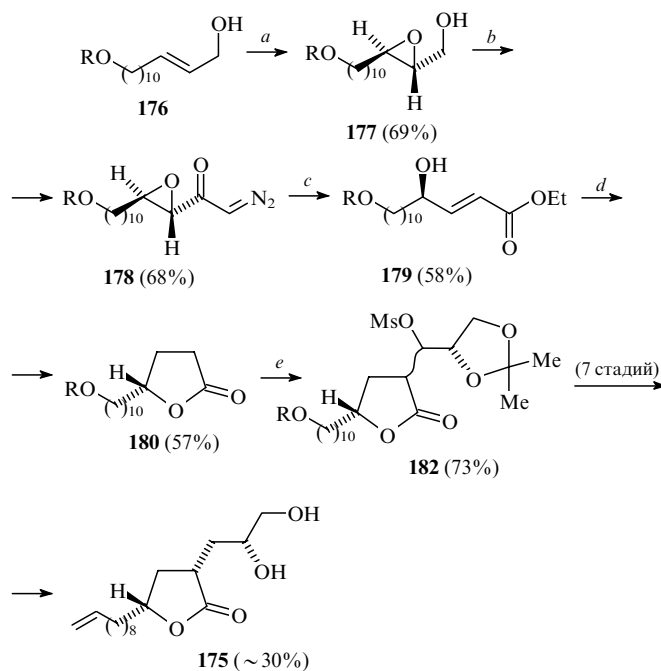


a — MeMgI, Et₂O; b — 1) O₃/O₂, CH₂Cl₂, MeOH, -70°C; 2) Me₂S; c — PCC, SiO₂, CH₂Cl₂.

Вначале коммерчески доступный альдегид **171** простыми операциями был превращен в сложный эфир **172**, из которого далее получали гомоаллильный спирт **173**, дающий при озонлизе лактол **174**. На завершающей стадии синтеза лактол **174** был окислен в бутанолид **170**.

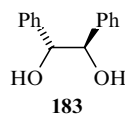
Молекула природного α,γ -дизамещенного бутиролактона рубренолида (**175**) содержит три асимметрических центра, абсолютную конфигурацию которых установили с помощью восточного синтеза.⁵⁷ Желаемая стереохимия будущего центра была задана в результате асимметрического эпексидирования по Шарплессу доступного аллильного спирта **176**. Синтезированный эпексид **177** далее превращали в диазокетон **178**, который гладко претерпевал фотохимическую перегруппировку с образованием ненасыщенного эфира **179**. Гидрирование последнего сопровождается лактонизацией, в результате которой образуется бутанолид **180**. На заключительном этапе синтеза бутанолид **180** вводили в конденсацию с ацетонидом (*S*)-глицеринового альдегида (**181**), и полученный дизамещенный бутиролактон **182** стандартными методами превращали в целевой продукт **175**, практически идентичный природному соединению по величине оптического вращения.

Ключевой стадией другой схемы энантиоселективного синтеза бутанолида **175** является десимметризация диал-

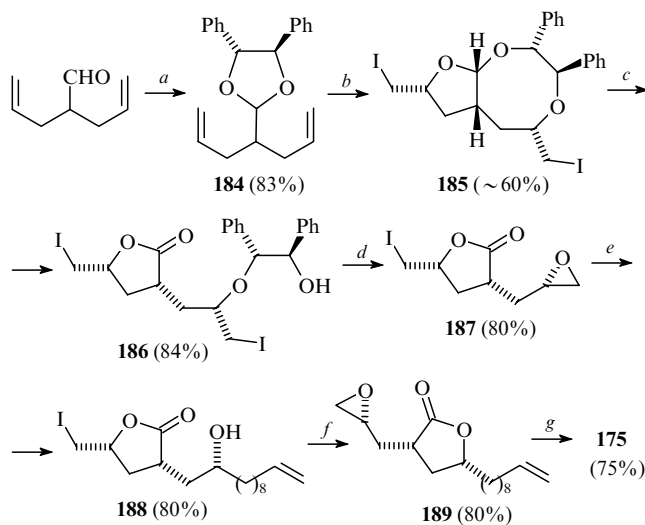


R = THP; a — (-)-DET, Ti(OPrⁱ)₄, TBHP, CH₂Cl₂; b — 1) DMSO, (COCl)₂, Et₃N; 2) NaClO₂; 3) ClCO₂Bu^t, Et₃N, CH₂N₂; c — *h* ν , EtOH; d — Ni(OAc)₂, NaBH₄; e — 1) LDA; 2) **181**, THF; 3) MsCl, Py.

лилуксусного альдегида посредством его ацетализации гомохиральным гидробензойном **183**.⁵⁸



Обработка полученного в результате этой реакции ацетата **184** иодсукцинимидом сопровождалась двойной иод-этерификацией и приводила преимущественно к стерео-изомеру **185**, очищенному от примесей других изомеров с помощью хроматографии. При окислительном превращении соединения **185** гладко образовывался бутанолид **186**, из



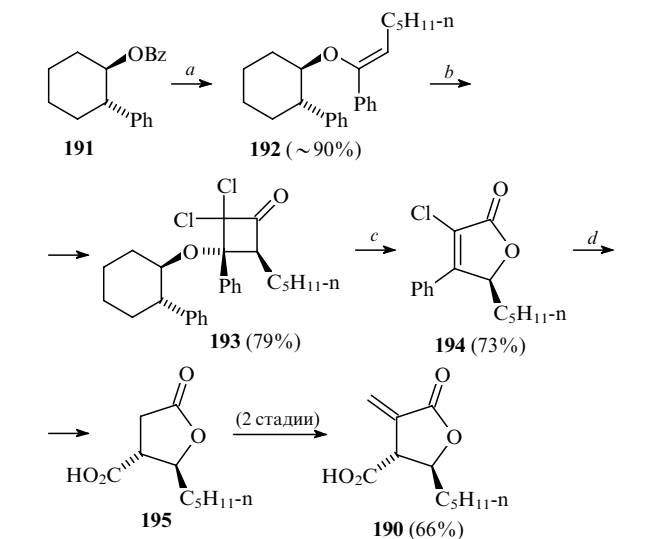
a — **183**, TMSOTf, TMSOMe; b — *N*-иодсукцинимид (NIS), H₂O; c — 1) DDQ, MeCN (водн.), 2) NaClO₂; d — 1) CAN, MeCN (водн.); 2) K₂CO₃; e — CH₂=CH(CH₂)₈MgBr, CuI; f — K₂CO₃, EtOAc; g — Bi(OTf)₃, MeCN (водн.).

которого затем получают эпиксидное производное **187**. В результате конденсации эпиксида **187** с органокупратным реагентом образуется продукт алкилирования **188**. Последний при обработке поташом претерпевает перелактонизацию, сопровождаемую замыканием оксиранового цикла с образованием бутанолида **189** — непосредственного предшественника целевого продукта.

3. Тризамещенные бутиролактоны

Параконовые кислоты представляют собой хиральные тризамещенные γ -бутиролактоны с карбоксильной группой в β -положении. (–)-Метиленолактоцин (**190**), выделенный из грибов рода *Penicillium*, проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий. Энантиоселективный синтез этого соединения был впервые осуществлен, исходя из доступного гомохирального бензоата (1*R*,2*S*)-фенилциклогексанола (**191**), реакция которого с системой 1,1-дибромгексан – Zn – TiCl₄ – TMEDA протекает стереоселективно с образованием эфира *Z*-енола **192** (схема 6).⁵⁹

Схема 6

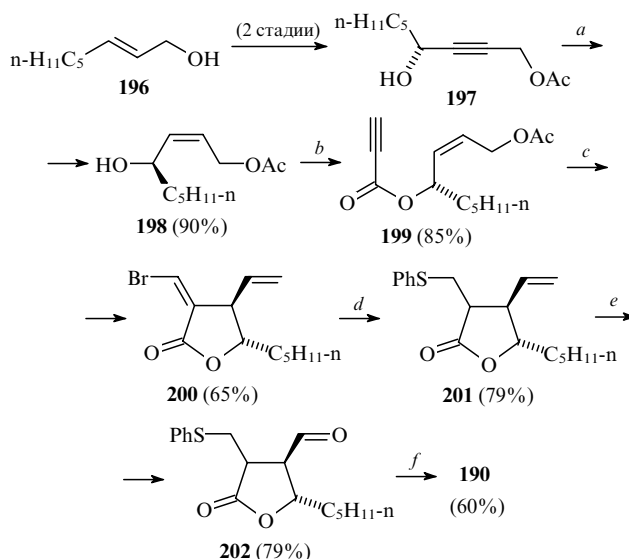


a — $\text{Br}_2\text{CHC}_5\text{H}_{11-n}$, Zn, TiCl₄, TMEDA, THF, CH₂Cl₂; *b* — Cl_3CCOCl , Zn/Cu, Et₂O; *c* — 1) mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂; 2) Cr(ClO₄)₂, Me₂CO; *d* — 1) H₂, Pd/C, NaOAc, MeOH; 2) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, MeCN (водн.).

При обработке соединения **192** дихлоркетеном в присутствии цинк-медной пары образуется кристаллический циклобутанон **193**, который превращают по Байеру – Виллигеру в α,α -дихлорлактон. Обработка последнего перхлоратом хрома(II) приводит к бутенолиду **194**. Далее лактон **194** гидрировали, а полученный продукт подвергали окислительной деградации с образованием карбоновой кислоты **195**. Метилирование кислоты **195** привело к (–)-метиленолактоцину (**190**), практически идентичному по величине оптического вращения природному соединению.

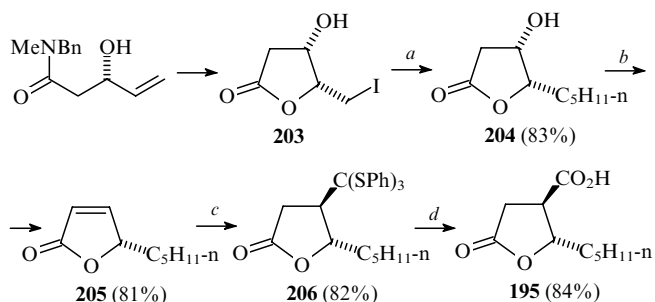
В другой схеме энантиоселективного синтеза (–)-метиленолактоцина (**190**) в качестве исходного соединения использовали доступный аллильный спирт **196**.⁶⁰ Последний превращали в ацетиленовый спирт **197** высокой энантиомерной чистоты по пути, аналогичному приведенному на схеме 5. Гидрирование алкина **197** и этерификация полученного аллильного спирта **198** пропаргиловой кислотой по Мицунобу с обращением конфигурации асимметрического центра привели к эфиру **199**, стереоспецифическая циклизация которого, катализируемая Pd(II), привела к бутано-

лиду **200**. Далее лактон **200** традиционными методами через стадии образования сульфида **201** и альдегида **202** был превращен в целевой продукт **190**, образец которого имел близкую к 100%-ной оптическую чистоту.



a — H₂, Ni/B, (NH₂CH₂)₂, EtOH; *b* — CH $\equiv$ CCO₂H, DEAD, Ph₃P, THF; *c* — LiBr, Pd(OAc)₂, AcOH; *d* — 1) Zn/Ag, MeOH; 2) Et₃N, PhSH, THF; *e* — O₃, MeOH, CH₂Cl₂; *f* — 1) бихромат пиридиния (PDC), DMF; 2) NaIO₄, MeOH (водн.), PhH; 3) PhMe, Δ .

Предложен также энантиоселективный метод синтеза (–)-метиленолактоцина (**190**) на основе доступного⁶¹ ди-замещенного лактона **203** высокой энантиомерной чистоты.⁶²



a — BuⁿMgBr, CuBr·Me₂S, THF; *b* — 1) BzCl, Py, PhH; 2) NH₃, MeOH; *c* — HC(SPh)₃–BuⁿLi, THF; *d* — HgO, F₃B·OEt₂, THF (водн.).

Наращивание боковой цепи лактона **203** и дегидратация полученного в результате этих реакций продукта **204** привели к бутенолиду **205**, который был превращен через стадию образования трисульфенилметильного производного **206** в кислоту **195**. Возможность превращения последней в (–)-метиленолактоцин **190** уже обсуждалась выше (см. схему 6).

Доступный ацетиленовый дикетон **207** был использован недавно в качестве исходного соединения еще в одном энантиоселективном синтезе (–)-метиленолактоцина (**190**) (схема 7).⁶³ Так, восстановление дикетона **207** бораном в присутствии гомохирального оксазаборолитина **208**

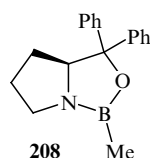
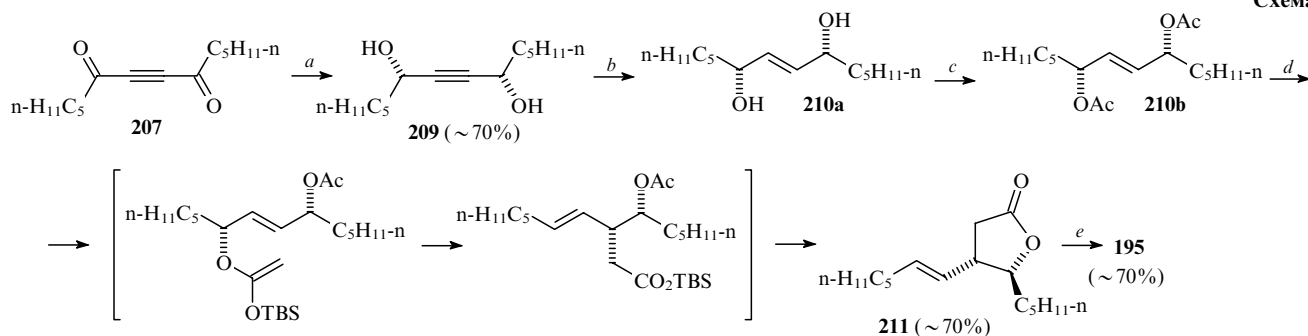


Схема 7

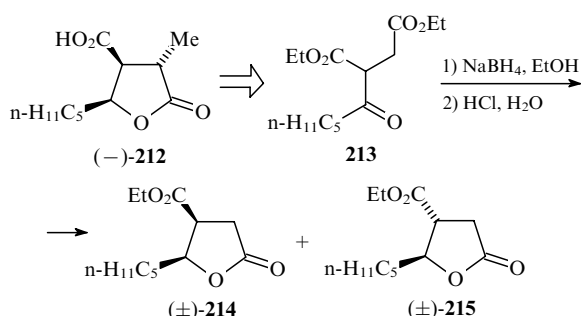


a — $\text{H}_3\text{B} \cdot \text{SMe}_2$, **208**, THF; *b* — LiAlH_4 , THF; *c* — Ac_2O , Py;

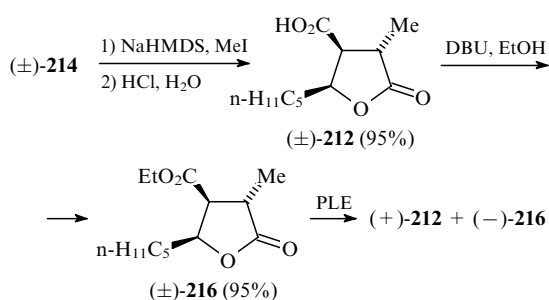
d — 1) KHMDS, TBSCl, THF; 2) PhMe, Δ ; *e* — RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 , MeCN (водн.).

дает ацетиленовый диол **209** высокой энантиомерной чистоты (*ee* > 90%), который далее восстанавливали в аллильный диол **210a**. Из диацетата диола (**210b**) в условиях перегруппировки Айрленда–Кляйзена гладко образуется бутанолид **211**, который был превращен в результате окислительной деградации боковой цепи в непосредственный предшественник (–)-метилолактоина (**190**) — карбоновую кислоту **195**.

Родственная (–)-метилолактоину (**190**) (–)-фазеолиновая кислота (**112**) является метаболитом грибов *Macrophomina phaseolina*. Согласно приведенной ниже схеме, ее можно получить циклизацией кетозфира **213**, при которой образуется смесь диастереомеров (±)-**214** и (±)-**215** в соотношении 4:1 (общий выход 91%).⁶⁴

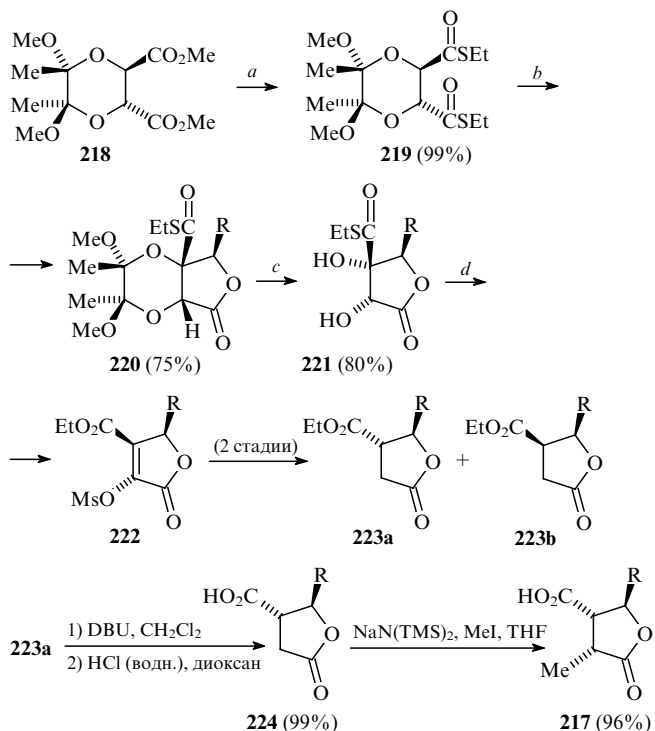


Стереоселективное α -метилирование преобладающего стереоизомера **214** приводит к рацемической кислоте (±)-**212**. Расщепление этого рацемата на антиподы было выполнено химико-ферментативным методом через получение эфира (±)-**216**. При селективном гидролизе последнего в присутствии эстеразы (PLE) образуется лактон (+)-**212**, легко отделяемый от непрореагировавшего эфира (–)-**216**, который затем превращали в продукт (–)-**212**.



Еще один природный метаболит данной группы — (+)-нефростерановая кислота (**217**), выделенная из различных видов мха, лишайников и грибов, — проявляет противоопухолевую, противогрибковую и антибактериальную

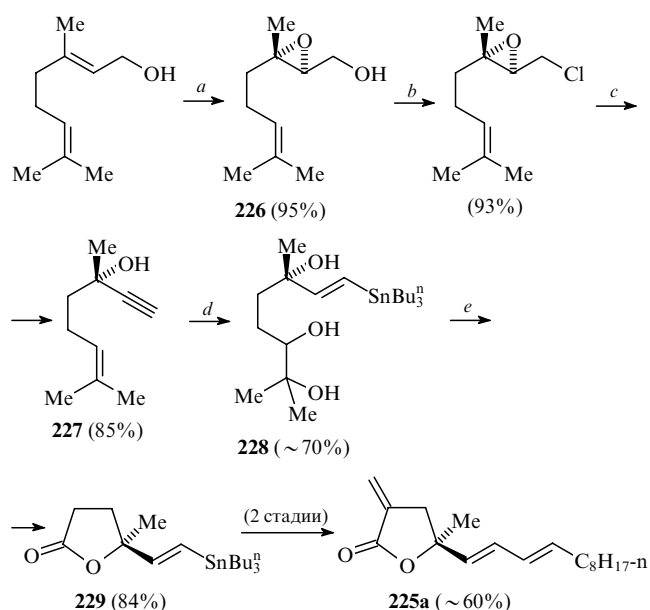
активности. В качестве исходного вещества для ее синтеза⁶⁵ был использован доступный гомохиральный диоксан **218**, образующийся из L-винной кислоты.^{66,67} Оказалось, что полученный из него дитиозфир **219** в результате депротонирования LDA и обработки литиевого производного додеканалем гладко образует бутанолид **220**. Из этого соединения получали *цис*-диола **221**, который далее стандартными методами через стадию гидрирования ненасыщенного эфира **222** превращали в смесь изомерных лактонов **223** (соотношение *цис*:*транс* ~ 5:1). Обработка этой смеси основанием (DBU) привела к равновесному составу (*цис*:*транс* ~ 1:5). При ее последующем кислотном гидролизе образуется кислота **224** и остается непрореагировавший *цис*-эфир **223b**, который отделяли хроматографически. На заключительной стадии синтеза метилированием кислоты **224** получали целевой продукт, практически идентичный по свойствам природному лактону.



R = $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$; *a* — EtSH , CH_2Cl_2 , Me_3Al ; *b* — LDA, THF, $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHO}$; *c* — $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, CH_2Cl_2 ; *d* — 1) NaOEt , EtOH, THF; 2) MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 .

К рассматриваемым в настоящем разделе тризамещенным бутанолидам формально могут быть отнесены α -экзо-метилена- γ -дизамещенные лактоны, выделенные из морских

губок, — (*S*)- (**225a**) и (*R*)-плаколиды (**225b**), — которые также проявляют противоопухолевую активность. В качестве исходного соединения для их получения использовали герианиол, который подвергали асимметрическому эпексидированию по Шарплессу с образованием моноэпоксида **226**.⁶⁸ Использование L-(+)-диизопропилтарtrate (этот пример приведен ниже) приводит в итоге к бутанолиду **225a**, а применение D-(–)-DIPT — к его стереоизомеру **225b**. Полученный эпоксид **226** (*ee* > 95%) простыми операциями превращали сначала в ацетиленовый спирт **227**, а затем в станильное производное **228**. В результате окислительных трансформаций диола **228** образовался бутанолид **229**, из которого в две стадии — стереоселективная конденсация с подходящим винилидиом и α -метилирование промежуточного лактона по методике Кори⁶⁹ — получили (*S*)-плаколид (**225a**) высокой энантиомерной чистоты.

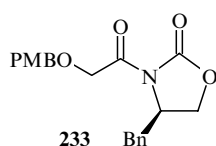


a — L-(+)-DIPT, Ti(OPr)ⁱ₃, TBHP, MS 4 Å, CH₂Cl₂; *b* — PPh₃, CCl₄; *c* — BuⁿLi, THF; *d* — 1) OsO₄, *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO), Me₂CO (водн.); 2) BuⁿSnH, AIBN; *e* — 1) NaIO₄/SiO₂, CH₂Cl₂; 2) PDC.

