ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 5, с. 607–660

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.47 + 547.89

МЕТОДЫ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ СЕКО-КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2021 г. М. П. Яковлева*, К. С. Денисова, В. А. Выдрина, А. Г. Толстиков, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71 *e-mail: insect@anrb.ru

> Поступила в редакцию 26.01.2021 г. После доработки 06.02.2021 г. Принята к публикации 10.02.2021 г.

Описаны наиболее часто встречающиеся реакции макролактонизации, включающие активацию той и(или) иной концевой функциональной групп секо-кислоты в синтезе природных соединений и веществ с биологической активностью, а также проанализированы преимущества и недостатки вышеописанных методов макролактонизации.

Ключевые слова: секо-кислота, макролактонизация, макролактоны, природные соединения, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221050013

ВВЕДЕНИЕ

1. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ КИСЛОТНОЙ ФУНКЦИИ

- 2. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ С АКТИВАЦИЕЙ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ
- 3. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ
- 4. ВЫВОДЫ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Вос – *трет*-бутоксикарбонил; ВОР-СІ – бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфонийхлорид; ВQ – бензохинон; Cbz – карбобензилокси-; COD – циклооктадиен; CSA – камфорсульфоновая кислота; DEAD – диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты; DIAD – диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты; DMAP – 4-(диметиламино)пиридин; DMAPO – окись 4-(диметиламино)пиридина; DTBAD – ди-*трет*-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты; EDC – 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимид; EOM – этоксиметил-; LA – кислота Льюиса; MEM – 2-метоксиэтоксиметил-; MOM – метоксиметил-; MPM – 4-метоксибензил-; MP – *n*-метоксибензилиден-; PCC – хлорхромат пиридиния; PMB – 4-метоксибензил-; PMP – 4-метоксифенил-; PyBOP – (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфоний гексафторфосфат; PyBroP – трис(пирродидино)бромфосфоний гексафторфосфонат; PPTS – *пара*-толуолсульфонат пиридиния; TBS – *трет*-бутилдиметилсилил-; TFA – трифторуксусная кислота; THP – тетрагидропиранил-; TIPS – триизопропилсилил-; TMS – триметилсилил-; Δ – нагревание при температуре кипения.

ВВЕДЕНИЕ

В 1927 г. впервые из эфирного масла корней дягиля лекарственного *Angelica archangelica* был выделен 15-пентадеканолид (экзальтолид) (1) (рис. 1) [1], являющийся ценным душистым веществом и широко используемый как компонент парфюмерных композиций, отдушек для мыла и косметических изделий [2, 3]. С тех пор интерес к макроциклическим лактонам только увеличился.

Действительно, природные макролактоны представлены широким спектром структур и большим набором интересных свойств: от парфюмерных, фитотоксичных, феромонных и инсектицидных до лекарственных (антибиотических, цитотоксических, противоопухолевых и др.). С момента синтеза первых макрогетероциклов в первой половине XX столетия [4] по настоящее время известно более 5 тысяч сообщений по их синтезу. Значительная их часть посвящена получению макролактонов, сложноэфирная функция в которые вводится либо до стадии циклизации, либо образуется в процессе замыкания цикла.

Несмотря на то, что на протяжении ряда лет были разработаны многие эффективные методы макроциклизации, такие как реакции метатезиса, Нозаки–Хияма–Киши (Nozaki–Hiyama–Kishi), Хорнера–Вудворда–Эммонса (Horner–Wadsworth– Emmons) и др., лактонизация секо-кислот по-прежнему является одним из наиболее часто используемых подходов для получения макроциклических лактонов. Из-за энтропийных и энтальпийных факторов прямая циклизация α, ω -гидроксикислоты **2** в лактон **3**, как правило, невозможна без активации либо концевой спиртовой группы через промежуточное соединение **4**, либо карбоксильной группы через интермедиат **5** (схема 1).

Цель данного обзора – описание наиболее часто встречающихся реакций макролактонизации, включающих активацию одной и(или) другой ко-



Рис. 1. Структура 15-пентадеканолида (экзальтолида)

нечной функции секо-кислоты 2. Поскольку описать все известные схемы синтеза макроциклических лактонов с применением этого подхода в одном обзоре достаточно проблематично, приведенные схемы синтезов лишь иллюстрируют предлагаемые методы, на примерах получения природных и биологически активных соединений.

1. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ КИСЛОТНОЙ ФУНКЦИИ

Циклизация через тиоэфиры является одним из самых популярных химических способов получения макролактонов, а самая известная реакция с участием сложных тиоэфиров – метод «двойной активации» [5]. Механизм включает первоначальное образование 2-пиридинтиоэфира ω -гидроксикислоты **6** в результате окислительно-восстановительной конденсации Мукаямы с помощью дипиридилдисульфида (Py–S–S–Py) и PPh₃, внутримолекулярный перенос протона в котором формирует промежуточное соединение **7**, в котором активированы как карбоксильная, так и гидрокси-функции, что приводит к «электростатической» макролактонизации (схема 2).

«Классический» метод Кори-Николау был использован, например, для циклизации секо-кислоты 10 в ендииновое производное 11 – полупродукт в синтезе мощного противоопухолевого хромопротеинового антибиотика С-1027 12 из культурального бульона почвенной грамположительной бактерии Streptomyces globisporus [6], а также для циклизации гидроксикислоты 13 в синтезе макролида аплиолида А 14, выделенного из кожи морского моллюска Aplysia depilans и токсичного для обитающих в воде живых организмов [7], когда другие методы были не эффективны. Следует отметить, что в синтезе аплиолида А 14 добавление каталитического количества триэтиламина для уменьшения количества диолида и полимерных побочных продуктов было признано необходимым и привело к получению целевого соединения с выходом 78% (схема 3). Отмечаем, что для избежания образования димеров, реакцию обычно проводят в две стадии: сначала формируют тиоэфир при комнатной температуре, затем разбавляют и медленно добавляют в большое количество кипящего толуола.



Поскольку устранение побочных продуктов тиопиридона 9 и трифенилфосфинийоксида 8, возникающих в результате активации системой $Py-S-S-Py/PPh_3$, в некоторых случаях может быть затруднено. Кори и Кларк разработали вариант этой реакции, в которой тиоэфир 15 сначала синтезируют взаимодействием кислоты 2 с 2-тиопиридилхлорформиатом 16 (схема 4) [8, 9].

Этот метод был использован в синтезе лактона 17 из арахидоновой кислоты 18, играющей универсальную роль в процессах жизнедеятельности млекопитающих, в качестве составной части фосфолипидов в мембранах и предшественника в синтезе простаноидов, лейкотриенов и различных гидроксикислот (схема 5) [9].

После исследования в качестве реагента ряда различных сульфидов Кори и Брунелле [10] пред-

ложили использовать диимидазоилсульфид **19**, который позволяет получать макролактоны в более мягких условиях и с лучшими выходами: наличие *трет*-бутильной группы в 4-ом положении имеет важное значение для предотвращения образования нежелательного *N*-ацильного интермедиата.

Реакция Кори в условиях Брунелле нашла многочисленное синтетическое приложение, например, при циклизации гидроксикислот **20** и **21** в синтезе макролидных антибиотиков – эритромицинов А **22** и В **23**, продуцируемых бактериями *Streptomyce serythreus* (схема 6) [11].

Отмечено значительное увеличение скорости циклизации в присутствии ионов металлов (Ag и Cu) и предложено несколько объяснений для выяснения их роли в повышении электрофильности



Схема 2



тиоэфира. Среди них комплексообразование металлов с пиридином (структура 24), атомом серы (структура 25) и, наконец, образование хелатных комплексов, содержащих шестичленные кольца (структура 26) (рис. 2).

Наиболее распространенной является модификация Герлаха, использующая соли Ag (I) и позволяющая проводить некоторые реакции при комнатной температуре. Так, в синтезе макросфелида А **27** (ингибитора клеточной адгезии) [12] применение классических методов (реакции Ямагучи, Кека и Мицунобу) потерпело неудачу изза β-элиминирования. При использовании метода Мукаяма–Кори для циклизации гидроксикислоты **28** макролактон **29** был получен с низким выхо-



дом. Его удалось увеличить до 40% добавлением AgOTf при комнатной температуре (схема 7).

Цианурхлорид **30** впервые был введен в процесс макроциклизации Венкатараманом [13], причем

механизм этой реакции подобен макролактонизации по Кори–Николау и включает двойную активацию. Альтернативный путь через ацилхлорид **31** был исключен теми же авторами (схема 8) [14].





R = OH (20, 22), H (21, 23).