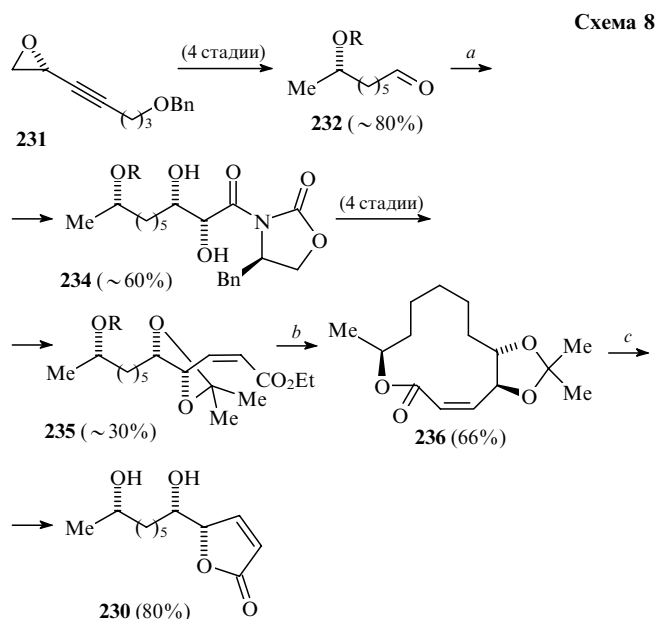
III. Синтез природных бутенолидов

1. γ -Замещенные бутенолиды

В первом энантиоселективном синтезе изокладосполида В (**230**), выделенного из морских микроорганизмов и проявляющего высокую гербицидную активность, формирование требуемой стереохимии было заложено использованием асимметрического гидролиза исходного эпоксида ($\pm$)-**231** по методу Якобсена (схема 8).⁷⁰ Полученный с выходом 43% в результате применения этой процедуры гоомохиральный оксиранил *R*-конфигурации (соединение **231**) посредством простых операций превращали в альдегид **232**. Диастереоселективная конденсация альдегида с хиральным оксазолидином **233**



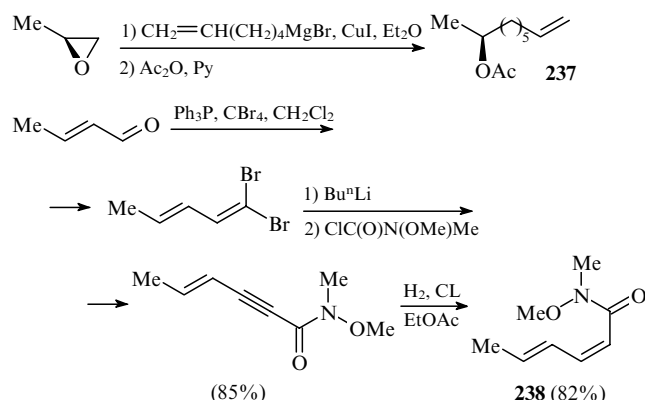
привела к соединению **234**. Из последнего в несколько стадий, включая стереоселективную реакцию Виттига с участием промежуточного альдегида, получили ненасыщенный эфир **235**.



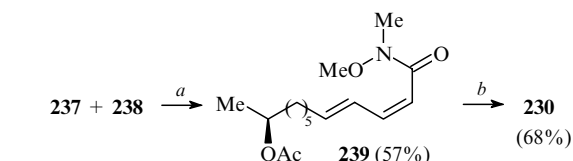
R = TBDPS; *a* — 1) **233**, BuⁿBOTf, DIPEA, CH₂Cl₂; 2) H₂, Pd/C, MeOH; *b* — 2,4,6-Cl₃C₆H₂C(O)Cl, Et₃N, DMAP, THF; *c* — AcOH (водн.).

Макролактонизация этого гидроксифира дала ундеканолд **236**, удаление в котором ацетонидной защиты сопровождается перелактонизацией с образованием продукта **230** высокой энантиомерной чистоты.

Недавно описана⁷¹ более короткая конвергентная схема синтеза изокладосполида В (**230**). В ее основу положена реакция межмолекулярного метатезиса двух структурных блоков — гоомохирального ненасыщенного спирта **237** и амида Вейнреба (**238**), содержащего сопряженный диеновый фрагмент. Соединения **237** и **238** были получены традиционными методами, исходя из гоомохирального оксида пропилен и кротонового альдегида соответственно. В синтезе амида **238** использовали катализатор Линдлара (CL) — палладий, адсорбированный на нейтральном носителе (BaSO₄ или CaCO₃) и дезактивированный хинолином.



На заключительном этапе полученный диенамид **239** подвергали асимметрическому дигидроксилированию по Шарплессу, которое в этом случае сопровождалось стерео-



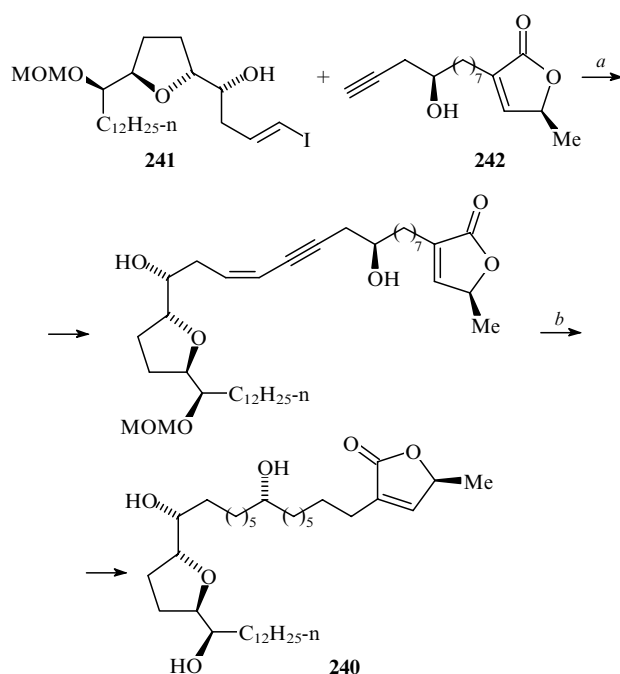
a — катализатор Граббса (5 мол.%), CH₂Cl₂; *b* — 1) LiOH, THF (водн.); 2) AD-mix- β .

селективной лактонизацией с образованием бутенолида **230**. Данная методология была также использована для энантиоселективного синтеза мурикацина (**1**).

2. α,γ -Дизамещенные бутенолиды

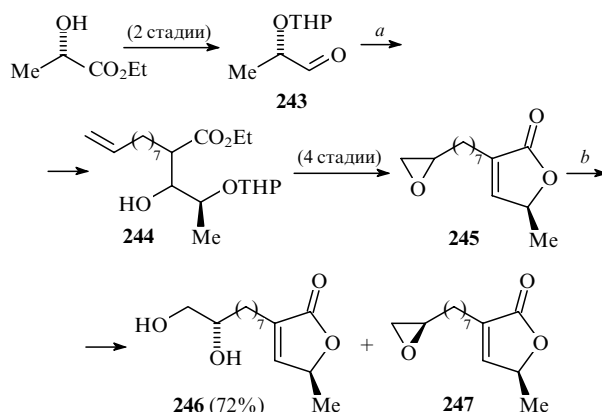
Бутенолиды с заместителями в α - и γ -положениях представлены в основном ацетогениновыми производными. Соединения этого типа, содержащие один или два тетрагидрофурановых фрагмента, были выделены из растений семейства *Annonaceae*.¹ Они обладают широким спектром биологической активности, которая представляет интерес для фармакологии, и тем самым привлекают внимание химиков-синтетиков.

Представителем таких бутенолидов с одним ТГФ-фрагментом в боковой цепи является 4-дезоксипанмонатин (**240**), проявляющий противоопухолевую активность. Его энантиоселективный синтез был проведен в 17 стадий с общим выходом ~15%.⁷²



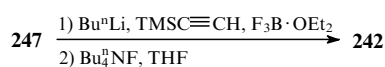
a — $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N ; b — 1) TsNHNH_2 , NaOAc , диметоксиэтан (DME) (водн.); 2) $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, DMSO.

Ключевой стадией этого синтеза является катализируемое $\text{Pd}(0)$ – CuI сочетание двух синтетических блоков — винилиодида **241** и терминального ацетилена **242**. Первый из них был получен в 12 стадий исходя из D-(+)-глюкозы. В качестве исходного соединения для синтеза лактона **242**, содержащего в боковой цепи концевую тройную связь, был использован (*S*)-(-)-этиллактат, который по известной методике легко превращается в альдегид **243**. Для формирования лактонного цикла последний вводили в конденсацию с этиловым эфиром ундец-10-еновой кислоты, а образующийся продукт **244** далее в четыре стадии превращали в смесь диастереомерных лактонов **245**. Обработка этой смеси хиральным salenовым комплексом кобальта приводит к энантиоселективному раскрытию оксиранового цикла одного из ее компонентов с образованием диола **246**, который хроматографически отделяется от обладающего необходимой стереохимией эпоксида **247**. Конденсация последнего с триметилсилилацетиленом и десилилирование образующегося продукта привели в итоге к целевому алкину **242**.



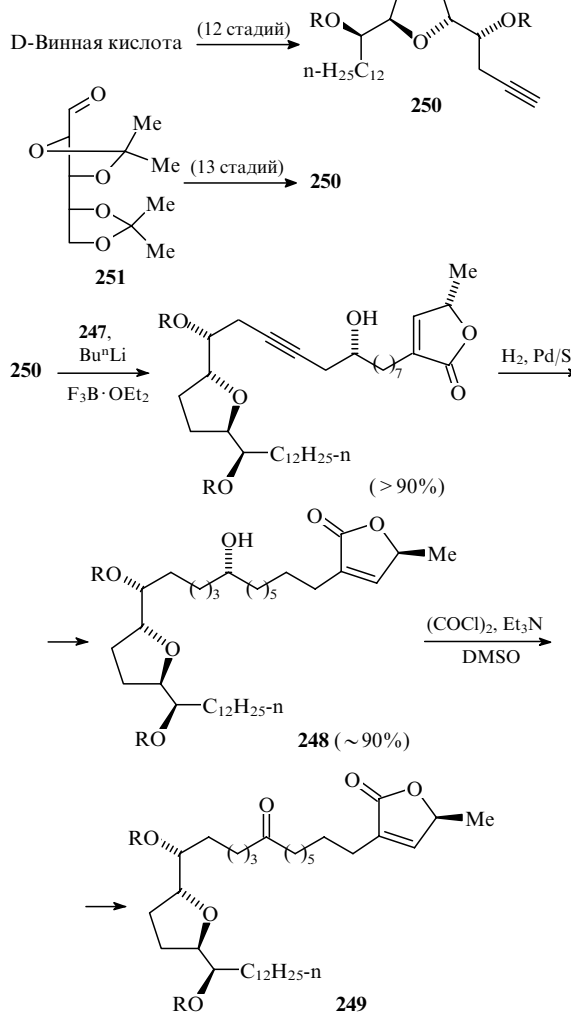
a — $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Et}$, LDA;

b — (*R,R*)-salenCo(OAc) (2 мол.%), H_2O .



Аналогичная методология энантиоселективного построения лактонного фрагмента была использована также в синтезе еще двух представителей данного класса природных бутенолидов — коросолина (**248**, $\text{R} = \text{H}$) и коросолона (**249**, $\text{R} = \text{H}$),^{73, 74} проявляющих цитостатическую и антимикробную активности (схема 9). На ключевой стадии синтеза

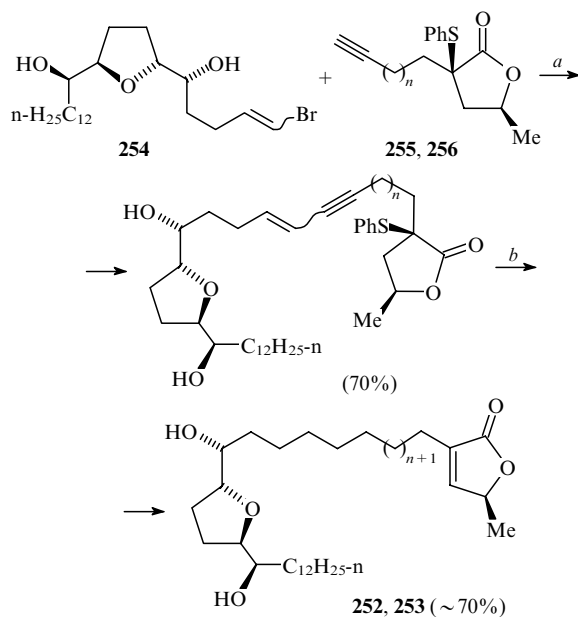
Схема 9



$\text{R} = \text{MOM}$ или TBS, H.

бутенолид **247**, содержащий терминальную эпоксигруппу в боковой цепи, конденсировали с алкином **250**. Для получения ТГФ-фрагмента в соединении **250** были использованы многостадийные превращения D-винной кислоты⁷³ или доступного диацетонида **251**.⁷⁴

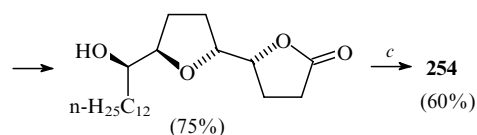
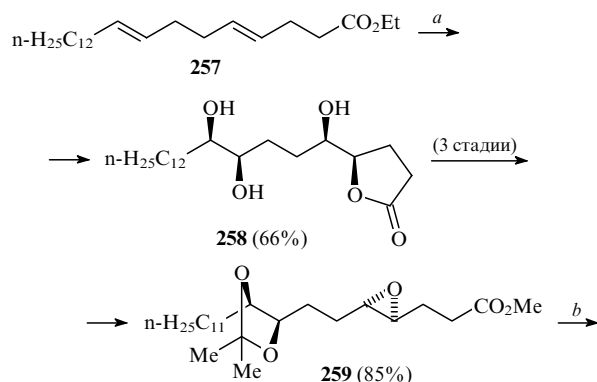
Имеющие одинаковую стереохимию, но отличающиеся длиной боковой цепи соламин (**252**) и ретикулатин (**253**) были получены по подобной схеме. В основе ее лежит конденсация замещенного тетрагидрофурана **254**, содержащего винилгалогенидный остаток, и производного бутиролактона **255** или **256**, имеющего терминальный алкинильный заместитель.⁷⁵



$n = 5$ (**252**, **255**); 7 (**253**, **256**);

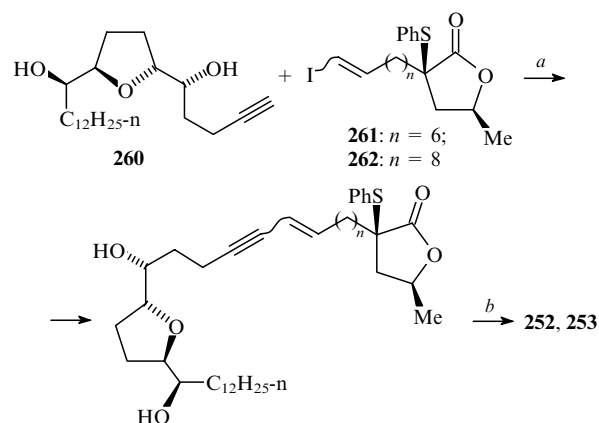
a — $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N ; b — 1) H_2 , $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$; 2) mCPBA ; 3) PhMe , Δ .

Соединения **255** и **256** были получены с использованием известной методики⁷⁶, а соединение **254** с ТГФ-фрагментом синтезировали, исходя из диена **257**. Его асимметрическое дигидроксилирование протекает стереоселективно и сопровождается лактонизацией с образованием тригидроксилактона **258**. Защита в последнем винильной диольной системы и раскрытие лактонного цикла гладко привели к эпексиду **259**, который в три стадии был превращен в смесь изомерных винильных бромидов **254**.



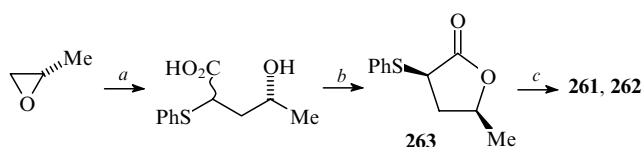
a — $\text{AD-mix-}\beta$; b — $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 ; c — DIBAL-H ; $\text{BrCH}_2\text{Ph}_3\text{P}^+ \text{Br}^-$, Bu^tOK .

Другой вариант энантиоселективного синтеза бутенолидов **252**, **253** также основан на катализируемой системой $\text{Pd}(0)$ – CuI конденсации ацетиленового и винилгалогенидного компонентов, однако в этом случае первый из них представляет собой замещенный тетрагидрофуран **260**, тогда как второй представлен производным бутиролактона **261** либо **262**.⁷⁷



a — $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N ; b — 1) H_2 , $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$; 2) mCPBA ; 3) PhMe , Δ .

Тетрагидрофурановое производное **260** было получено в двенадцать стадий из природного бутанолида (–)-мурикатина (**1a**), а лактоны **261**, **262** — из гомотерминального оксида пропилен. При конденсации последнего с дианионом фенилтиоуксусной кислоты образуется бутанолид **263**, который далее алкилировали соответствующими линейными диiodидами, полученными из пропаргилового спирта.



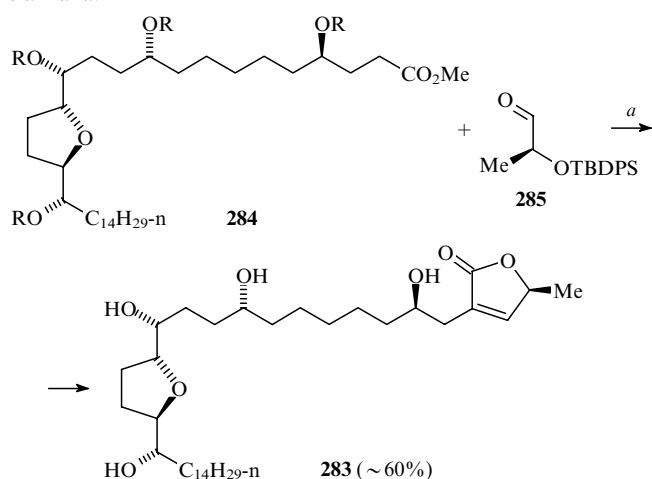
a — $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, LDA ; b — хроматография; c — $\text{ICH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{I}$ ($n = 6, 8$), NaHMDS .

Гомотерминальный бутанолид **263** был использован также для построения лактонного фрагмента в оригинальном синтезе соламина (**252**), предложенном французскими авторами.⁷⁹ При этом для формирования дигидрофуранового фрагмента в соединении **264** была применена реакция внутримолекулярного метатезиса гомотерминального диена **265**.

Диен **265** получали сочетанием аллильного спирта **266** с оптически чистым оксираном **267**. Последние образуются в результате энантиоселективных превращений пропаргилового спирта, которые включали асимметрическое эпексидирование по Шарплессу промежуточных аллильных спиртов. Бензиловый эфир **264** далее превращали в терминальный иодид **268**, которым алкилировали α -фенилтиолактон **263**.

завершающих стадиях синтетической схемы с применением для этой цели оригинальной методологии катализируемого Pd(0) гидрокарбонилирования ацетиленового производного **277**. Последний был получен в результате многостадийного синтеза с формированием стереогенных центров нужной конфигурации на основе стереоконтролируемой конденсации гомохирального станильного производного **278** и еналя **279**. Продукт этой реакции (соединение **280**) в 11 стадий превращали в терминальный иодид **281**, конденсация которого с ацетиленовым синтоном **282** привела к соединению **277**.

В синтезе ацетогенина (+)-лонгигина (**283**) формирование лактонного фрагмента молекул также осуществляли на завершающих стадиях с помощью конденсации сложного эфира **284** с альдегидом **285**, полученным из (*S*)-(-)-этил-лактата.⁸²



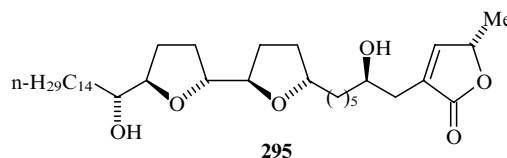
R = MOM; a — 1) LDA, **285**, THF; 2) TBAF; 3) MsCl; 4) DBU.

В качестве исходного соединения в синтезе замещенного тетрагидрофурана **284** использовали доступный из D-глутаминовой кислоты гомохиральный лактон **286**, превращенный стандартными методами в ацетат лактола **287** (схема 11).

При конденсации соединения **287** с α -триметилсилил-оксифураном **288** образовалась смесь *трео*- и *эритро*-изомеров **289a,b**, из которой подходящий по стереохимии изомер **289a** выделяли хроматографией и в несколько стадий превращали в амид **290**. Авторы предложили два альтернативных варианта использования этого синтона, из которого получили два разных субстрата (**291** и **292**) для проведения внутримолекулярной реакции метатезиса. Полученные в итоге макроциклические лактоны **293** и **294** соответственно в результате алкоголиза и последующей защиты возникающей при этом гидроксигруппы были превращены в соединение **284** — ключевое в синтезе (+)-лонгигина (**283**).

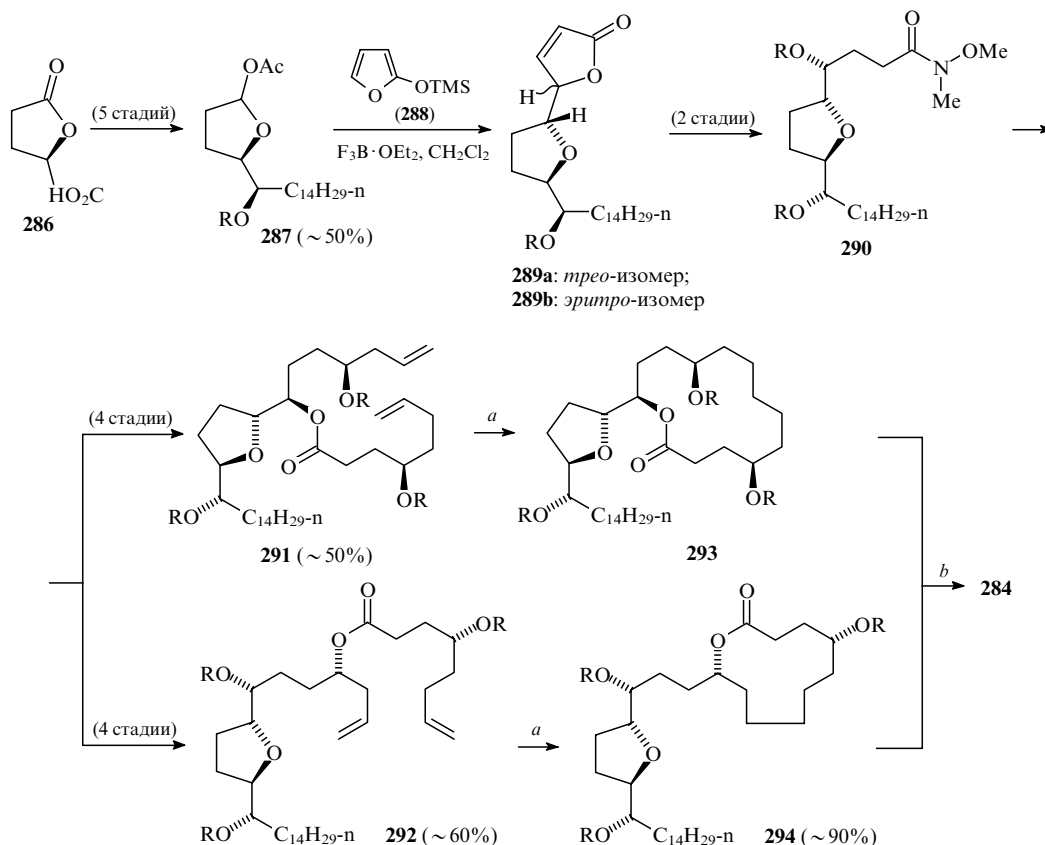
Приведенные выше подходы к синтезу бутенолидов с одним ТГФ-фрагментом были успешно применены для получения ацетогенинов с двумя тетрагидрофурановыми циклами в молекуле.

Например, основой для энантиоселективного формирования бутенолидного фрагмента (+)-асимилобина (**295**)

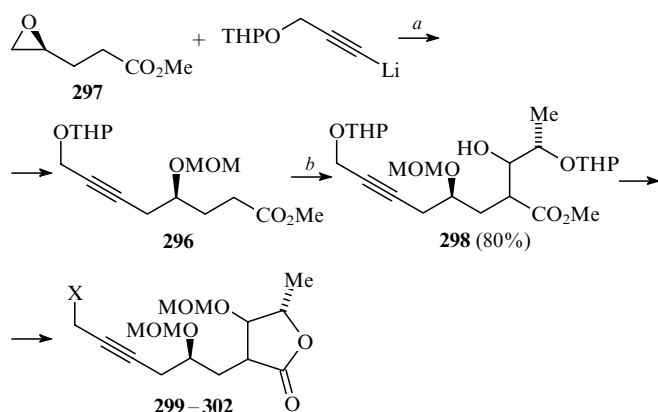


послужила конденсация сложного эфира **296**, синтезированного из пропаргилового спирта и эпоксида **297**, с альдегидом **243**, полученным из (*S*)-(-)-этил-лактата.⁸³

Схема 11



R = MOM; a — 1) катализатор Граббса; 2) H₂, Pd/C; b — 1) NaOMe, MeOH; 2) MOMCl, DIPEA.

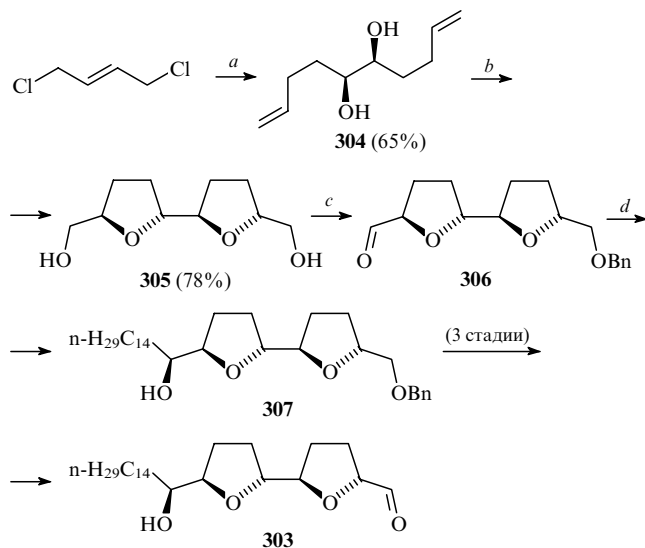


X = THPO (299), HO (300), Br (301), $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (302);

a — 1) $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$, THF; 2) MOMCl, DIPEA; b — LDA, 243, THF.

Данная работа позволила надежно установить абсолютную конфигурацию соединения **295**, относительно которой, в частности ее би(тетрагидрофурильного) фрагмента, имелись противоречивые сведения. Полученный в результате конденсации аддукт **298** после стандартных операций с защитными группами дал лактон **299**, который через две промежуточные стадии (образование соединений **300**, **301**) был превращен в фосфониевую соль **302**.

Содержащий два ТГФ-фрагмента альдегид **303** получили исходя из *trans*-1,4-дихлорбут-2-ена, при дигидроксилровании которого по Шарплессу образуется промежуточный диол (*ee* 94%), превращенный затем в диенол **304**. Последний при окислении гладко циклизуется в бис(тетрагидрофуран) **305**.

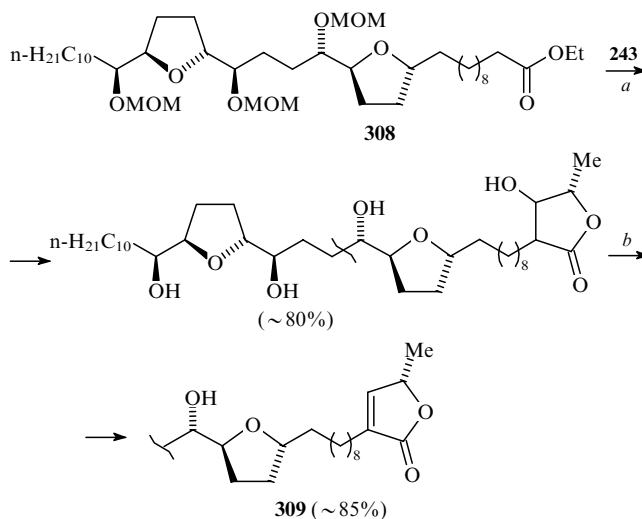


a — 1) AD-mix-α, MsNH_2 , Bu^tOH (водн.); 2) NaH; 3) AlIMgBr , CuI, THF; b — Co(modp)_2 (modp — 1-морфолинокарбамоил-4,4-диметилпента-1,3-дионат), TBHP, O_2 , Pr^tOH ; c — 1) NaH, BnCl, THF; 2) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N ; d — $\text{n-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$, $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, Et_2O .

Конденсация альдегида **306** с тетрадецилмагниихлоридом протекает диастереоселективно с образованием желаемого стереоизомера **307**, который после хроматографической очистки превращали по реакции Сверна в альдегид **303**. Олефинирование альдегида **303**, содержащего два ТГФ-фрагмента указанной конфигурации, фосфораном, полученным из соли **302**, гидрирование образующегося при этом енина и удаление защитных группировок привели в результате к

продукту, отличающемуся знаком оптического вращения от природного бутенолида **295**. Это обстоятельство дало основание для пересмотра принятой на тот момент абсолютной конфигурации природного соединения.

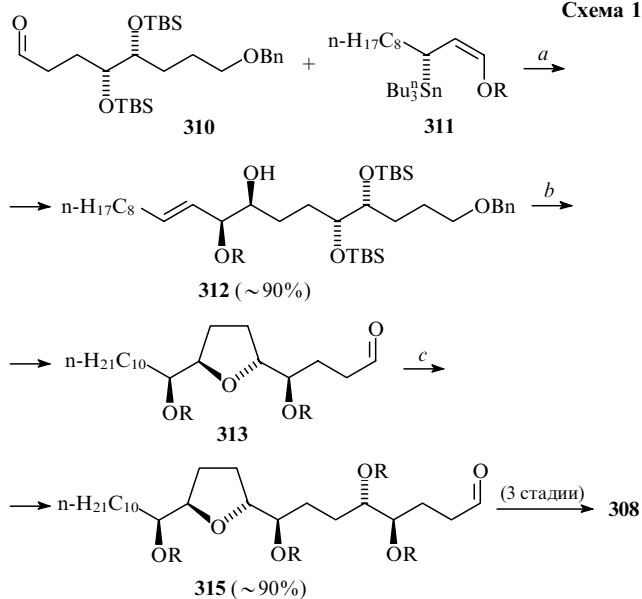
Конденсация сложного эфира **308** с альдегидом **243** была использована для построения бутенолидного фрагмента необычного по своей структуре ацетогенина (+)-сквамостатина D (**309**), тетрагидрофурановые циклы в котором, в отличие от большинства соединений этого ряда, разделены цепочкой из четырех углеродных атомов.⁸⁴



a — 1) LDA, THF; 2) TBAF, THF; b — 1) TFAA, Et_3N ; 2) HCl, THF, MeOH.

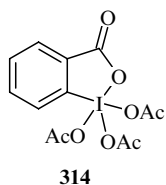
В качестве исходного соединения для построения скелета бутенолида **309** использовали гомохиральный альдегид **310** (схема 12), полученный асимметрическим дигидроксилрованием по Шарплессу доступного ненасыщенного предшественника. Конденсация альдегида **310** со станильным производным **311** протекает диастереоселективно с образованием исключительно *син*-аддукта **312**. Последний в результате серии стандартных операций, включающих исполь-

Схема 12



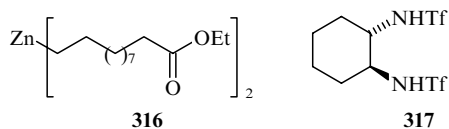
R = MOM; a — $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$; b — 1) TBAF, THF; 2) MOMCl, DIPEA; 3) H_2 , Pd/C, EtOH; 4) **314**; c — 1) *trans*-(S)- $\text{Bu}_3^t\text{SnCH(OMOM)CH=CH} \cdot \text{CH}_2\text{OTBS}$, InCl_3 , EtOAc; 2) H_2 , Rh/ Al_2O_3 , EtOAc; 3) TBAF, THF; 4) **314**.

зование мягкого окислителя — реагента Десса–Мартина (**314**), — был превращен в замещенный тетрагидрофуран **313**.

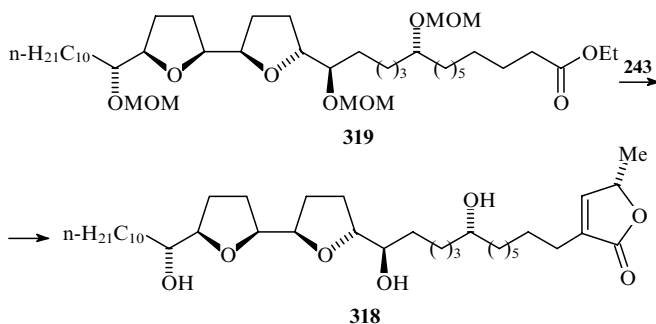


Последний вводили в протекающую столь же стереоселективно, как и в предыдущем случае, конденсацию с аллилиндиевым реагентом, генерируемым *in situ* из соответствующего станнана. Продукт этой конденсации десилилировали, и промежуточный терминальный спирт окисляли реагентом Десса–Мартина в альдегид **315** (см. схему 12).

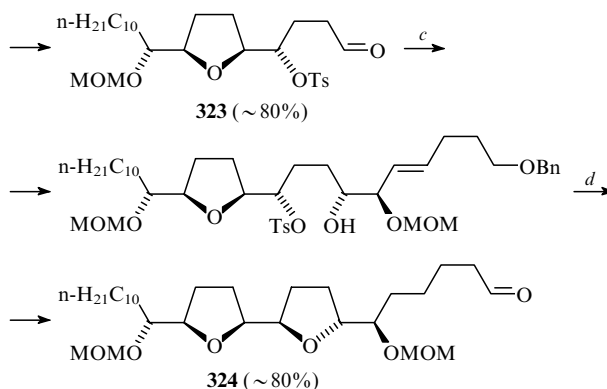
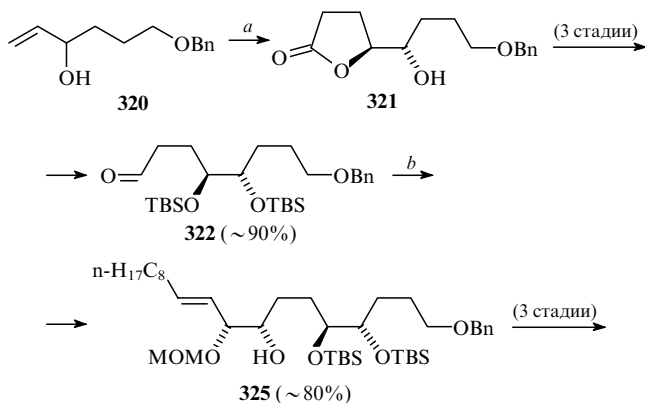
Альдегид **315** в несколько стадий, включающих стереоселективную конденсацию с цинкорганическим соединением **316** в присутствии хирального катализатора лиганд **317**–Ti(OPrⁱ)₄, превращали в сложный эфир **308** — ключевое соединение в синтезе (+)-сквамостатина D (**309**).



Та же методология была использована в синтезе (+)-трилобина (**318**), в котором лактонный фрагмент образуется в результате конденсации упомянутого выше гомохирального альдегида **243** со сложным эфиром **319**.⁸⁵

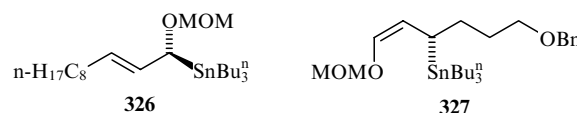


Для получения эфира **319**, содержащего два ТГФ-фрагмента, в качестве исходного соединения был использован аллильный спирт **320**, который посредством ортоэфирной перегруппировки Кляйзена и асимметрического дигидроксилирования был превращен в лактон **321** (*ee* 95%).



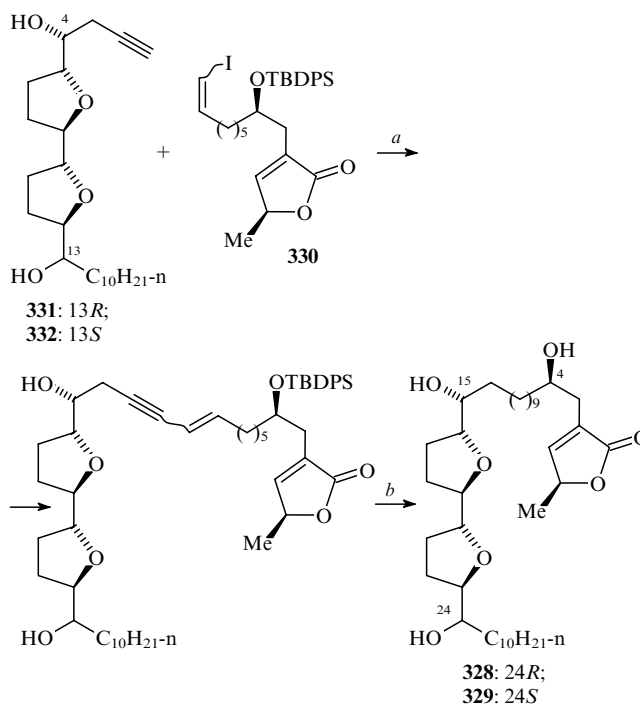
a — 1) (MeO)₃CMe, EtCO₂H, Δ; 2) AD-mix-β; *b* — **326**, InCl₃, EtOAc; *c* — **327**, F₃B·OEt₂, CH₂Cl₂; *d* — 1) Bu₄ⁿNOH, THF; 2) H₂, Pd/C, EtOH; 3) **314**.

Подобно описанному выше примеру (см. схему 12), дальнейшие превращения включали реакции промежуточных альдегидов **322**, **323** и **324**. Нарастивание цепи альдегида **322** с образованием аддукта **325** проводили взаимодействием с аллилиндиевым реагентом, генерируемым *in situ* из станнана **326**. Соединение **323** вводили в конденсацию с аллилстаннано **327**, а альдегид **324** конденсировали с цинкорганическим реагентом **316** в присутствии хирального катализатора **317**–Ti(OPrⁱ)₄, что привело в итоге к сложному эфиру **319** (*ee* > 95%).



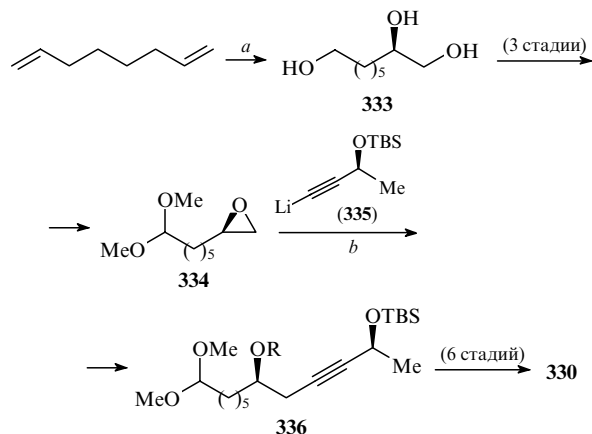
Схемы синтеза эпимеров — (+)-асимицина (**328**) и (+)-буллатаина (**329**) — основаны на катализируемой системой Pd(0)–CuI конденсации бутенолида **330**, содержащего иодвинильный остаток, с соединениями **331** и **332**, содержащими терминальные ацетиленовые группы, соответствующей конфигурации (схема 13).⁸⁶

Схема 13



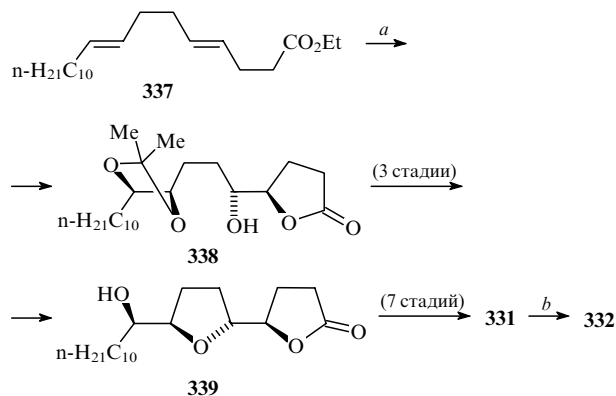
a — Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI, Et₃N; *b* — 1) H₂, RhCl(PPh₃)₃; 2) AcCl, MeOH.

Лактон **330** получали исходя из окта-1,7-диена, который был превращен в гомохиральный триол **333** парциальным гидроборированием одной из двойных связей, сопровождаемым асимметрическим дигидроксилированием. Трехстадийное превращение соединения **333** в терминальный эпоксид **334** и конденсация последнего с литиевым производным ацетилена **335** привели в итоге к соединению **336**, которое является ключевым в синтезе бутенолида **330**.



R = TBDPS; *a* — 1) 9-боробицикло[3.3.1]нонан (9-BBN); 2) AD-mix-β; *b* — 1) F₃B·OEt₂; 2) TBDPSCl.

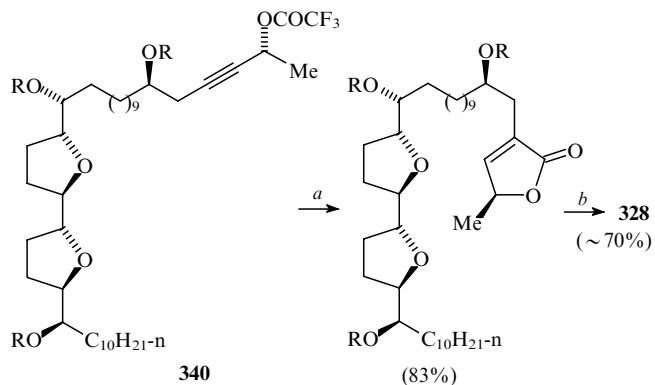
При получении ТГФ-содержащих соединений **331** и **332** исходили из эфира диеновой кислоты **337**, который был подвергнут двойному асимметрическому дигидроксилированию. Образовавшийся гомохиральный продукт **338** стандартными операциями превращали в лактон **339**, который является ключевым соединением в синтезе 13*R*-изомера **331**. Эпимеризация 13*R*-изомера **331** по Мицунобу привела к предшественнику (+)-буллатина — 13*S*-изомеру **332**.



a — 1) AD-mix-β; 2) 2,2-диметоксипропан (DMP), TsOH; *b* — DEAD, Ph₃P, 4-NO₂C₆H₄CO₂H.

В другом методе синтеза (+)-асимицина (**328**) для формирования бутенолидного фрагмента была использована упомянутая выше (см. схему 10) катализируемая Pd(0) реакция гидрокарбонилирования ацетиленового производного **340**.⁸⁷

Стереохимия бис(тетрагидрофурановой) системы в соединении **340** была задана использованием в качестве исходного соединения диальдегида **341**, полученного из D-винной кислоты. Его конденсация с гомохиральным станильным производным **342** протекала стереоселективно, что привело после избирательного удаления TBS-защитных групп к полиолу **343**, который и послужил осно-

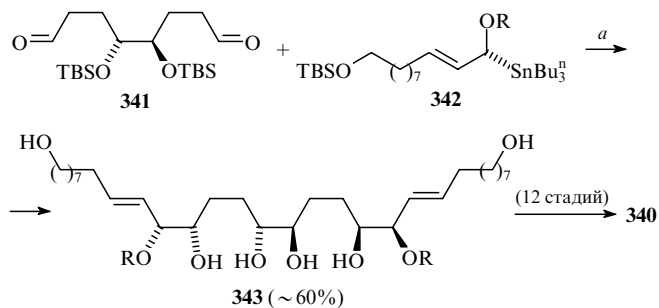


R = TMSCH₂CH₂OCH₂;

a — 1) Pd(PPh₃)₄ (1 мол. %), CO, THF (водн.); 2) AgNO₃/SiO₂;

b — PPTS, EtOH.

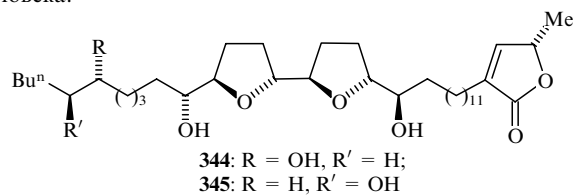
вой для построения тетрагидрофурановых фрагментов молекулы **340**.



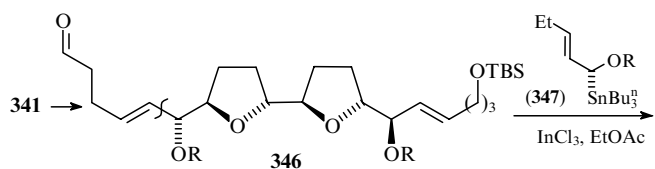
R = TMSCH₂CH₂OCH₂;

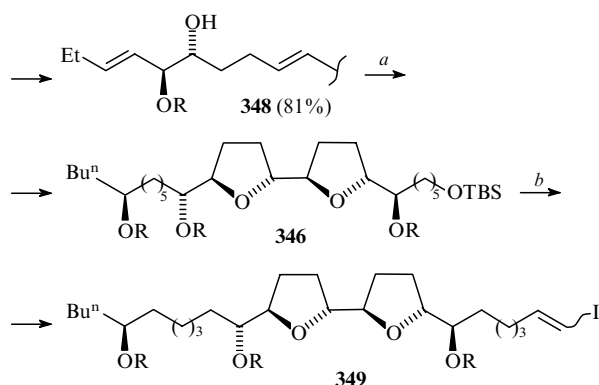
a — 1) InCl₃, EtOAc; 2) TBAF, THF.