Рис. 2. Структуры возможных продуктов взаимодействия ионов металлов с тиоэфиром

Хотя цианурхлорид **30** – дешевый коммерчески доступный реагент, эта методика не нашла широкого синтетического применения. Она использована, например, при лактонизации *транс*-16-гидрокси-9-гексадеценовой кислоты (**32**) в синтезе изоамбреттолида **33** [13], используемого в качестве пищевого ароматизатора (схема 9).

Применение 1-метил-2-хлорпиридиний йодида (**34**) как эффективного агента для макролактонизации ω-гидроксикислот **2** было предложено Мукаяма [15]. Механизм реакции включает замещение атома хлора на карбоксилат-ион с образованием сильно активированного ацилпиридиния **35**, далее участвующего в заключительной циклизации (схема 10).

В этом способе синтеза обработка неразветвленных гидроксикислот $HO(CH_2)_nCOOH$ [*n* = 6 (36), 7 (37), 10 (38), 11 (39) и 14 (40)] солью Мукаяма **34** и триэтиламином давала макроциклические лактоны **41–45** с разумными, но неудовлетворительными выходами. В качестве побочных продуктов получались дилактоны **46–50**, причем их доля уменьшалась с увеличением длины цепочки исходной кислоты (схема 11, табл. 1) [15].

В тоже время лактонизация разветвленной бициклической кислоты **51** до трициклического промежуточного соединения **52** в синтезе природного макролидного антибиотика (+)-тубелактомицина **53** протекает уже с выходом 96% (схема 12) [16].

Принимая во внимание приведенные выше факты, авторы [17] получили более стабильную пиридиниевую соль, 2-хлор-6-метил-1,3-дифенилпиридинийтетрафторборат (54), и применили ее в реакции лактонизации (рис. 3).

В присутствии хлорида бензилтриэтиламмония и стерически затрудненного основания, такого как





2,4,6-трифенилпиридин, этот реагент дал лучшие результаты в макролактонизации незамещенныхсеко-кислот до монолактонов при более низком содержании соответствующих диолидов. Так, 12- 44 и 14- 45 -членные лактоны были получены циклизацией гидроксикислот 39 и 40 с выходами 85 и 99% соответственно, в то время как реагент Мукаяма 34 дал эти же макролактоны с выходами 69 и 84% соответственно (схема 13) [17].

Реакции α,ω-хлорангидридов дикислот с α,ω-диолами для получения соответствующих дилактонов могут быть проведены несколькими способами. Например, взаимодействие дихлорангидрида малоновой кислоты с оптически активными диолами 55 и 56 в CH_2Cl_2 в присутствии пиридина преимущественно протекает как [1+1]-конденсация с образованием дилактонов 57 и 58 с выходами до 30%, выходы соответствующих тетралактонов 59 и 60 не превышали 6% (схема 14) [18].

При взаимодействии диолов **61** и **62** с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты добавка поташа несколько повышает выходы краун-эфиров **63** и **64**, очевидно, за счет действия иона калия как темплатного агента (схема 15) [19].



Схема 9





36-40

Чуть выше (48 и 52%) выходы макроциклов **66** и **67**, используемых для комплексообразования с ионами Cu (II), Co (II), Pb (II), Ag (I), Hg (II) и Ni (II), наблюдаются при проведении реакции [1+1]-конденсации диола **68** с дихлорангидридами 2,6-пиридиндикарбоновой и 3-оксаглутаровой кислот в ацетонитриле в присутствии триэтиламина с добавкой DMAP (схема 16) [20, 21].

Макролактонизация с использованием реагента Ямагучи – 2,4,6-трихлорбензоил хлорида (69) – остается наиболее популярным методом [22]. В классической процедуре смешанный ангидрид 70 предварительно формируют в ТГФ в присутствии триэтиламина. После фильтрования соли $Et_3N \cdot HCl$ и упаривания смешанный ангидрид 70 разбавляют толуолом и медленно добавляют в сильно разбавленный раствор DMAP (2–5 экв) при высокой температуре (80°С или кипячении) (схема 17).



Этим методом успешно проведена макролактонизация секо-кислоты 71 в синтезе выделенного из морских динофлагеллятов *Amphidinium* амфидинолида X 72 с потенциальной цититоксической активностью против раковых клеток различных линий (схема 18) [23].

46-50

Увеличение количества DMAP (до 30 экв) приводит к росту доли дилактона в смеси, что удачно использовано при циклизации дигидроксикислоты 73 в синтезе вербалактона 74, выделенного из корней коровяка волнистого *Verbascum undulatum* и проявляющего антибактериальную активность (схема 19) [24].