Гомохиральный диальдегид **341** был также использован в синтезе еще двух представителей ацетогениновых бутенолидов — (+)-асиминоцина (**344**) и (+)-асиминецина (**345**),⁸⁸ которые обладают чрезвычайно высокой цитотоксичностью по отношению к некоторым линиям опухолевых клеток человека.



С помощью описанных выше реакций диальдегид **341** первоначально был превращен в аналогичный соединению **343** полиол, а далее — в бис(тетрагидрофуран) **346**. Обработка альдегида **346** станильным производным **347** в присутствии InCl₃, как и в предыдущем случае, привела к *анти*-изомеру **348** с практически количественным выходом. Далее последовали стадии восстановительного удаления гидроксильной группы, гидрирования двойных связей, удаления TBS-защитной группы и образования в продукте иодвинильной группировки, что позволило получить терминальный иодалкен **349**.

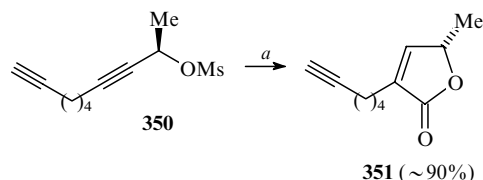




R = TMSCH₂CH₂OCH₂;

a — 1) TsCl, Py; 2) LiBEt₃H; 3) H₂, Rh/Al₂O₃; b — 1) TBAF, THF; 2) (COCl)₂, Et₃N, DMSO; 3) CrCl₂, CHI₃.

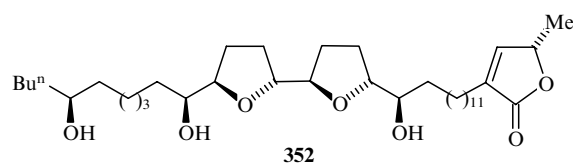
Бутенолидный фрагмент целевых ацетогенинов **344** и **345** формировали на основе катализируемого Pd(0) гидрокарбонилирования производного пропаргилового спирта **350**.



a — 1) Pd₂(dba)₃ (1 мол.%) (dba — дибензиденацетон), Ph₃P, CO, THF (водн.); 2) AgNO₃/SiO₂.

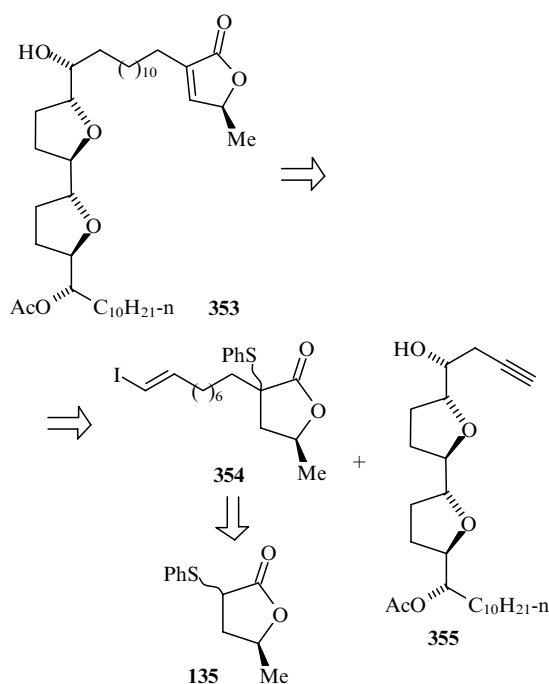
Полученный гомохиральный бутенолид **351**, содержащий в боковой цепи терминальную алкинильную группировку, ввели в конденсацию с иодвинильным производным **349**. Дальнейшие превращения образовавшегося при этом промежуточного енина были аналогичны описанным выше (см., например, схему 13) и привели в итоге к (+)-асиминоцину **344**. Таким же образом был осуществлен синтез (+)-асиминина (**345**), являющегося изомером бутенолида **344**.

Данная методология была использована также в синтезе (+)-буланина (**352**).⁸⁹ На заключительном этапе бутенолид **351** с терминальным алкинильным заместителем конденсировали с соответствующим производным, содержащим два ТГФ-цикла и иодвинильную группировку в боковой цепи.

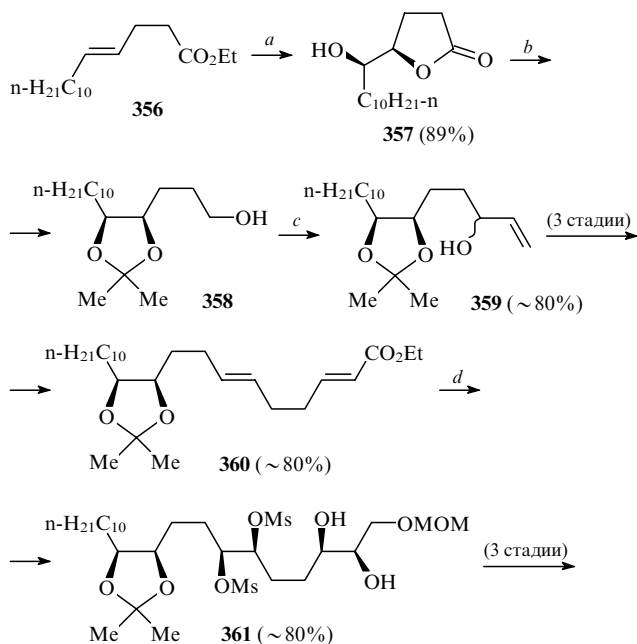


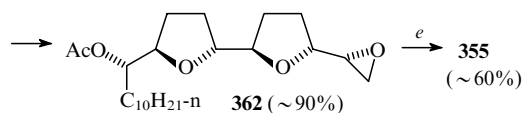
Конвергентную стратегию применили при получении бутенолида (+)-уварицина (**353**).⁹⁰ Ретросинтетический анализ показал, что ключевой стадией может служить катализируемое системой Pd(0)–CuI сочетание лактонного структурного блока **354**, содержащего иодвинильный заместитель в боковой цепи, с соединением **355**, содержащим терминальную ацетиленовую группу и имеющим бис-ТГФ-скелет. Соединение **354**, в свою очередь, можно получать алкилированием упомянутого выше замещенного бутанолида **135**.

В качестве исходного соединения для синтеза бис-ТГФ-структурного блока в **355** использовали доступный слож-



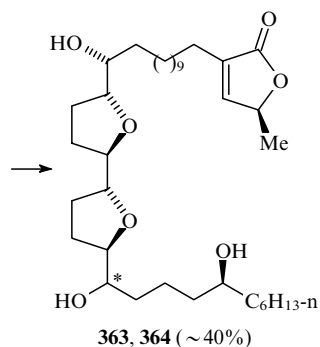
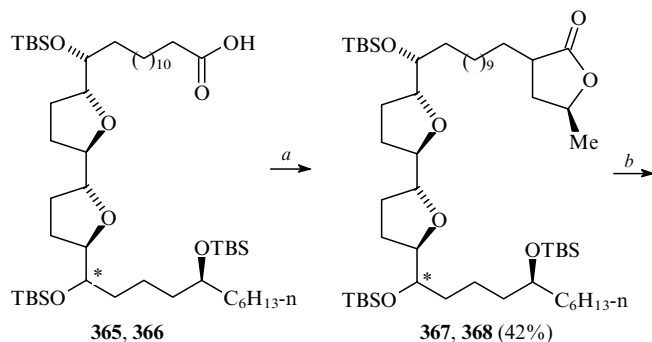
ный эфир **356**, при асимметрическом дигидроксилировании которого образуется лактон **357** (*ee* > 95%). Последний стандартными процедурами, включающими предварительную эпимеризацию хирального центра при атоме C(5), был превращен в гидроксациетонид **358**, из которого синтезировали аллильный спирт **359**. Дальнейшими превращениями этого аллильного спирта с использованием ортоэфирной перегруппировки Кляйзена и олефинирования по Хорнеру–Эммонду, а также двойного дигидроксилирования промежуточного ненасыщенного эфира **360** получали производное полиола **361**. Предварительное удаление ацетонидной защиты в этом соединении и последовательные модификации гидроксильных групп привели в итоге к содержащему бис-ТГФ-фрагмент эпоксиду **362** — непосредственному предшественнику терминального ацетилена **355**.





a — 1) AD-mix- β , MsNH_2 ; 2) KOH , H_2O ; 3) TsOH , CH_2Cl_2 ; 4) $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, DEAD , Ph_3P , PhH ; *b* — 1) LiAlH_4 , THF ; 2) Me_2CO , TsOH , гексан; *c* — 1) PCC , CH_2Cl_2 ; 2) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$; *d* — 1) DIBAL-H , THF ; 2) MOMCl , DIPEA , CH_2Cl_2 ; 3) AD-mix- β , MsNH_2 , Bu^nOH (водн.); 4) MsCl , Et_3N ; *e* — 1) $\text{HC}\equiv\text{CTMS}$, Bu^nLi ; 2) $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$, THF ; 3) TBAF .

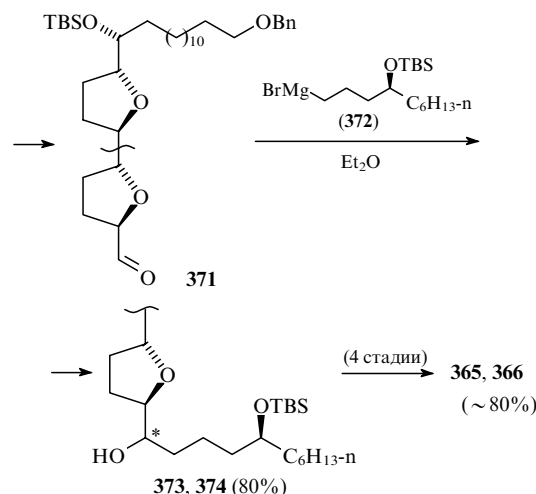
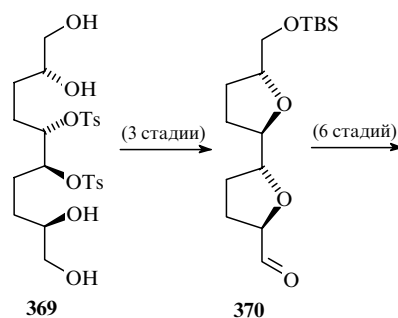
Иначе было проведено энантиоселективное построение бутенолидного остатка молекул сквамочина А (**363**) и сквамочина D (**364**), являющихся эписмерами.⁹¹ На заключительном этапе синтеза соответствующие дианионы карбоновых кислот **365** и **366** вводили в конденсацию с гомохиральным оксидом пропилена. Образующиеся при этом эписмерные насыщенные лактоны **367** и **368** стандартной процедурой селенирования – отщепления превращали в соответствующие бутенолиды, удаление TBS-защитных группировок в которых привело к целевым лактонам **363** и **364**.



S-Изомеры (**363**, **365**, **367**); *R*-изомеры (**364**, **366**, **368**);
a — 1) LDA , (*S*)-пропенксид, THF ; 2) $\text{Bu}^t\text{CO}_2\text{Cl}$, Et_3N ;
b — 1) KHMDS , PhSeCl ; 2) монопероксифталат магния, $\text{THF}-\text{MeOH}$; 3) TBAF , THF .

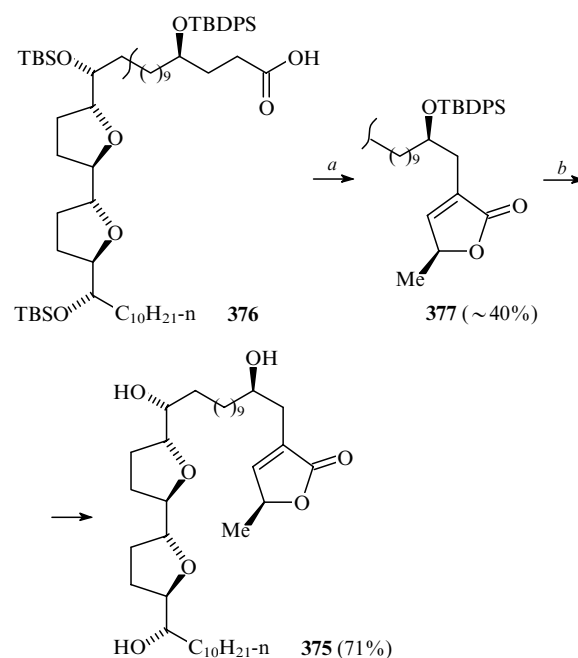
Для синтеза бис-ТГФ-фрагмента авторы использовали полученный из D-винной кислоты энантимерно чистый дитозилат **369**, который по Вильямсону был превращен в продукт **370**, содержащий два ТГФ-цикла. Нарастивание боковой цепи последнего привело к альдегиду **371**. Конденсацией этого альдегида с гомохиральным магниорганическим соединением **372** была получена смесь эписмеров **373** и **374**, которые разделяли хроматографически, дебензилировали и окисляли в карбоновые кислоты **365** и **366** соответственно.

Данный весьма эффективный подход к построению лактонного фрагмента был использован также в энантиоселективном синтезе (+)-роллинастатина (**375**).⁹² На заключительном этапе синтеза бис-ТГФ-производное **376**,



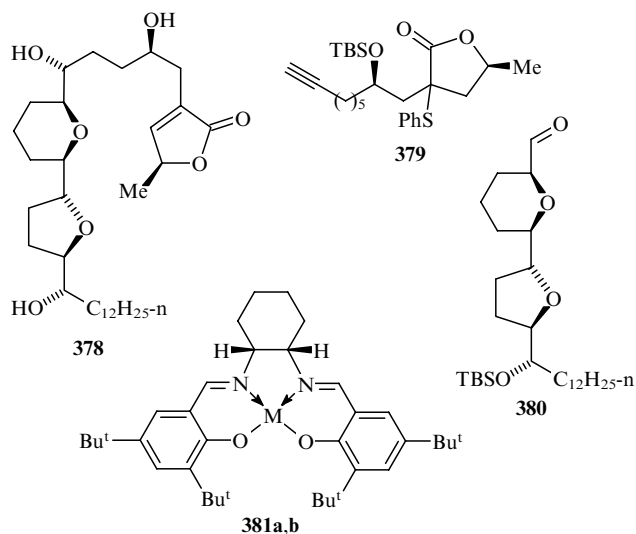
S-Изомеры (**365**, **373**); *R*-изомеры (**366**, **374**).

содержащее остаток карбоновой кислоты, подвергали депротонированию, а образующийся при этом бисанион обрабатывали дифенилдисульфидом. Повторное депротонирование промежуточного α -фенилтиосоединения и добавление к нему гомохирального оксида пропилена дали после подкисления реакционной смеси насыщенный лактон **377**, переведенный стандартными процедурами в целевой бутенолид **375**.



a — 1) LDA , PhSSPh , THF ; 2) LDA , (*S*)-пропенксид, THF ; 3) TsOH ;
b — 1) монопероксифталат магния, $\text{THF}-\text{MeOH}$; 2) TBAF , THF .

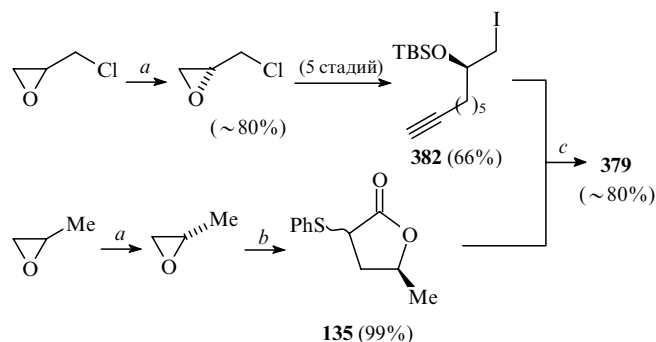
Необычный по строению ацетогениновый бутенолид (–)-муконин (**378**) вместо одного из тетрагидрофурановых фрагментов содержит в своей структуре тетрагидропирановый цикл. Энантиоселективный синтез такого бутенолида был осуществлен по конвергентной схеме, ключевой стадией которой явилась конденсация литиевого производного бутанолида **379**, содержащего терминальный алкинильный остаток в боковой цепи, с альдегидом **380**, содержащим тетрагидропирановый и тетрагидрофурановый циклы.⁹³ Для формирования асимметрических центров в молекуле **378** был использован процесс гидродитического кинетического разделения терминальных эпоксидов в присутствии хирального комплекса кобальта **381a** (реакция Якобсена).



M = Co(OAc) (**a**), Cr(BF₄) (**b**).

Этот катализатор был применен в синтезе бутанолида **379** для получения исходных гомохирального эпихлоргидрина (*ee* > 99%) и оптически чистого оксида пропилена, а также для кинетического разделения эпоксида **383**. Эпихлоргидрин далее простыми операциями превращали в иодалкин **382**, а оксид пропилена — в смесь диастереомерных лактонов **135**. Конденсация этих двух синтонов дала бутанолид **379** с препаративно приемлемым выходом.

Полученный в результате разделения рацемического эпоксида **383** гомохиральный продукт превращали в спирт **384**, из которого синтезировали карбоновую кислоту **385** (схема 14).



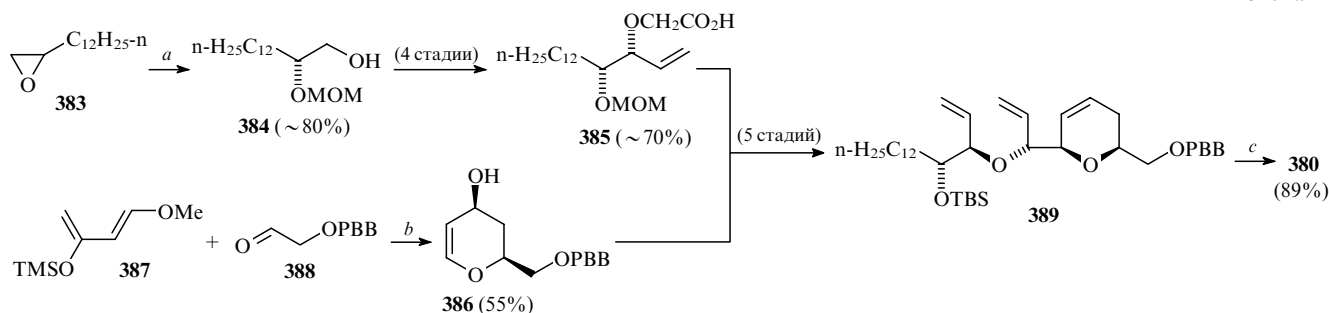
a — **381a** (0.5 мол. %), H₂O; *b* — 1) LDA, THF, PhSCH₂CO₂H; 2) TsOH, PhH; *c* — LDA, HMPA, THF.

Второй компонент, пиранол **386**, получен энантиоселективной реакцией гетеро-Дильса – Альдера диена Данишевского (**387**) и альдегида **388**, катализируемой хиральным комплексом хрома (**381b**), и последующим диастереоселективным гидридным восстановлением промежуточного циклического кетона. Полученный в результате скалемический спирт **386** (*ee* 80%) при перекристаллизации дал практически чистый энантиомер. Последний этерифицировали кислотой **385**, а образующийся эфир превращали в диен **389** последовательностью реакций, включающих перегруппировку Айрленда – Кляйзена.⁹⁴ В данном случае перегруппировка протекала диастереоселективно с образованием *трео*-стереоизомера. На завершающем этапе синтеза альдегида **380** диен **389** вводили в реакцию метатезиса.

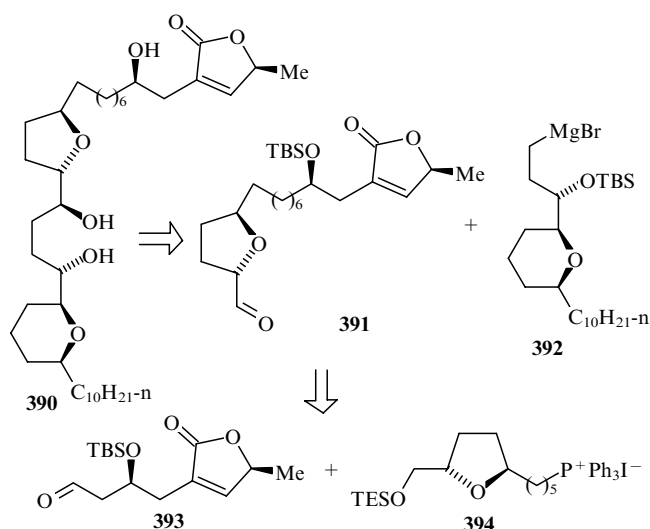
Еще один ацетогениновый лактон — (–)-мукоин (**390**) — также содержит в структуре тетрагидрофурановый и тетрагидропирановый циклы, которые, однако, разделены цепочкой из четырех углеродных атомов. Это соединение обладает исключительно высокой цитостатической активностью и селективностью по отношению к клеткам опухолей поджелудочной железы и легкого человека. Конвергентная схема энантиоселективного синтеза этого соединения основана на сочетании альдегида **391**, содержащего бутенолидный и тетрагидрофурановый фрагменты, с реактивом Гриньяра **392**, содержащим в составе молекулы тетрагидропирановый цикл.⁹⁵ Альдегид **391**, в свою очередь, был получен на основе альдегида **393** и фосфониевой соли **394**.

Для формирования стереогенных центров бутенолида **393** были использованы энантиоселективное восстановление по Найори продукта алкилирования метилацетоксусного

Схема 14

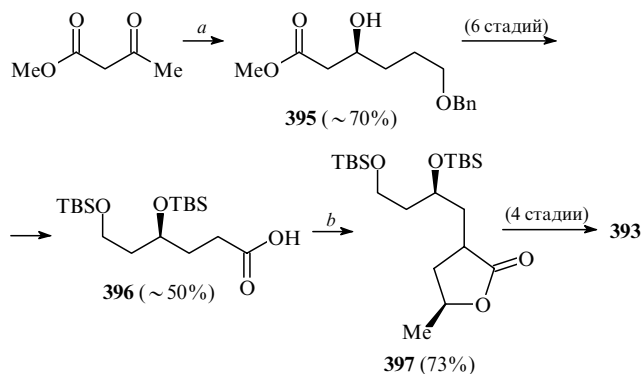


PBB — *n*-бромбензил; *a* — 1) **381a** (0.5 мол. %), H₂O; 2) CH(OMe)₃, CSA, CH₂Cl₂; 3) DIBAL-H, CH₂Cl₂; *b* — 1) **381b** (2 мол. %), MeOBu^t, MS 4 Å; 2) трифторуксусная кислота (TFA); 3) NaBH₄, CeCl₃ · H₂O, EtOH; *c* — 1) Mo(CHMe₂Ph)(NC₆H₂Me₃-2,4,6)(OCMe(CF₃)₂)₂ (5 мол. %), PhH; 2) H₂, Pd/C, NaHCO₃, EtOH; 3) **314**, Py, CH₂Cl₂.