Существует много модификаций первоначальной процедуры Ямагучи, две основные из которых были разработаны Йонемицу [25].

№ соединения	п	№ соединения	Размер цикла	Выход, %	№ соединения	Размер цикла	Выход, %
36	6	41	8	0	46	16	93
37	7	42	9	13	47	18	34
38	10	43	12	61	48	24	24
39	11	44	13	69	49	26	14
40	14	45	16	84	50	32	3

Таблица 1. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот



В первой из этих двух модификаций, известной как «модифицированная Ямагучи», Йонемицу определил положительный эффект прямого добавления большого количества DMAP к предварительно приготовленному смешанному ангидриду при комнатной температуре без необходимости сильного разбавления. Это показано на примере синтеза стагонолида Е **75** – вторичного метаболита фитопатогенного гриба *Stagonospora cirsii*, используемого для биологической борьбы с многолетним сорным растением бодяком полевым *Cirsium arvense* L. [26], когда мольное соотношение секо-кислота **76**–2,4,6-трихлорбензоилхлорид (**69**)–DMAP составляло 1:1.5:10 (схема 20).

Во второй, известной как «условия Йонемицу», смешанный ангидрид предварительно не формируется, и DMAP вводится в начале при комнатной температуре. Эти менее основные условия оказались весьма эффективными, например, в синтезе антибиотика рутамицина В **77** [27], когда при циклизации гидроксикислоты **78** методики Кека, Мукаяма и Кори давали несопряженный β/γ-лак-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

тон **79** в качестве основного продукта, а классическая процедура Ямагучи – смесь 1:1 β/γ - **79** и β/γ - **80** лактонов (схема 21).

Несмотря на широкую распространенность этих методов циклизации, до сих пор нет общего правила о наилучших условиях для реализации макролактонизации Ямагучи на конкретном субстрате. Однако общая тенденция, по-видимому, заключается в использовании условий Йонемицу на относительно крупных макроциклах и классических условий на лактонах среднего кольца (для предотвращения образования диолидов и олигомеров).



Рис. 3. Структура 2-хлор-6-метил-1,3-дифенилпиридинийтетрафторбората



Действительно, реагент Ямагучи также использовался при димеризации секокислот с образованием природных диолидов. Это проиллюстрированно на примере синтеза антибиотика (+)-карпаина **81** из гидроксикислоты **82** (схема 22) [28].

Самым главным недостатком процедуры Ямагучи является применение высокоосновного DMAP и высокой температуры. Эти факторы иногда приводят к нежелательным побочным реакциям, таким как *Z*/*E*-изомеризация сопряженных

двойных связей, а также чувствительных асимметрических центров. Эти проблемы могут быть решены макролактонизацией ацетиленовых аналогов секо-кислот с последующим гидрированием или использованием более мягких реагентов, которые обладают ненуклеофильными противоионами, например, 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторбората (рис. 4).

Использование 2-метил-6-нитробензойного ангидрида (83) было впервые описано Шиина и



Схема 14

n = 1 (**55**, **57**, **59**), 2 (**56**, **58**, **60**).





успешно применено к большому числу синтезов. Реакции макролактонизации секо-кислот проводят в CH₂Cl₂ при комнатной температуре с применением избытка DMAP для ограничения образования дилактонов.

Данный подход успешно применен при циклизации секо-кислоты 84 в синтезе выделенного из морских динофлагеллятов *Amphidinium* амфидинолида К 85 с потенциальной цититоксической

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

активностью против раковых клеток различных линий (схема 23) [29].

Проведение лактонизации в присутствии окиси диметиламинопиридина (DMAPO) дает возможность повысить выход монолактона. Это использовано при циклизации гидроксикислоты 86 для эффективного построения ядра 29-членного 2-гидрокси-24-оксооктакосанолида 87 – защитной слюнной секреции африканского тер-

















 \oplus



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

O









Описано также использование других смешанных ангидридов, но только с ограниченным синтетическим применением.

Так, промежуточный ангидрид 88, полученный из пивалоилхлорида и секо-кислоты 89, использо-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

BF₄ Рис. 4. Структура 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторбората

Br

Æ

Et Θ Схема 24



ван в синтезе 3-изоверрукарина А **90**, как аналога веррукарина **91** – сесквитерпеноидного вторичного метаболита плесневых грибков различных видов *Fungi imperfecti*, обладающего высокой токсичностью (схема 25) [31].