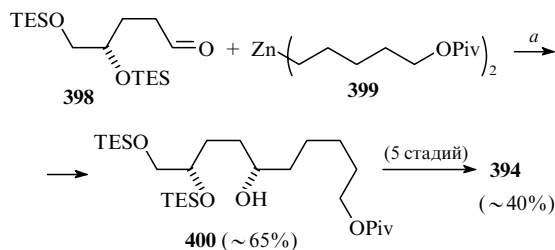
TES — триэтилсилил.

эфира в гидроксиэфир **395** (*ee* 97%), многостадийное превращение эфира **395** в кислоту **396** и конденсация последней с гомохиральным оксидом пропилена. Полученный в результате такой цепочки превращений бутиролактон **397** далее стандартными операциями переводили в бутенолид **393**.



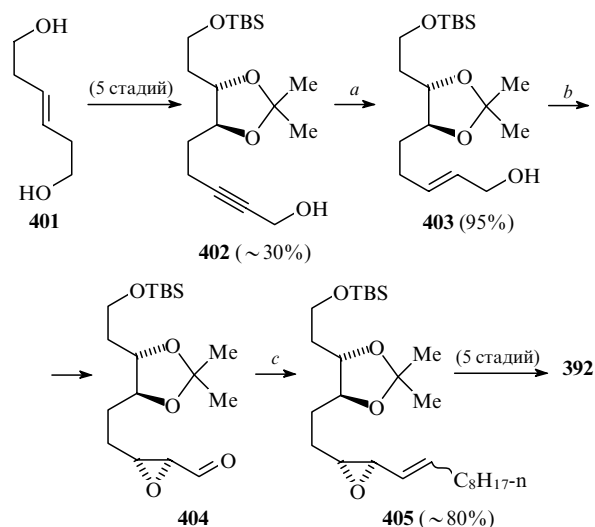
a — 1) NaH, BuⁿLi, THF; 2) Br(CH₂)₂OBn; 3) H₂, Ru(II)–(*S*)-(–)-BINAP (BINAP — 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);
b — 1) LDA, THF; 2) (*S*)-пропенксид; 3) Bu^tCO₂Cl (PivCl), Et₃N, CH₂Cl₂.

Для синтеза ТГФ-содержащего структурного блока **394** авторы воспользовались диастереоселективной конденсацией доступного гомохирального альдегида **398** с диалкилцинковым реагентом **399** в присутствии хирального лиганда **317**. Полученный диастереомер **400** (*de* 95%) после хроматографической очистки стандартными методами превращали в фосфониевую соль **394**.



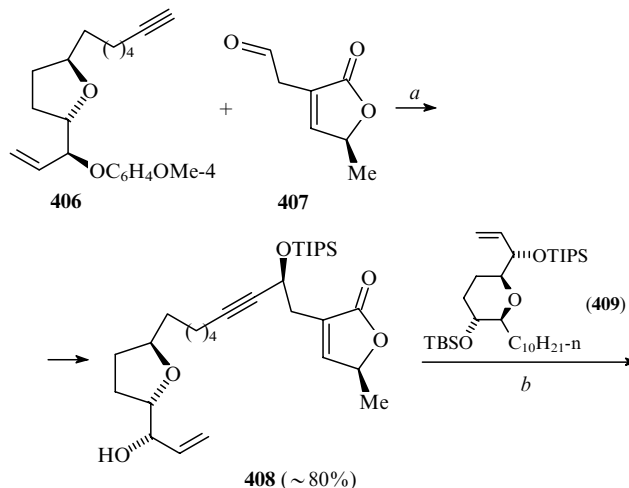
a — **317** (10 мол.%), ксилол.

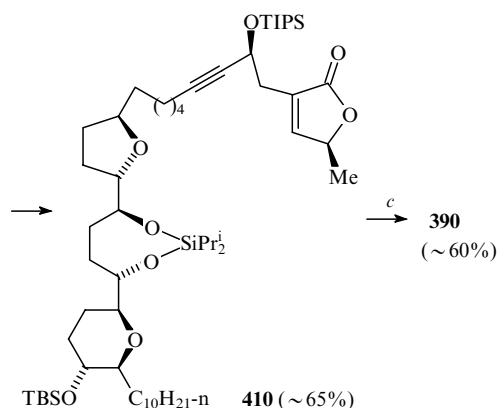
Исходным соединением для синтеза замещенного гидропирана **392** служил ненасыщенный спирт **401**. С использованием стандартных методов разделения функций, асимметрического дигидроксилирования и гомологизации из спирта **401** получили ацетиленовый спирт **402**. Гидридное восстановление спирта **402** дало аллильный спирт **403**, а дальнейшая последовательность окислительных превращений с использованием энантиоселективного эпоксилирования по Шарплесу и окисления по Дессу–Мартину привели к эпоксиальдегиду **404**, который далее вводили в реакцию Виттига с нонилфосфораном. Полученный продукт **405** содержал функциональные группы, необходимые для формирования тетрагидропиранового цикла в магнийорганическом производном **392**.



a — NaAlH₂(OC₂H₄OMe)₂ (Red-Al), THF; *b* — 1) TBHP, (–)-DIPT (12 мол.%), Ti(OPrⁱ)₄, CH₂Cl₂; 2) **314**, Py, CH₂Cl₂;
c — 1) n-C₉H₁₉Ph₃P⁺Br[–], NaHMDS, THF; 2) CSA, CH₂Cl₂, PrⁱOH.

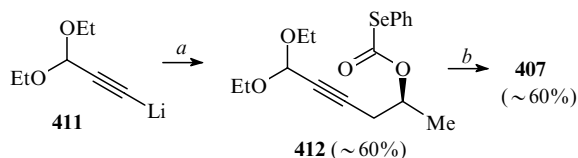
Недавно была предложена еще одна конвергентная схема синтеза (–)-мукоцина (**390**).⁹⁶ Она основана на трех последовательных реакциях. Сначала осуществляют диастереоселективную (*de* > 90%) конденсацию циклоорганического производного алкина **406** с альдегидом **407** с образованием соединения **408**. Последнее вводят в реакцию метатезиса с замещенным тетрагидропираном **409**. Промежуточный несимметричный диалкоксилан **410** стандартными методами превращают в (–)-мукоцин.





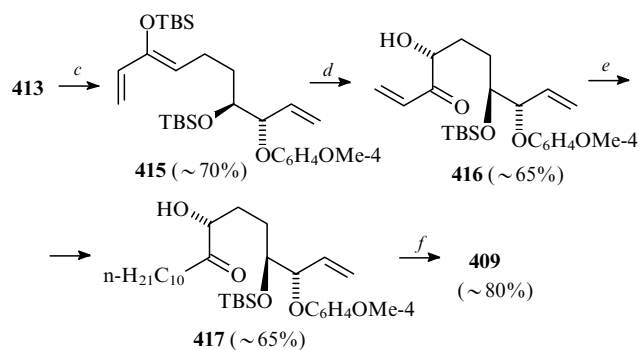
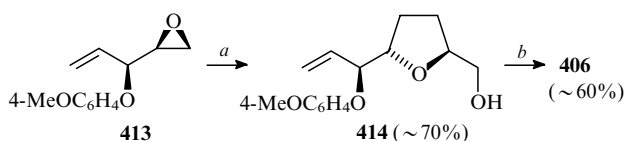
TIPS — триизопропилсилил; *a* — 1) Et₂Zn, PhMe; 2) (*R*)-BINOL, Ti(OPrⁱ)₄, THF; 3) TIPSOtⁱ, Py, DMAP, THF; 4) CAN, MeCN (водн.); *b* — 1) Prⁱ₃SiCl₂, имидазол, CH₂Cl₂; 2) катализатор Граббса, (CH₂Cl)₂; *c* — 1) HF, MeCN, CH₂Cl₂; 2) TsNHNH₂, NaOAc, DME (водн.).

Необходимый в данной синтетической схеме гомохиральный бутенолид **407** был синтезирован конденсацией литиевого производного **411** с оптически чистым оксидом пропилена через стадию получения селенокарбоната **412**, который гладко превращается в желаемый продукт по свободнорадикальному механизму.



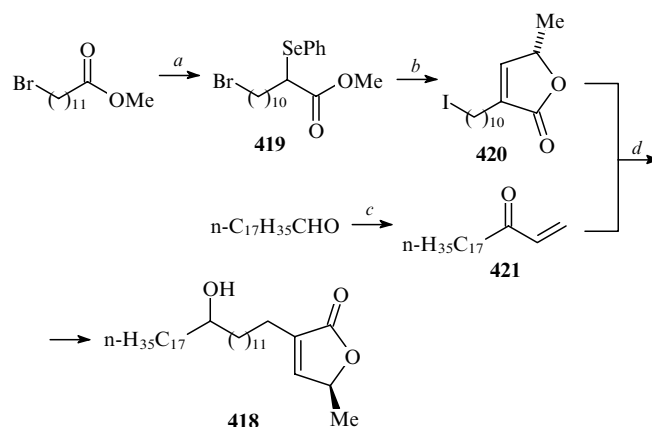
a — 1) (*S*)-пропенноксид, BuⁿLi, THF; 2) COCl₂, Et₃N, PhH; 3) PhSeH, Py; *b* — 1) Buⁿ₃SnH, AIBN, PhH; 2) RhH(CO)(Ph₃P)₃, PhH; 3) HCO₂H, пентан.

Исходные соединения **406** и **409** были получены из единого предшественника — доступного гомохирального эпоксида **413**. В первом случае его конденсировали с аллилмагнилгалогенидом, а образующийся промежуточный вторичный спирт подвергали промотируемой комплексом кобальта окислительной циклизации в тетрагидрофуран **414**, который далее стандартными методами превращали в искомый алкин **406**. Во втором случае эпоксид **413** сначала раскрывали под действием эквивалентного количества гомеонолята, генерируемого из силильного производного дивинилметанола. Полученный диен **415** селективно дигидроксилерывали по Шарплессу, что привело к сопряженному кетону **416** высокой энантиомерной чистоты. При дальнейшем катализируемом CuCN сопряженном присоединении октилмагнийбромида к кетону **416** образуется соединение **417** — непосредственный предшественник тетрагидропирана **409**.



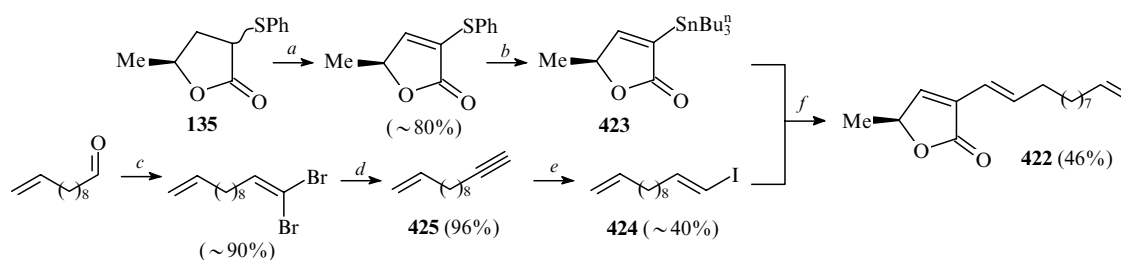
a — 1) AlMgBr, CuCN, Et₂O; 2) TBHP, O₂, Co(modp)₂, PrⁱOH; *b* — 1) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; 2) TMSC≡C(CH₂)₄MgBr, CuI, THF; 3) TBAF, MeOH; *c* — 1) (CH₂=CH)₂CHOTBS, BuⁿLi, THF; 2) TBSOTf, 2,6-лутидин; *d* — AD-mix-β, BuⁿOH (водн.), MsNH₂; *e* — n-C₈H₁₇MgBr, CuCN, THF; *f* — 1) BiBr₃, TBSH, MeCN; 2) TBSOTf, 2,6-лутидин; 3) CAN, MeCN (водн.).

Следует упомянуть еще об одном представителе ацетогениновых бутенолидов, обнаруженных в растениях семейства *Annonaceae*, — (+)-ретикулатамоле (**418**). От рассмотренных выше соединений этого класса он отличается отсутствием в молекуле кислородсодержащих циклов. (+)-Ретикулатамол был выделен из кремового яблока *A. reticulata*, а его структура подтверждена полным синтезом.⁹⁷ Основной элемент этой структуры — замещенный бутенолидный фрагмент — формировали на основе конденсации соответствующего функционализированного эфира карбоновой кислоты **419**, содержащего в α-положении фенилселенидную группировку, с гомохиральным оксидом пропилена. Дальнейшие превращения продукта конденсации привели к иодиду **420** с общим выходом ~45 % в пересчете на исходное соединение — коммерчески доступный метил-12-бромдодеканат. Одновременно октадеканаль стандартными методами превратили в сопряженный кетон **421**. Конденсация последнего с иодидом **420** в условиях протекания свободнорадикального процесса и последующее гидридное восстановление продукта реакции привели к образованию смеси диастереомеров — (+)-ретикулатамола (**418**) и его неприродного 15-эпи-стереоизомера.



a — 1) LDA; 2) PhSeCl, THF; *b* — 1) LDA; 2) (*S*)-пропенноксид, THF; 3) H₂O₂, AcOH; 4) NaI, Me₂CO; *c* — 1) CH₂=CHMgBr, THF; 2) MnO₂, CH₂Cl₂; *d* — 1) Buⁿ₃SnH, AIBN, PhMe; 2) Buⁿ₃SnH, SiO₂, CH₂Cl₂.

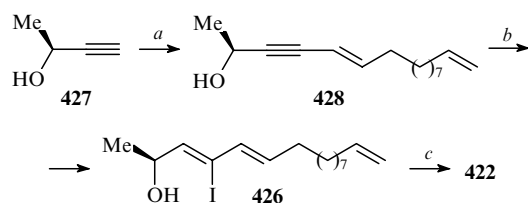
Схема 15



a — 1) SO_2Cl_2 , CCl_4 ; 2) Li_2CO_3 , LiBr , THF; b — Bu_3SnH , 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил), PhMe; c — CBr_4 , PPh_3 , Zn, CH_2Cl_2 ; d — Bu^nLi , THF; e — 1) DIBAL-H, PhMe; 2) I_2 ; f — $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.25 мол. %), Ph_3As , CuI, DMF.

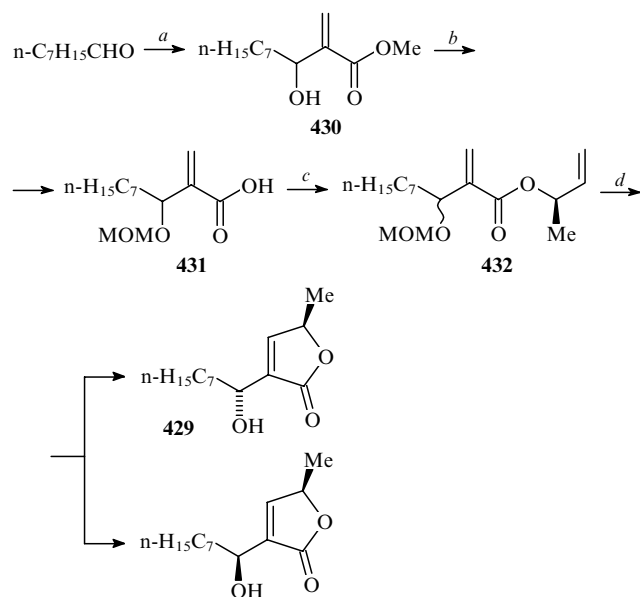
Среди производных 5-(*S*)-метилфуран-2(5*H*)-она известен также растительный метаболит (+)-хамабивалактон **В** (**422**). Энантиоселективный синтез этого соединения осуществлен с участием упомянутой выше смеси диастереомерных лактонов **135** (см. выше). Ключевой стадией синтеза являлось катализируемое $\text{Pd}(0)$ кросс-сочетание полученного из смеси лактонов **135** гомохирального станильного производного **423** с винилиодидом **424**.⁹⁸ Последний был синтезирован из ундец-10-енала с использованием процедуры гомотопизации Кори–Фуча, последующего *цис*-гидроалюминирования образующегося енина **425** диизобутилалюминийгидридом и иодирования соответствующего винилалана (схема 15).

В более поздней работе⁹⁹ гомохиральный (+)-хамабивалактон **В** (**422**) был получен на основе катализируемого $\text{Pd}(\text{II})$ карбонилирования по типу реакции Стилле (Z)-иодалкенола **426**. Для синтеза последнего в качестве исходного соединения, формирующего стереогенный центр нужной конфигурации, использовали коммерчески доступный ацетиленовый спирт **427**. При его катализируемом палладием(0) кросс-сочетании с упомянутым выше винилиодидом **424** образуется енин **428**, который последовательностью реакций гидроалюминирования – иодиолиза был превращен в соединение **426**, подвергнутое далее карбонилированию, завершающему синтез целевого бутенолида **422**.



a — **424**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, пирролидин; b — 1) LiAlH_4 , THF; 2) I_2 ; c — CO (35 атм), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 мол. %), Et_3N .

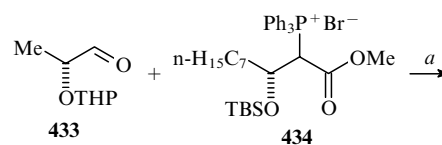
Продукт жизнедеятельности бактерий *Pseudomonas sp.* A92 — (–)-акатерин (**429**), являющийся производным 5-(*R*)-метилфуран-2(5*H*)-она и проявляющий свойства ингибитора ацилкофермента А холестеринацилтрансферазы (АСАТ), — перспективен в качестве препарата для лечения атеросклероза. Простой синтез этого соединения был предложен индийскими химиками, которые использовали в качестве ключевой стадии реакцию Бейлиса–Хиллмана октанала с метилакрилатом.¹⁰⁰ Образующийся в результате этой реакции продукт **430** стандартными методами был превращен в карбоновую кислоту **431**, которую этерифицировали коммерчески доступным (*R*)-бут-3-ен-2-олом.

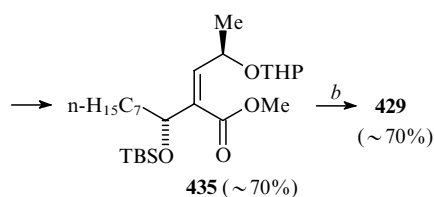


a — $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$, хинуклидин; b — 1) MOMCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; 2) 1N LiOH (водн.), THF; c — (*R*)-бут-3-ен-2-ол, дициклогексилкарбодимид (DCC), DMAP, CH_2Cl_2 ; d — 1) катализатор Граббса (30 мол. %), CH_2Cl_2 ; 2) хроматография; 3) TiCl_4 , CH_2Cl_2 .

Внутримолекулярный метатезис полученной таким образом смеси диастереомерных диеновых эфиров **432** (соотношение 1:1) под действием катализатора Граббса привел к соответствующим циклическим стереоизомерам, которые разделяли хроматографически. Изомер с требуемой стереохимией превращали в целевой бутенолид **429** удалением защитной группировки.

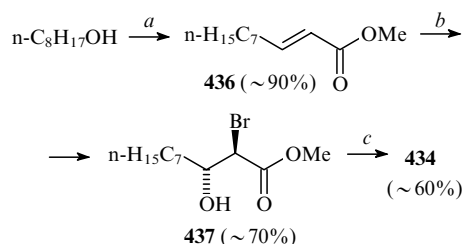
На ключевой стадии другого энантиоселективного синтеза (–)-акатерина (**429**) использовали олефинирование известного альдегида **433**, полученного из (*R*)-метиллактата, гомохиральной фосфониевой солью **434**.¹⁰¹ Завершающей стадией синтеза был кислотный гидролиз продукта **435**.





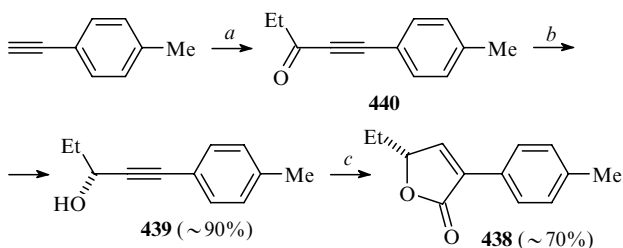
a — LiHMDS, THF; b — TsOH, MeOH.

Исходная фосфониевая соль **434** была синтезирована из акрилового эфира **436**, полученного из октанола. Асимметрическое дигидроксилирование эфира **436** сопровождалось хемоселективным превращением по методике Шарплесса¹⁰² промежуточного дигидроксиэфира в α -бромэфир **437**, из которого после защиты гидроксильной группы получали фосфониевую соль **434**.



a — 1) P_2O_5 , Et_3N , DMSO, CH_2Cl_2 ; 2) $Ph_3P=CHCO_2Me$, THF;
 b — 1) OsO_4 , **5a**,¹⁰³ $MsNH_2$, $K_3Fe(CN)_6$, Bu^tOH ; 2) HBr , $AcOH$, MeOH;
 c — 1) $TBSCl$, имидазол, DMAP, CH_2Cl_2 ; 2) PPh_3 , MeCN.

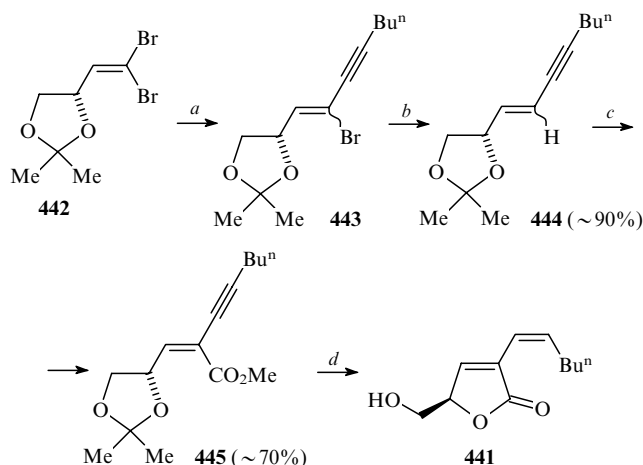
(–)-Инкрустопорин (**438**) продуцируется грибами *Incrustoporia carneola* и проявляет выраженную антимикотическую активность. Его энантиоселективный синтез основан на катализируемом $Pd(0)$ циклокарбонилировании ацетиленового спирта **439** (ее 97%).¹⁰⁴ При получении спирта **439** для восстановления доступного из толилацетилена кетона **440** использовали реакцию асимметрического гидридного переноса, разработанную Нойори и соавт.¹⁰⁵



a — 1) $EtMgBr$, THF; 2) $ZnBr_2$; 3) $EtCOCl$, $Pd(PPh_3)_4$; b — Pr^iOH , $[RuCl_2(\eta^6-p-cymene)]_2$, (1*R*,2*R*)-*N*-(4-толилсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин; c — CO , H_2 , $Pd(dba)_2$, 1,4-бис(дифенилфосфино)-бутан, CH_2Cl_2 .

Еще один представитель α,γ -дизамещенных бутенолидов — (–)-фугомицин (**441**), продуцируемый бактериями *Pseudomonas aureofaciens*, — также проявляет высокую противогрибковую активность. Энантиоселективный синтез этого лактона, позволивший установить его абсолютную конфигурацию, основан на превращении производного D-глицеринового альдегида — диоксолаана **442**.¹⁰⁶ Оказалось, что катализируемая $Pd(0)$ реакция соединения **442** с гексинил-

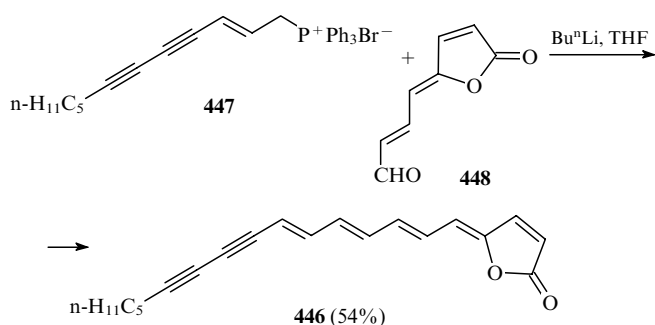
магнийбромидом протекает недостаточно стереоселективно с образованием смеси монобромпроизводных **443** в соотношении 4:1. Однако изомерный состав продуктов формального гидродебромирования (**444**), полученных далее из этой смеси, был другим (96:4). По-видимому, это можно объяснить благоприятной изомеризацией промежуточных винилитиевых производных, образующихся на стадии металлирования бромидов **443**, которые затем подвергали метанолизу. Ениныны **444** превращали далее в сложные эфиры **445**, стандартные реакции которых завершали синтез целевого продукта **441**.



a — $Bu^tC\equiv CMgBr$, $Pd(PPh_3)_4$ (2.5 мол. %), PhH , Et_2O ; b — 1) Bu^tLi , Et_2O ; 2) MeOH; c — 1) Bu^tLi , Et_2O ; 2) $ClCO_2Me$; d — 1) H_2 , $Pd/CaCO_3$, MeOH; 2) H_2SO_4 , MeOH.

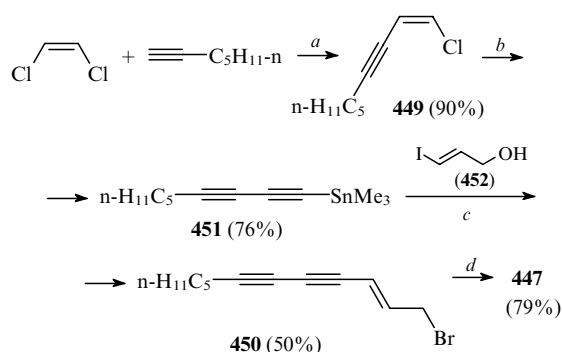
3. γ -Алкилиденбутенолиды

Некоторые представители природных γ -алкилиденбутенолидов имеют протяженную систему сопряженных кратных связей. Например, дигидроксерулин (**446**) содержит цепочку из четырех конъюгированных двойных связей и диеновый фрагмент. Это соединение привлекает внимание своей способностью служить ингибитором биосинтеза холестерина, обладая при этом низкой токсичностью. Заключительной стадией многоступенчатого конвергентного синтеза бутенолида **446** является конденсация Виттига двух интермедиатов — соли **447** и лактона **448**.¹⁰⁷



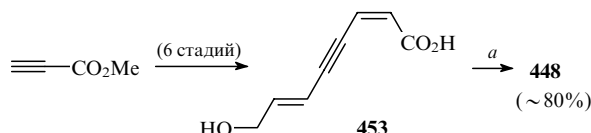
Исходными соединениями для получения фосфониевой соли **447** послужили 1,2-дихлорэтен и пент-1-ин. Продукт их сочетания, катализируемого комплексом $Pd(0)$, — соедине-

ние **449** — далее превращали в изомерно чистый бромид **450**. Последовательность реакций включала конденсацию станильного производного **451** с доступным из пропаргилового спирта *транс*-винилиодидом (**452**).



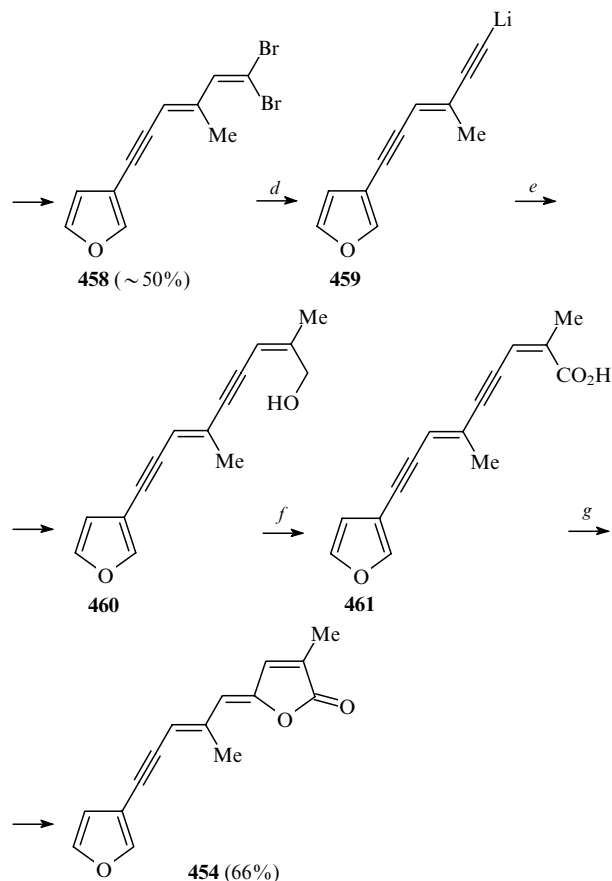
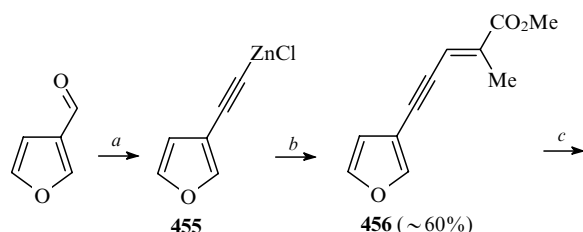
a — Bu^nNH_2 , CuI , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhH ; *b* — 1) LDA , Et_2O ; 2) Me_3SnCl ; *c* — 1) $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, DMF ; 2) NBS , PPh_3 , CH_2Cl_2 ; *d* — PPh_3 , PhH .

Бутенолид **448** получали из кислоты **453**, которую синтезировали конденсацией ацетиленовых производных с винилгалогенидами с применением палладиевого катализатора.



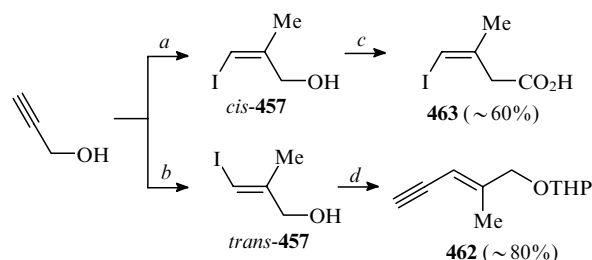
a — 1) AgNO_3 , Me_2CO ; 2) перрутат тетра-*n*-пропиламмония (ТРАП), NMO , CH_2Cl_2 .

Молекула бутенолида фриилингвина (**454**) содержит тройную связь и фурановое кольцо, конъюгированные с сопряженной триеновой системой. Очевидно, что наибольшую сложность в синтезе данного соединения представляет стереоконтролируемое образование тризамещенных двойных связей нужной конфигурации. Японские химики¹⁰⁸ успешно справились с этой проблемой, используя две последовательные стереоселективные реакции, катализируемые палладием. Первая из них состояла в кросс-сочетании цинкорганического соединения **455**, полученного из β -фурфурилового альдегида, с β -бромметакриловым эфиром, в результате которого образуется аддукт **456**. Вторая реакция — конденсация винилиодида **457** с полученным из диена **458** ендином **459**. Продуктом этой реакции является диендин **460**. В третьей реакции, завершающей синтез целевого продукта, происходит *Z*-стереоспецифическая лактонизация карбоновой кислоты **461**, содержащей в γ -положении тройную связь.



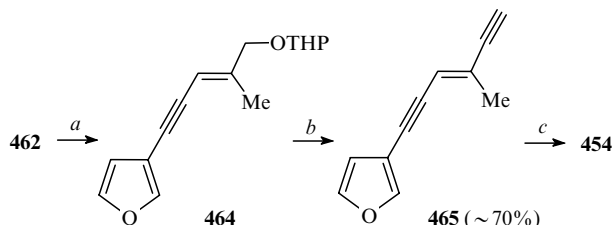
a — 1) CBr_4 , Ph_3P ; 2) Bu^nLi ; 3) ZnCl_2 ; *b* — $(E)-\text{BrCH}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; *c* — 1) LiAlH_4 ; 2) MnO_2 ; 3) CBr_4 , Ph_3P ; *d* — Bu^nLi ; *e* — $(Z)-\text{ICH}=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$ (**457**), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, пиперидин; *f* — 1) MnO_2 ; 2) NaClO_2 ; *g* — AgNO_3 , Me_2CO .

Данная методология была использована в альтернативном синтезе фриилингвина (**454**).¹⁰⁹ В качестве исходного соединения авторы использовали пропаргиловый спирт, который со стереоселективностью $>99\%$ превращали в иодалкены *cis*-**457** и *trans*-**457**. После защиты в *транс*-изомере гидроксильной группы его вводили в кросс-сочетание с коммерчески доступным реактивом Иоиича, получая таким образом енин **462**. *Цис*-изомер окисляли в кислоту **463**.



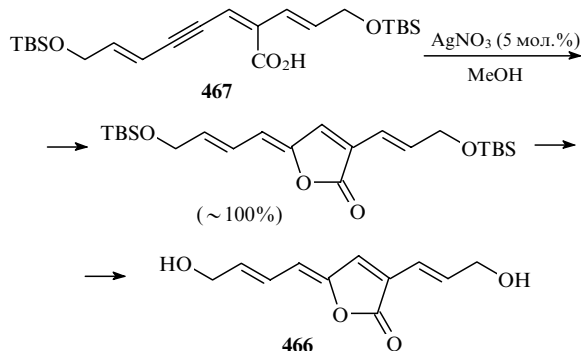
a — 1) MeMgBr , CuI ; 2) I_2 ; *b* — 1) Me_3Al , Cp_2ZrCl_2 ; 2) I_2 ; *c* — 1) PCC , цеолит, CH_2Cl_2 ; 2) NaClO_2 , H_2O_2 , NaH_2PO_3 , MeCN ; *d* — 1) 3,4-дигидро-2*H*-пиран (ДНП), TsOH ; 2) $\text{HC}\equiv\text{CMgCl}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол. %).

Из полученного соединения **462** генерировали *in situ* цинкорганическое соединение и конденсировали его с 3-иодфураном. Эта реакция также протекает в присутствии комплекса Pd(0). Образующийся продукт **464** стандартными методами превращали в ендиин **465**, который при катализе системой Pd(0)–CuI–Et₃N взаимодействует с карбоновой кислотой **463**, давая с выходом ~60% фриилингвин (**454**).

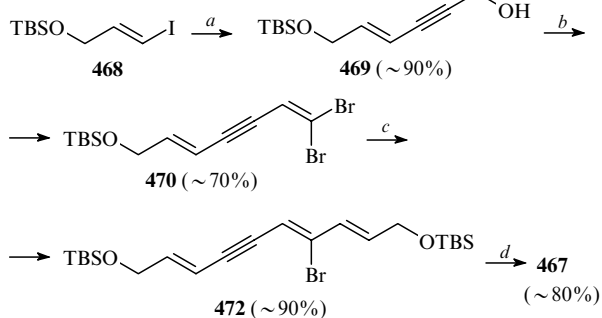


a — 1) BuⁿLi; 2) ZnBr₂; 3) 3-иодфуран, Pd(PPh₃)₄ (5 мол. %);
b — 1) TsOH, MeOH; 2) **314**, Py, CH₂Cl₂; 3) CBr₄, Ph₃P, K₂CO₃;
 4) NaHMDS; 5) BuⁿLi; 6) MeOH; *c* — **463**, Pd(PPh₃)₄ (5 мол. %), CuI, Et₃N.

Катализируемое палладием стереоконтролируемое кросс-сочетание винильных производных было также эффективно использовано в синтезе еще одного представителя γ-алкилиденбутенолидов — лиссоклинолида (**466**).¹¹⁰ На ключевой стадии авторы применили катализируемую AgNO₃ лактонизацию ениновой кислоты **467**.



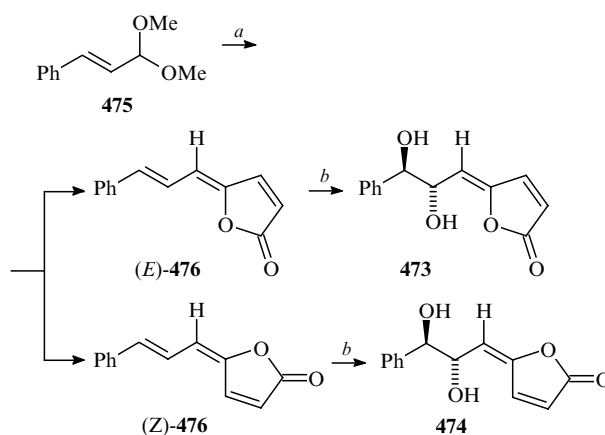
Исходным соединением в синтезе кислоты **467** был пропаргильный спирт, конденсация которого с полученным на его основе винилиодидом **468** давала ацетиленовый спирт **469**. Последний стандартными методами был превращен в дибромид **470**, который вводили в катализируемое Pd(II) стереоселективное (>98%) кросс-сочетание с винил-



a — HC≡CCH₂OH, Pd(PPh₃)₄ (5 мол. %), пирролидин;
b — 1) DMSO, (COCl)₂, Et₃N; 2) CBr₄, Ph₃P, K₂CO₃;
c — (E)-TBSOCH₂CH=CHZrCp₂Cl (**471**), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 мол. %);
d — 1) BuⁿLi; 2) CO₂.

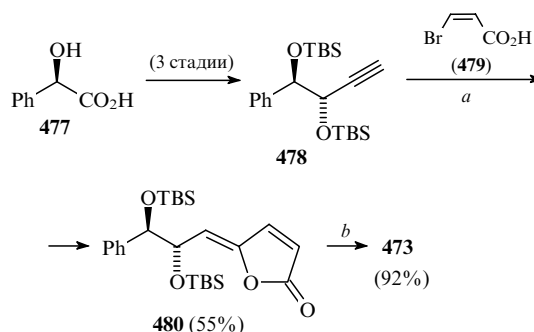
циркониевым производным **471**, также полученным из пропаргильного спирта. Образовавшийся винилбромид **472** был далее превращен в кислоту **467** с использованием традиционной методики.

Стереизомерные лактоны — (+)-гониобутенолид А (**473**) и (–)-гониобутенолид В (**474**), — выделенные из коры эндемичного для Таиланда растения, проявляют цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека. В наиболее простом синтезе бутенолидов **473** и **474**, отличающимся высоким общим выходом (60%),¹¹¹ в качестве исходного соединения использовали диметилацеталь коричневого альдегида (**475**). Конденсация последнего с α-триметилсилилоксифураном (**288**) приводит к смеси изомеров (E)-**476** и (Z)-**476** в соотношении 1 : 1. Изомеры разделяли колоночной хроматографией и подвергали хемоселективному асимметрическому дигидроксилированию с образованием бутенолидов **473** и **474** соответственно (энантиомерный избыток составлял 99% для каждого изомера).



a — **288**, TiCl₄, KOAc, AcOH; *b* — AD-mix-β.

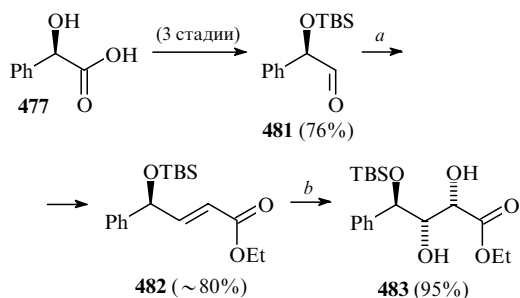
Для энантиоселективного синтеза (+)-гониобутенолида А (**473**) была также использована миндальная кислота (**477**).¹¹² Полученный из нее ацетил **478** подвергали катализируемой Pd(II) стереоселективной конденсации с (Z)-3-броммакриловой кислотой (**479**), сопровождаемой лактонизацией. Десилилирование образующегося при этом лактона **480** завершало синтетическую схему.



a — PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 экв.), CuI (0.05 экв.), Et₃N, MeCN;
b — THF, NH₄Cl.

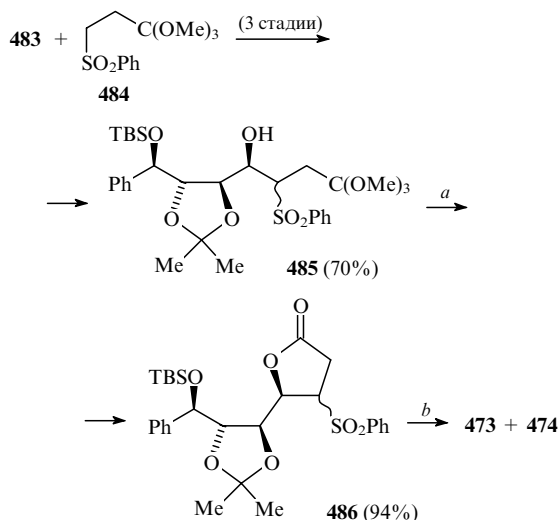
Другой метод синтеза бутенолидов **473** и **474** из того же предшественника **477** включал получение альдегида **481**,¹¹³ который стереоселективным олефинированием по Виттигу превращали в ненасыщенный эфир **482**. Катализируемое OsO₄ дигидроксилирование последнего привело

преимущественно к образованию стереоизомера **483**, очищенного от примесей хроматографически.



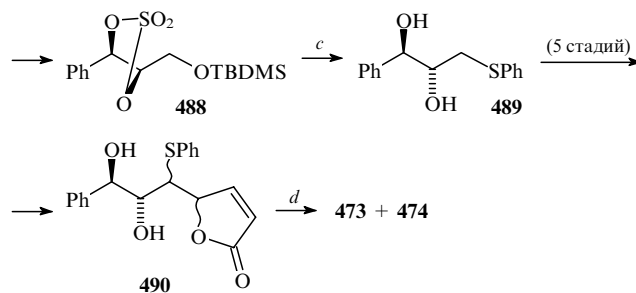
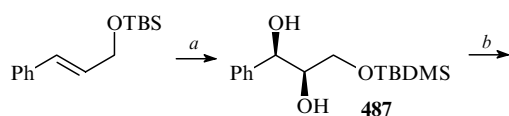
a — $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, PhMe ; b — OsO_4 , NMO , Me_2CO (водн.).

Далее диол **483** традиционными методами, включающими взаимодействие сложноэфирной группировки с 3-фенилсульфонилортопропионатом (**484**), превращали в сульфонильное производное **485**, которое в кислых условиях гладко образует бутанолид **486**. Дегидросульфонилирование и десилилирование последнего привело к смеси лактонов **473** и **474** в соотношении 3 : 1, легко разделяемой хроматографически (общий выход 75%).



a — CSA , PhMe ; b — 1) DBU , CH_2Cl_2 ; 2) AcOH (водн.), THF .

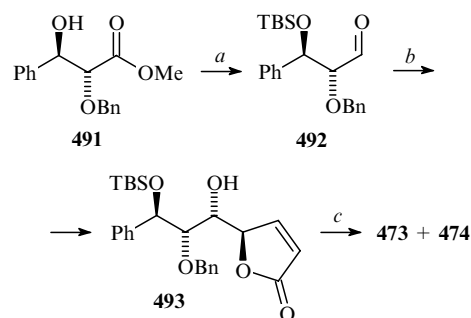
Для формирования хиральных центров в молекулах бутенолидов **473** и **474** было использовано асимметрическое дигидроксирование силильного производного коричневого спирта с образованием *трео*-диола **487** ($ee \sim 95\%$) и перегруппировка — раскрытие полученного из него циклического сульфата **488** в присутствии нуклеофила (PhS^-).¹¹⁴ Образующийся *эритро*-диол **489** был далее превращен в смесь диастереомерных бутенолидов **490**, обработка которой AgF в пиридине сопровождается элиминированием тиофенола. Соотношение изомеров **473** и **474** в смеси составило 1.6 : 1, а общий выход — 68%. Индивидуальные соединения выделяли с помощью колоночной хроматографии.



a — $\text{AD-mix-}\beta$; b — 1) SOCl_2 , NEt_3 ; 2) RuCl_3 , NaIO_4 ;

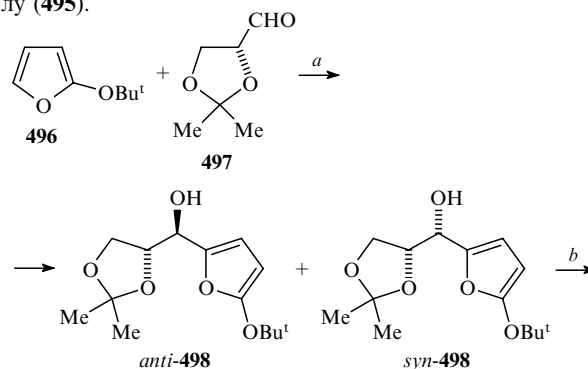
c — TBAF , PhSNa , H_2SO_4 ; d — AgF , Py .

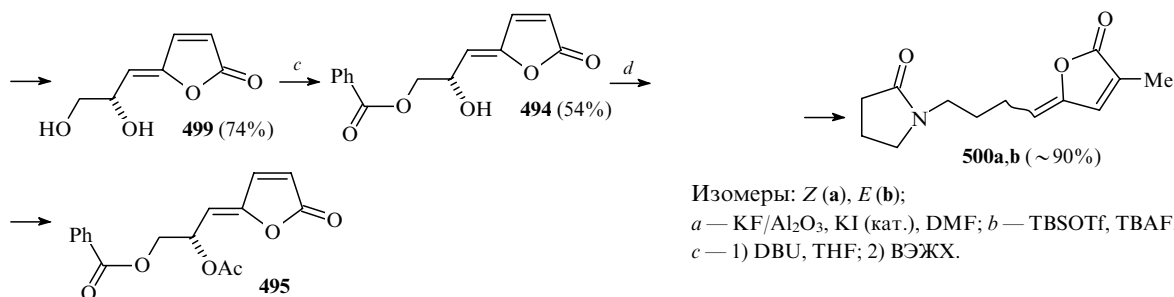
Энантиоселективный синтез бутенолидов **473** и **474** был также осуществлен¹¹⁵ на основе эфира **491**, имеющего высокую энантиомерную чистоту.¹¹⁶ Ключевой стадией этого способа является диастереоселективная альдольная конденсация альдегида **492**, полученного из эфира **491**, с α -триметилсилилоксифураном (**288**). Удаление защитных группировок в бутенолиде **493** и дегидратация привели к смеси изомеров **473** и **474**, которую разделяли хроматографически.



a — 1) TBSOTf , DMAP , CH_2Cl_2 ; 2) DIBAL-H , PhH ; b — **288**, $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_2\text{Cl}_2$, CH_2Cl_2 ; c — 1) TBAF , THF ; 2) TiCl_4 , CH_2Cl_2 .

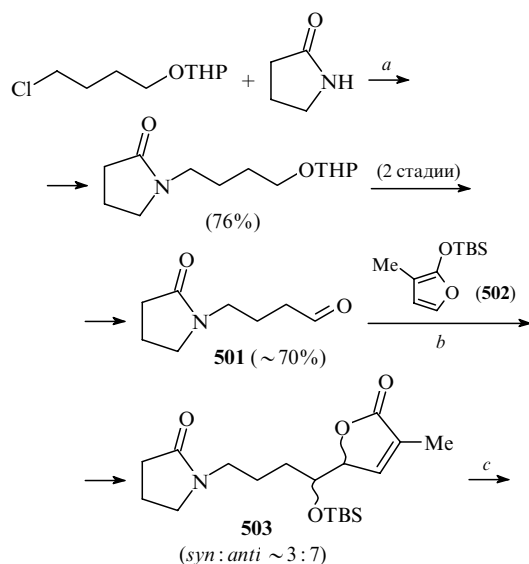
Выделенные из растения семейства *Annonaceae* (+)-мелодоринол (**494**) и (+)-ацетилмелодоринол (**495**) проявляют цитотоксичность по отношению к некоторым злокачественным опухолевым клеткам человека. В качестве ключевой стадии полного синтеза лактонов **494** и **495** была использована конденсация металлированного производного α -алкоксифурана **496** с производным D-глицеринового альдегида **497**.¹¹⁷ Образующаяся при этом смесь стереоизомеров **498** при гидролизе дала стереохимически однородный бутенолид **499** (альтернативный способ получения бутенолида **499** см. в статье¹¹⁸), хемоселективное бензоилирование которого под действием бензоиллианида привело к (+)-мелодоринолу (**494**), а ацетилирование последнего — к ацетилмелодоринолу (**495**).





a — Bu^nLi , THF; b — TsOH , THF (водн.); c — BzCN , Et_3N , THF; d — Ac_2O , Py , CH_2Cl_2 .

Уникальные по структуре алкалоиды пандамарилактамы 3Y (**500a**) и 3X (**500b**), выделенные из лекарственного растения *Pandanus amaryllifolius*, содержат γ -алкилиденбутенолидный фрагмент. Синтез этих соединений включает конденсацию альдольного типа с участием альдегида **501** и силилоксифурана **502**.¹¹⁹ Полученная смесь альделей **503** (соотношение *син:анти* ~3:7) при обработке DBU дает смесь алкилиденбутенолидов **500a** и **500b** (~9:1), индивидуальные компоненты которой выделяли при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).



Метаболиты цианобактерий — ностоклиды I (**504a**) и II (**504b**), содержащие в боковой цепи ароматический заместитель и перспективные для использования в качестве гербицидов, — были синтезированы на основе коммерчески доступных диамидофосфата **505** и замещенных бензойных кислот **506a,b** (схема 16).¹²⁰ Соединения **506a,b** стандартными методами превращали в соответствующие бензальдегиды **507a,b**, которые на заключительном этапе синтеза вводили в катализируемую TBSOTf конденсацию с α -силилоксифураном **508**. Для получения последнего в качестве исходного соединения использовали диамидофосфат **505**. Регioselectивное введение изопропильной группы в молекулу бензилбутенолида **509** было осуществлено с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-диазопропана. Проведенный затем термоллиз образующегося пиазолинолактона **510** дал бутенолид **511**, превращенный в α -силилоксифуран **508** стандартными реакциями.

Иной подход потребовался для стереоконтролируемого синтеза серии метаболитов некоторых видов грибов — пулвинонов — общей формулы **512**, обладающих антибактериальными свойствами.^{121,122} В его основе лежит стереоселективная циклизация 3-арил-2-(арилацетокси)акрилатов **513**, полученных перэтерификацией соответствующих ацилцицинамов **514** арилуксусными кислотами **515**.

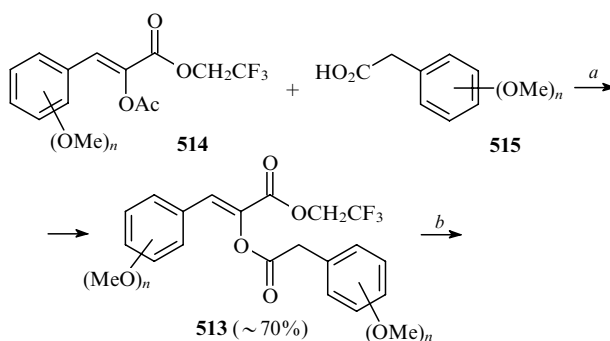
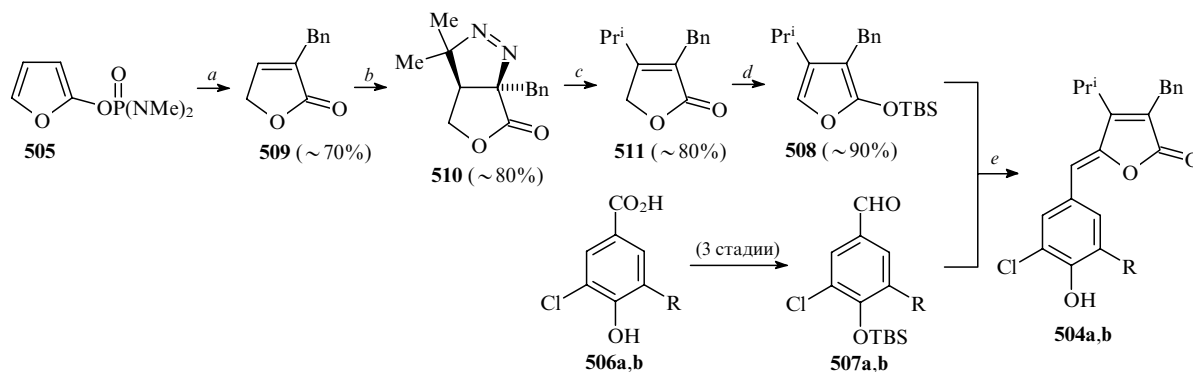


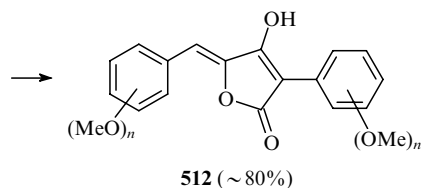
Схема 16



$\text{R} = \text{Cl}$ (**a**), H (**b**);

a — 1) Bu^nLi , THF; 2) BnBr ; b — $\text{Me}_2\text{C}=\text{N}_2$, Et_2O ; c — PhH , Δ ; d — TBSOTf, Et_3N , CH_2CH_2 ;

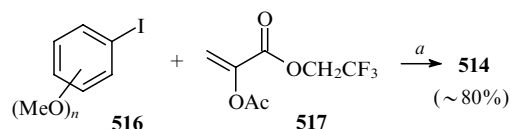
e — 1) TBSOTf, CH_2Cl_2 ; 2) DBU, CHCl_3 ; 3) 3 M HCl.



514, 515: 4-, 2,4- и 3,4-изомеры;

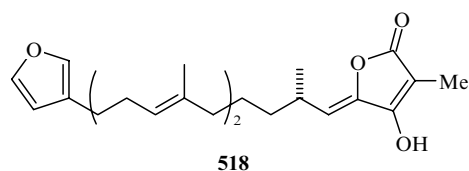
a — 1) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OLi}$, THF; 2) Dowex XW-50; 3) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 ;
b — Bu^tOK , DMF.

Соединения **514** являются продуктами конденсации Хека иодаренов **516** с акрилатами **517**.

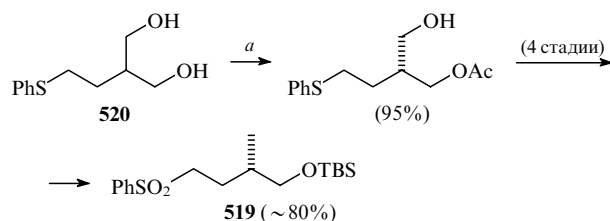


516: 4-, 2,4- и 3,4-изомеры; *a* — $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мол. %), NaOAc , Bu_4^tPBr , DMF.

Еще один представитель алкилиден-β-гидроксibuтенолидов (производных так называемой тетровой кислоты) — вариабиллин (**518**) — метаболит морских водорослей, проявляющий антивирусную и цитотоксическую активности.

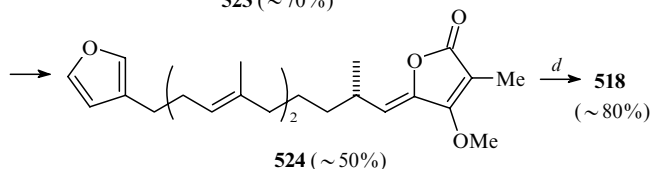
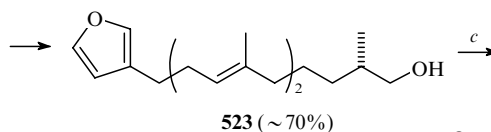
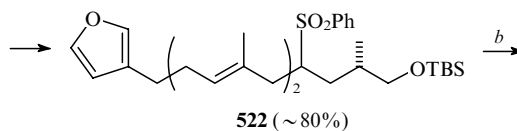
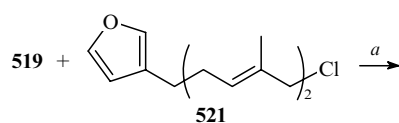


Основной проблемой, которую необходимо было решить при энантиоселективном синтезе этого соединения, стало построение фрагмента, содержащего разветвленный асимметрический центр.¹²³ Для этой цели авторы прибегли к химико-ферментативной методологии получения ключевого хирального сульфона **519**. Так, десимметризация предшествующего ему 1,3-диола **520** была осуществлена с использованием катализируемого липазой асимметрического ацетилирования.



a — липаза PS, $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$, Et_2O .

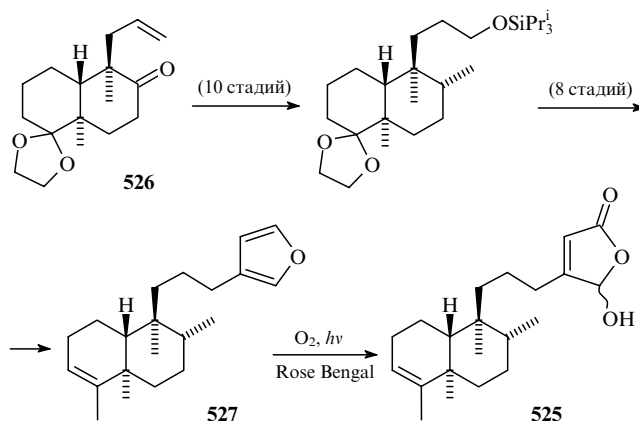
Алкилирование сульфона **519** доступным из гераниола аллильным хлоридом **521** и десульфонилирование производного **522** дали терминальный спирт **523**, окисление которого в промежуточный альдегид и конденсация с метилтетраонатом привели в итоге к соединению **524** — непосредственному предшественнику вариабиллина (**518**).



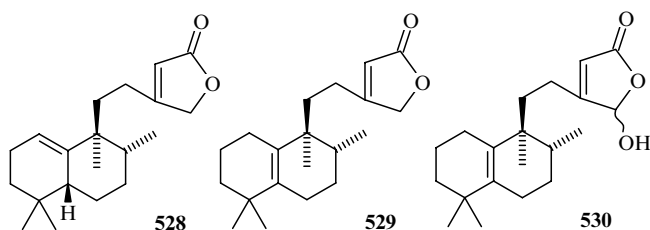
a — Bu^nLi , HMPA, THF; *b* — Na, Pr^iOH , THF; *c* — 1) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 ; 2) LDA, метилтетраонат, THF; *d* — Pr^nSLi , HMPA.

4. γ-Гидроксibuтенолиды

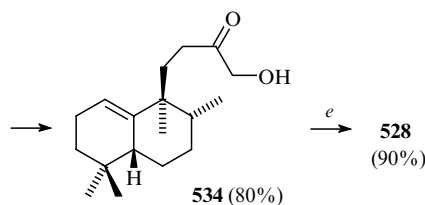
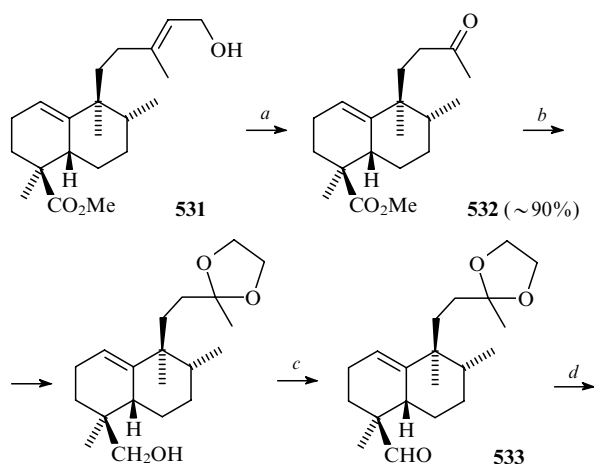
В последние годы из различных растительных источников были выделены замещенные бутенолиды изопреноидной природы, содержащие гидроксильную группу в γ-положении лактонного цикла. Биологическая активность этих соединений представляет практический интерес. Так, бутенолид **525**, имеющий клеродановый изопреноидный скелет, проявляет сравнимую со стрептомицином бактерицидную активность по отношению к грамположительным бактериям (см. статью¹²⁴ и цитируемую в ней литературу). В основе полного синтеза этого соединения (суммарный выход ~3%) лежит многостадийная схема превращений доступного пергидро-нафталина **526** высокой энантиомерной чистоты, обладающего необходимой конфигурацией трех стереоцентров.^{124, 125} На заключительной стадии этого синтеза для формирования бутенолидного фрагмента в молекуле **525** было использовано фотохимическое окисление замещенного фурана **527** в присутствии красителя — Бенгальского розового (Rose Bengal).



Из растения семейства *Annonaceae* были выделены также халиманолиды **528**, **529** и **530**, имеющие изомерный бутенолиду **525** углеродный скелет. Их частичный синтез был осуществлен из доступной халимовой кислоты.¹²⁶



Так, окислительная деградация эфира халимовой кислоты (**531**) приводит к кетону **532**, который с использованием стандартных методов через стадию образования альдегида **533** был превращен в гидроксикетон **534**. Последний при взаимодействии с кетенфосфораном гладко дает бутенолид **528**.

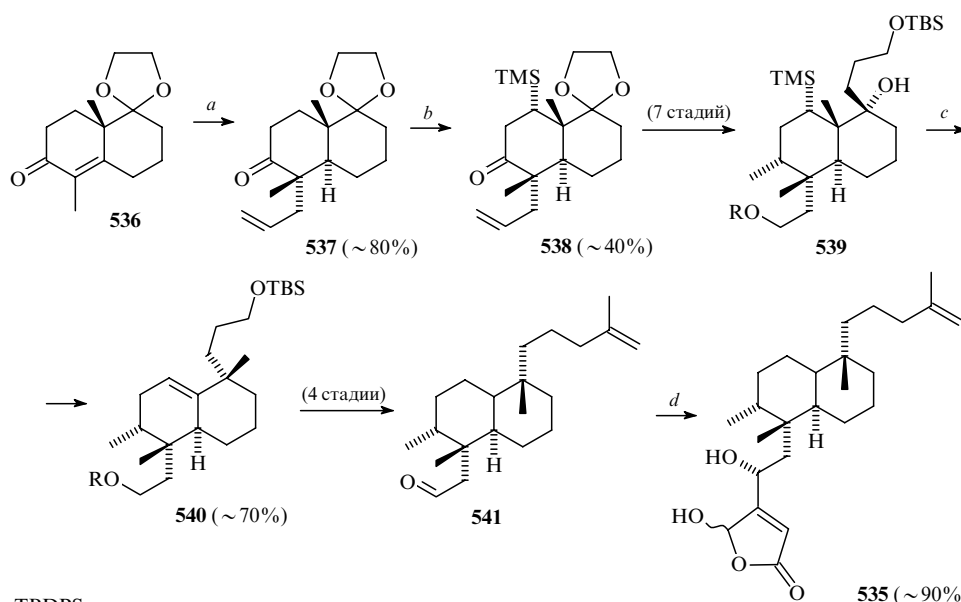


a — 1) OsO₄, NMO, THF, Bu^tOH (водн.); 2) Pb(OAc)₄, PhH; *b* — 1) этиленгликоль, TsOH, PhH; 2) LAH, Et₂O; *c* — TPAP, NMO, CH₂Cl₂; *d* — 1) NH₂NH₂·H₂O, KOH; 2) TsOH, Me₂CO; 3) LDA, TMSCl, THF; 4) OsO₄, NMO, Bu^tOH (водн.); *e* — Ph₃P=C=C=O, PhH.

Изомеризацией этого соединения под действием иода в бензоле получали бутенолид **529**, а последовательность реакций (1 стадия — LDA, TBSOTf, THF; 2 стадия — mCPBA, CH₂Cl₂; 3 стадия — HI, PhH), включающая γ-гидроксилирование лактона **528** и изомеризацию, привела в итоге к гидроксидбутенолиду **530**.

Еще один представитель рассматриваемой группы соединений — дисидиолид (**535**), — природный ингибитор протеинфосфатазы cdc25A, проявляющий выраженную противоопухолевую активность, был выделен из одной разновидности водорослей Карибского моря. Первый синтез этого соединения был выполнен Кори с соавт.¹²⁷ из доступного гомотерминального монокетала ендия **536** (схема 17). Данная синтетическая схема содержит несколько принципиально важных стадий. Восстановление енона **536** литием в жидком аммиаке и обработка образующегося при этом еноля аллилбромидом приводят к диастереоселективному образованию аллильного производного **537**. Введение TMS-группировки в β-положение к карбонильной группе кетона **537** позволило после превращения промежуточного соединения **538** в производное **539** провести скелетную перегруппировку последнего. Углеродный скелет и стереохимия полученного в

Схема 17

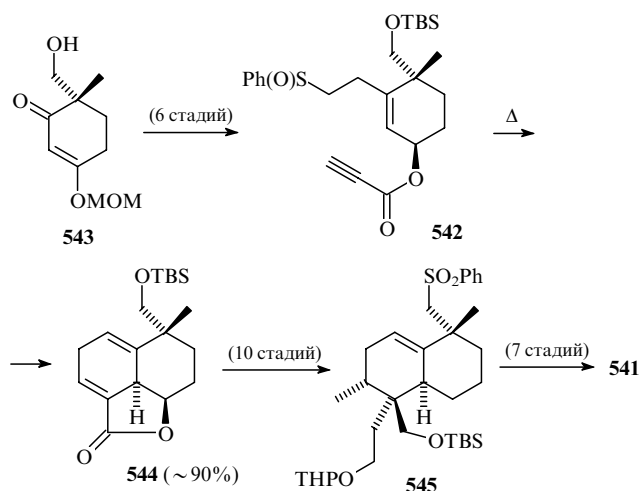


R = TBDPS;

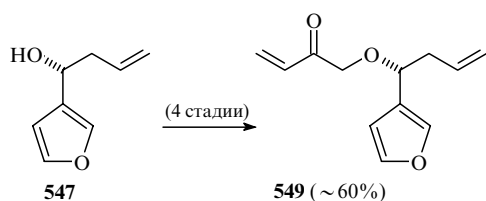
a — 1) Li/NH₃, THF; 2) изопрен; 3) AlIBr; *b* — 1) LDA, PhSSPh, THF, HMPA; 2) mCPBA, CH₂Cl₂; 3) (MeO)₃P, PhH; 4) TMSLi, HMPA, Et₂O; *c* — 1) BF₃, CH₂Cl₂; 2) TsOH·Py, EtOH; *d* — 1) BuⁿLi, THF; 2) 3-бромфурфур; 3) O₂, hv, Rose Bengal, DIPEA, CH₂Cl₂.

результате перегруппировки соединения **540** полностью соответствовали таковым в бутенолиде **535**. Дальнейшие превращения включали образование альдегида **541**, из которого и получали целевой продукт.

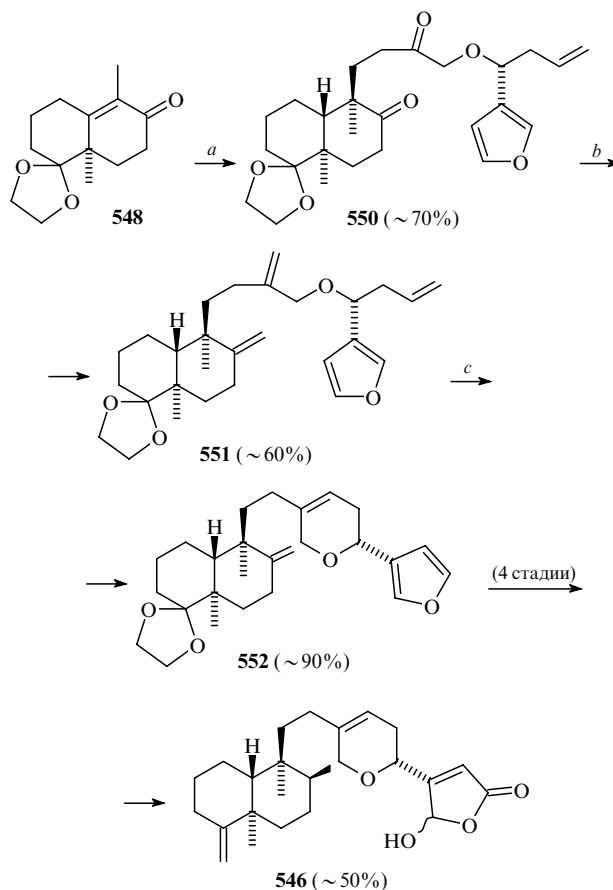
Ключевой стадией другой схемы синтеза дисидиолида (**535**) стала внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера, протекающая с участием этинильной группировки и диеновой системы, образующейся после отщепления сульфинильной группы от сульфоксида **542**.¹²⁸ Необходимый для этой реакции субстрат **542** был получен из доступного гомохирального циклогексенона **543**. Образующееся в результате термоллиза трициклическое соединение **544** стандартными методами через стадию формирования промежуточного сульфона **545** превращали в альдегид **541** — непосредственный предшественник дисидиолида (**535**).



Первый синтез (–)-какоспонгионолида **В** (**546**),¹²⁹ выделенного из морских водорослей и обладающего противомикробной, цитостатической и противовоспалительной активностями, был основан на использовании доступных синтонов: гомоаллильного спирта **547** (*ee* 94%) и энантиомерно чистого енона **548**. На первой стадии спирт стандартными методами был превращен в енон **549**.

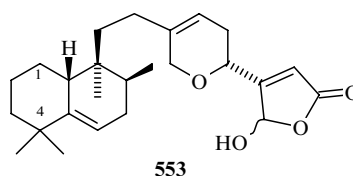


Соединение **549** ввели в реакцию конденсации по Михаэлю с енолятом, генерируемым при восстановлении енона **548** литием в жидком аммиаке. Двойное олефинирование полученного в результате этой диастереоселективной реакции дикарбонильного соединения **550** привело к триену **551**. Продуктом внутримолекулярной реакции метатезиса триена **551** является дигидрофуран **552**. Стереоселективное гидрирование экзометиленовой связи в соединении **552**, декатализация и метилирование возникающей при этом карбонильной группы, а также последующее окисление фуранового ядра в гидроксibuтенолидный фрагмент завершали данную синтетическую схему.

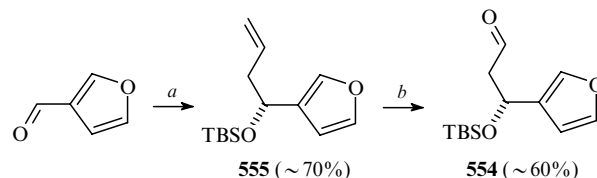


a — 1) Li/NH₃, Bu^tOH, Et₂O; 2) **549**; *b* — Ph₃P=CH₂, DMSO; *c* — катализатор Граббса, CH₂Cl₂.

Другой представитель данной серии природных бутенолидов — (–)-какоспонгионолид **F** (**553**) — также был синтезирован по конвергентной схеме.¹³⁰



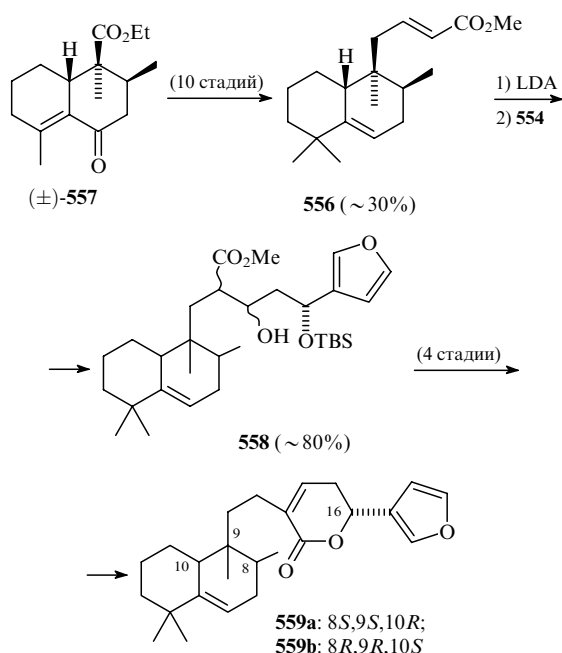
На ключевой стадии этого метода оптически активный альдегид **554** (*ee* 93%), полученный в результате асимметрического аллилирования β-формилфурана и последующей окислительной деградации терминальной кратной связи аллильного производного **555**,



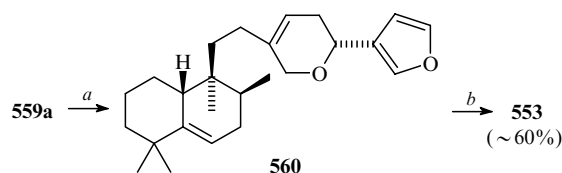
a — 1) AllMgBr, (–)-DIPCI (DIPCI — диизопинокамфилхлорборан); 2) TBSOTf, 2,6-лутидин; *b* — OsO₄, NMO, NaIO₄.

конденсировали с рацемическим бициклическим эфиром **556**. Последний синтезировали с использованием стандартных

методов из известного кетозифра (±)-**557**. Обработка генерируемого из эфира **556** енолята альдегидом **554** привела к смеси диастереомеров **558**, которые далее простыми операциями превращали в смесь изомерных дигидропиранонов **559a,b** (общий выход ~40%).

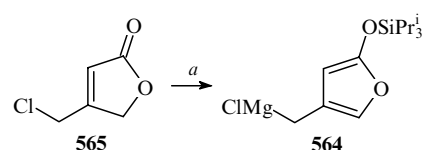


Стереизомер **559a** с подходящей конфигурацией, установленной методом PCA, отделяли хроматографически. Из него получили замещенный дигидропиран **560**, а после окисления фуранового фрагмента последнего — бутенолид **553**.



a — 1) DIBAL-H, CH₂Cl₂; 2) Et₃SiH, F₃B·OEt₂;
b — O₂, *hν*, Rose Bengal, DIPEA, CH₂Cl₂.

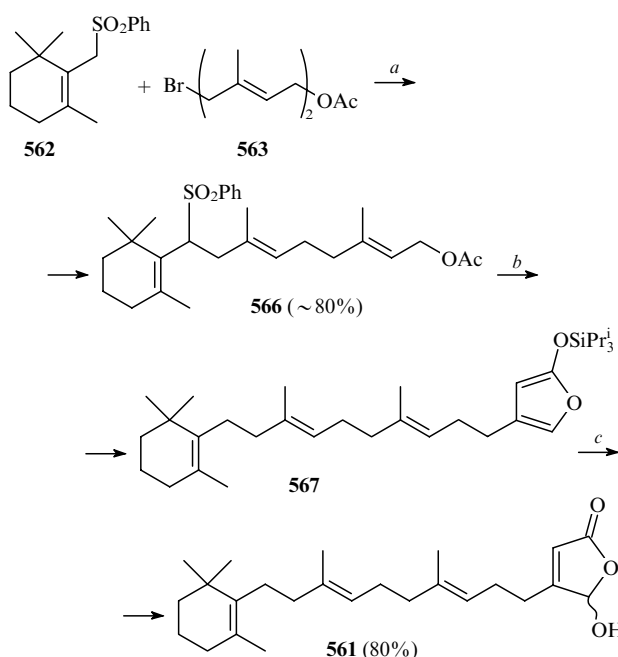
Еще один представитель γ-гидроксibuтенолидов морских водорослей — луффариеллоид (**561**) — в отличие от рассмотренных выше соединений содержит моноциклический фрагмент, связанный с лактонным циклом цепочкой из двух *транс*-изопропеновых звеньев.¹³¹ Это определило стратегию его синтеза. Схема основана на сочетании трех синтонов: известных производных коммерчески доступного сульфона гераниола (**562**), бромида **563** и реактива Гриньяра **564**. Реактив Гриньяра **564** синтезировали в две стадии из легкодоступного лактона **565**.



a — 1) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂; 2) Mg, THF.

При конденсации бромида **563** с металлизированным производным сульфона **562** гладко образуется соединение **566**,

которое после десульфонирования и последующей замены терминальной ацетоксигруппы на атом хлора вводили в реакцию сочетания с реактивом Гриньяра **564**. Полученное фурильное производное **567** при окислении дает целевое соединение **561**.



a — 1) BuⁿLi, THF, HMPA; 2) MeONa, MeOH; *b* — 1) Li, EtNH₂, Et₂O; 2) *N*-хлорсукцинимид (NCS), Me₂S; 3) **564**, Li₂CuCl₄, THF;
c — 1) диметилдиоксиран; 2) H₂O.

* * *

Представленный в настоящем обзоре материал демонстрирует применение практически полного набора современных синтетических методов органической химии для получения природных бутано- и бутенолидов. Решение задач, возникающих при полном синтезе этих соединений, существенно обогащает теоретический и прикладной арсенал тонкого органического синтеза, приводит к усовершенствованию и созданию большого числа методов и приемов, открывающих эффективные пути построения сложных молекул.

Актуальность дальнейшего развития этого направления исследований обусловлена не только фундаментальными задачами, но и необходимостью разработки эффективных методов получения соединений данного класса, поскольку они обладают уникальными практически полезными свойствами.

Литература

1. A.Bermejo, B.Figadere, M.-C.Zafra-Polo, I.Barrachina, E.Estornell, D.Cortes. *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 269 (2005)
2. K.Mori. In *The Total Synthesis of Natural Products. Vol. 9.* (Ed. J.ApSimon). Wiley, New York, 1992. P. 216
3. D.W.Knight. *Contemp. Org. Synth.*, **1**, 287 (1994)
4. T.Laduahetty. *Contemp. Org. Synth.*, **2**, 133 (1995)
5. I.Collins. *Contemp. Org. Synth.*, **3**, 295 (1996)
6. I.Collins. *Contemp. Org. Synth.*, **4**, 281 (1997)
7. I.Collins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1377 (1999)
8. S.S.C.Koch, A.R.Chamberlin. In *Studies in Natural Products Chemistry. Vol. 16.* (Ed. Atta-ur-Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1995. P. 687

9. Z.-M.Wang, X.-L.Zhang, K.B.Sharpless, S.C.Sinha, A.Sinha-Bagchi, E.Keinan. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6407 (1992)
10. J.A.Marshall, G.S.Welmaker. *Synlett*, 537 (1992)
11. J.A.Marshall, G.S.Welmaker. *J. Org. Chem.*, **59**, 4122 (1994)
12. P.Quayle, S.Rahman, J.Herbert. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8087 (1995)
13. P.W.Feit. *Chem. Ber.*, **93**, 116 (1960)
14. P.Somfai. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 817 (1995)
15. P.Somfai, R.Olsson. *Tetrahedron*, **49**, 6645 (1993)
16. M.Saiah, M.Bessodes, K.Antonakis. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1597 (1993)
17. C.Gravier-Pelletier, M.Saniere, I.Charvet, Y.Le Merrer, J.-C.Depezay. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 115 (1994)
18. M.Saniere, I.Charvet, Y.Le Merrer, J.-C.Depezay. *Tetrahedron*, **51**, 1653 (1995)
19. M.P.M.van Aar, L.Thijs, B.Zwanenburg. *Tetrahedron*, **51**, 11223 (1995)
20. G.Rassu, L.Pinna, P.Spanu, F.Zanardi, L.Battistini, G.Casiraghi. *J. Org. Chem.*, **62**, 4513 (1997)
21. B.Dhotare, A.Chattopadhyay. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3103 (2005)
22. G.Solladie, G.Hanquet, I.Izzo, R.Crumbie. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3071 (1999)
23. S.Raghavan, S.C.Joseph. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 101 (2003)
24. E.A.Couladouros, A.P.Mihou. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4861 (1999)
25. C.Baylon, C.Prestat, M.-P.Heck, C.Mioskowski. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3833 (2000)
26. M.Chandrasekhar, K.L.Chandra, V.K.Singh. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2773 (2002)
27. M.Cardá, S.Rodríguez, F.Gonzalez, E.Castillo, A.Villanueva, J.A.Marco. *Eur. J. Org. Chem.*, 2649 (2002)
28. K.J.Quinn, A.K.Isaacs, R.A.Arvary. *Org. Lett.*, **6**, 4143 (2004)
29. S.D.Burke, G.M.Sametz. *Org. Lett.*, **1**, 71 (1999)
30. T.Yoshimitsu, T.Makino, H.Nagaoka. *J. Org. Chem.*, **68**, 7548 (2003)
31. M.Utaka, H.Watabu, A.Takeda. *J. Org. Chem.*, **52**, 4363 (1987)
32. K.Masuya, K.Tanino, I.Kuwajima. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7965 (1994)
33. T.Sugai, K.Mori. *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2497 (1984)
34. C.Bonini, C.Federici, L.Rossi, G.Righi. *J. Org. Chem.*, **60**, 4803 (1995)
35. G.Sabitha, E.V.Reddy, K.Yadagiri, J.S.Yadav. *Synthesis*, 3270 (2006)
36. J.S.Yadav, P.K.Deshpande, G.M.Sharma. *Tetrahedron*, **46**, 7033 (1990)
37. G.C.Paddon-Jones, C.J.Moore, D.J.Breche, W.A.König, W.Kitching. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3479 (1997)
38. U.Ravid, R.M.Silverstein, L.R.Smith. *Tetrahedron*, **34**, 1449 (1978)
39. E.J.Enholm, A.Bhardawaj. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3763 (2003)
40. P.H.G.Zarbin, A.R.M.Oliveira, F.Simonelli, J.A.F.P.Vilar, O.Delay Jr. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7399 (2004)
41. S.K.Kang, D.S.Shin, J.O.Lee, H.G.Goh. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **7**, 444 (1986)
42. G.Sabitha, V.Bhaskar, K.Yadagiri, J.S.Yadav. *Synth. Commun.*, **37**, 2491 (2007)
43. C.Shibata, K.Mori. *Eur. J. Org. Chem.*, 1083 (2004)
44. K.Mori. *Eur. J. Org. Chem.*, 2040 (2005)
45. L.J.Missio, J.V.Comasseto. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4609 (2000)
46. G.C.Clososki, L.J.Missio, J.V.Comasseto. *Synth. Commun.*, **34**, 2371 (2004)
47. K.J.Quinn, A.K.Isaacs, B.A.De Christopher, S.C.Szklar, R.A.Arvary. *Org. Lett.*, **7**, 1243 (2005)
48. P.Kumar, S.V.Naidu, P.Gupta. *J. Org. Chem.*, **70**, 2843 (2005)
49. G.Sabitha, M.Bhikshapathi, J.S.Yadav. *Synth. Commun.*, **37**, 559 (2007)
50. Y.-C.Pai, J.-M.Fang, S.-H.Wu. *J. Org. Chem.*, **59**, 6018 (1994)
51. K.Ito, M.Yoshitake, T.Katsuki. *Tetrahedron*, **52**, 3905 (1996)
52. H.Nishikori, K.Ito, T.Katsuki. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1165 (1998)
53. J.Rojo, M.Garcia, J.C.Carretero. *Tetrahedron*, **49**, 9787 (1993)
54. H.Paulsen, D.Hoppe. *Tetrahedron*, **48**, 5667 (1992)
55. P.R.Krishna, P.V.N.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4627 (2006)
56. A.Srikrishna, G.Satyanarayana, U.V.Desai. *Synth. Commun.*, **37**, 965 (2007)
57. T.Saito, L.Thijs, G.-J.Ettema, B.Zwanenburg. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3589 (1993)
58. H.Fujioka, Y.Ohba, H.Hirose, K.Murai, Y.Kita. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 734 (2005)
59. M.B.M.de Azevedo, M.M.Murta, A.E.Greene. *J. Org. Chem.*, **57**, 4567 (1992)
60. G.Zhu, X.Lu. *J. Org. Chem.*, **60**, 1087 (1995)
61. H.Takahata, Y.Uchida, T.Momose. *J. Org. Chem.*, **59**, 7201 (1994)
62. H.Takahata, Y.Uchida, T.Momose. *J. Org. Chem.*, **60**, 5628 (1995)
63. X.Ariza, N.Fernandez, J.Garcia, M.Lopez, L.Montserrat, J.Ortiz. *Synthesis*, 128 (2004)
64. S.Drioli, F.Felluga, C.Forzato, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *J. Org. Chem.*, **63**, 2385 (1998)
65. M.T.Barros, C.D.Maycock, M.R.Ventura. *Org. Lett.*, **5**, 4097 (2003)
66. M.T.Barros, A.J.Burke, C.D.Maycock. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1583 (1999)
67. D.J.Dixon, A.C.Foster, S.V.Ley, D.J.Reynolds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1631 (1999)
68. D.K.Mohapatra, C.Pramanik, M.S.Chorghade, M.K.Gurjar. *Eur. J. Org. Chem.*, 5059 (2007)
69. X.Han, B.M.Stoltz, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7600 (1999)
70. G.V.M.Sharma, K.L.Reddy, J.J.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6537 (2006)
71. L.Ferrie, S.Reymond, P.Capdevielle, J.Cossy. *Synlett*, 2891 (2007)
72. Q.Yu, Y.Wu, H.Ding, Y.-L.Wu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1183 (1999)
73. Z.-J.Yao, Y.-L.Wu. *J. Org. Chem.*, **60**, 1170 (1995)
74. Q.Yu, Z.-J.Yao, X.-G.Chen, Y.-L.Wu. *J. Org. Chem.*, **64**, 2440 (1999)
75. S.C.Sinha, E.Keinan. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4891 (1993)
76. K.Iwai, H.Kosugi, H.Uda, M.Kawai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1, 1975 (1994)
77. H.Makabe, A.Tanaka, T.Oritani. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975 (1994)
78. J.D.White, T.C.Somers, G.N.Reddy. *J. Org. Chem.*, **57**, 4991 (1992)
79. C.Prestat, C.Baylon, M.-P.Heck, G.A.Grasa, S.P.Nolan, C.Mioskowski. *J. Org. Chem.*, **69**, 5770 (2004)
80. B.M.Trost, Z.Shi. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7459 (1994)
81. J.A.Marshall, H.Jiang. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1493 (1998)
82. S.Hannessian, S.Giroux, M.Buffat. *Org. Lett.*, **7**, 3989 (2005)
83. Z.-M.Wang, S.-K.Tian, M.Shi. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 977 (1999)
84. J.A.Marshall, H.Jiang. *J. Org. Chem.*, **63**, 7066 (1998)
85. J.A.Marshall, H.Jiang. *J. Org. Chem.*, **64**, 971 (1999)
86. T.R.Hoye, L.Tan. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1981 (1995)
87. J.A.Marshall, K.W.Hinkle. *J. Org. Chem.*, **62**, 5989 (1997)
88. J.A.Marshall, M.Chen. *J. Org. Chem.*, **62**, 5996 (1997)
89. J.A.Marshall, K.W.Hinkle. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1303 (1998)
90. A.Yazbak, S.C.Sinha, E.Keinan. *J. Org. Chem.*, **63**, 5863 (1998)
91. U.Emde, U.Koert. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5979 (1999)
92. U.Koert. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2517 (1994)
93. S.E.Schaus, J.Branalt, E.N.Jacobsen. *J. Org. Chem.*, **63**, 4876 (1998)
94. R.E.Ireland, P.Wipf, J.N.Xiang. *J. Org. Chem.*, **56**, 3572 (1991)

95. S.Bäurle, S.Hoppen, U.Koert. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 1263 (1999)
96. P.A.Evans, J.Cui, S.J.Gharpur, A.Polosukhin, H.-R.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14702 (2003)
97. V.T.Tam, C.Chaboche, B.Figadere, B.Chappe, B.C.Hieu, A.Cave. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 883 (1994)
98. A.M.E.Richecoeur, J.B.Sweeney. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8901 (1998)
99. B.Liao, E.-i.Negishi. *Heterocycles*, **52**, 1241 (2000)
100. R.V.Anand, S.Baktharaman, V.K.Singh. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5393 (2002)
101. S.R.V.Kandula, P.Kumar. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6149 (2003)
102. R.P.Fleming, K.B.Sharpless. *J. Org. Chem.*, **56**, 2869 (1991)
103. H.Becker, K.B.Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **35**, 448 (1996)
104. R.Rossi, F.Bellina, M.Biagetti, L.Mannina. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1163 (1999)
105. K.Matsumura, S.Hashiguchi, T.Ikariya, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8738 (1997)
106. M.Braun, J.Rahematpura, C.Bühne, T.C.Paulitz. *Synlett*, 1070 (2000)
107. R.Rossi, F.Bellina, A.Catanese, L.Mannina, D.Valensin. *Tetrahedron*, **56**, 479 (2000)
108. H.Mori, H.Kubo, H.Hara, S.Katsumura. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5311 (1997)
109. F.Liu, E.-i.Negishi. *J. Org. Chem.*, **62**, 8591 (1997)
110. C.Xu, E.-i.Negishi. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 431 (1999)
111. D.Xu, K.B.Sharpless. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4685 (1994)
112. M.Kotora, E.-i.Negishi. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9041 (1996)
113. J.-P.Surivet, J.-M.Vatele. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4373 (1996)
114. S.Y.Ko, J.Lepriniere. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2101 (1995)
115. C.Mukai, S.Hirai, I.J.Kim, M.Kido, M.Hanaoka. *Tetrahedron*, **52**, 6547 (1996)
116. C.Mukai, I.J.Kim, E.Furu, M.Hanaoka. *Tetrahedron*, **49**, 8323 (1993)
117. C.-C.Shen, S.-C.Chou, C.-J.Chou, L.-K.Ho. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3141 (1996)
118. M.Pohmakotr, P.Tuchinda, P.Premkaisorn, A.Limpongpan, V.Reutrakul. *Heterocycles*, **51**, 795 (1999)
119. H.Takayama, T.Kuwajima, M.Kitajima, M.G.Nonato, N.Aimi. *Heterocycles*, **50**, 75 (1999)
120. J.Boukouvalas, F.Maltais, N.Lachance. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7897 (1994)
121. D.Bernier, F.Moser, R.Brückner. *Synthesis*, 2240 (2007)
122. D.Bernier, R.Brückner. *Synthesis*, 2249 (2007)
123. K.Takabe, H.Hashimoto, H.Sugimoto, M.Nomoto, H.Yoda. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 909 (2004)
124. H.Hagiwara, K.Inome, H.Uda. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8189 (1994)
125. H.Hagiwara, K.Inome, H.Uda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 757 (1995)
126. I.S.Marcos, A.B.Pedrero, M.J.Sexmero, D.Diez, N.Garcia, M.A.Escola, P.Basabe, A.Conde, R.F.Moro, J.G.Urones. *Synthesis*, 3301 (2005)
127. E.J.Corey, B.E.Roberts. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12425 (1997)
128. H.Miyaoka, Y.Kajiwara, Y.Hara, Y.Yamada. *J. Org. Chem.*, **66**, 1429 (2001)
129. A.K.Cheung, M.L.Snapper. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11584 (2002)
130. D.Demeke, C.J.Forsyth. *Org. Lett.*, **5**, 991 (2003)
131. J.Boukouvalas, J.Robichaud, F.Maltais. *Synlett*, 2480 (2006)

ACHIEVEMENTS IN THE SYNTHESIS OF NATURAL BUTANO- AND BUTENOLIDES

T.M.Ugurchieva, V.V.Veselovsky

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

47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

A retrospective consideration of modern approaches to the synthesis of natural butano- and butenolides based on the use of recent achievements of synthetic organic chemistry is given. For most of the considered compounds, natural sources and biological activities are indicated.

Bibliography — 131 references.

Received 6th October 2008