Циклизация рицинолевой кислоты 92 протекает через образование смешанного ангидрида 93 с Вос₂О [32], что приводит к смеси моно- 94 и ди- 95 -олидов. Замена триэтиламина и DMAP на более основные диизопропилэтиламин и 4-пироллидинопиридин, соответственно, ведет к уменьшению доли диолида 95 в смеси (схема 26).

В 1993 году Шиина и Мукаяма описали макролактонизацию силил ω -силилкарбоксилатов 96 при комнатной температуре в присутствии *пара*-трифторметилбензойного ангидрида (97) и Ti (IV) катализатора, полученного смешиванием TiCl₄ и AgClO₄ [33]. Применение силильных производных секо-кислоты 96 необходимо для предотвращения дезактивации катализаторов титана (схема 27).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

В работе [33] продемонстрировано, что для гидроксикислот **98–103** с длиной углеродной цепи 7–9 основными продуктами являются диолиды **110–112**, с увеличением длины их цепочки доля диолидов **113–115** уменьшается (схема 28, табл. 2).

Возможно также проведение прямой макролактонизации секо-кислот в присутствии TMSCl и TiCl₂(OClO₄)₂ в дихлорметане при комнатной температуре или кипячении с хорошими выходами. Эта методика применена для синтеза лактона **94** из (R)-рицинолевой кислоты **92** (схема 29) [34].

Так как выходы среднецепочных макроциклов в реакциях лактонизации обычно невысоки, была применена новая стратегия [35], основанная на Rh-катализированном образовании циклического интермедиата **116** и дающая моно-лактоны **3** с высокими выходами (схема 30).

Используя этот метод при циклизации секо-кислот **117–121**, удалось повысить выход моно-лактонов **104–108** до 90% (схема 31, табл. 3) [35].





Применение кислот Льюиса в качестве катализаторов в макролактонизации смешанных ангидридов было исследовано Ямамото [36]. Используя каталитические количества (10–20%) Sc(OTf)₃, ω-гидроксикарбоновые кислоты 2 лактонизируют
в присутствии *пара*-нитробензойного ангидрида
(122), получая соответствующие лактоны 3 с высокими выходами (схема 32).



Результаты особенно впечатляющи для среднекольцевых лактонов **104–106**, **124**, при получении которых основными продуктами обычно являются диолиды **110–112**, **125** (схема 33, табл. 4).

Хотя эта перспективная методология пока не получила широкого применения в тотальном синтезе, неприродные ароматичные лактоны были синтезированы при использовании этой активации [37]. Высокие выходы реакций лактонизации наблюдаются как для неразветвленной **128**, так и α-метилзамещенных гидроксикислот **126**, **129–131**, а также для содержащей двойную связь *Z*-конфигурации **127** (схема 34, табл. 5).

В синтезе антибиотика цефалоспоролида D 138 Шиина [38] описал использование Hf(OTf)₄ для циклизации гидроксикислоты 139 при получе-

№ гидроксикислоты	п	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
98	5	104	8	0	110	16	50
99	6	105	9	0	111	18	40
100	7	106	10	33	112	20	47
101	8	107	11	70	113	22	23
102	10	108	13	75	114	26	7
103	13	109	16	89	115	32	4

Таблица 2. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот





нии с выходом 67% восьмичленного лактона 140. Выход в присутствии $Sc(OTf)_3$ составил 44%, а процедура с катализаторами TMSCl и Ti (IV) оказалась неудачной (схема 35, табл. 6).

Реагенты на основе фосфора, широко используемые в синтезе пептидов, циклодепсипептидов и пептидомиметиков, также нашли применение в реакциях макролактонизации. Масамунэ [39] первым выявил потенциал углерод-фосфор-смешанных ангидридов в синтезе макролактонов и описал макроциклизациюсеко-кислоты 141 в 14-тичленный лактон 142 в полном синтезе антибиотика нарбонолида 143 через образование смешанного ангидрида с использованием дифенилхлорфосфата 144 в качестве активирующего агента (схема 36).

Так как смешанные углерод-фосфорные ангидриды **144**, как правило, лабильны при нагревании и склонны к образованию симметричных ангидридов **145** [39], Масамунэ впервые показал, что

№ гидроксикислоты	п	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
117	5	104	8	85	110	16	4
118	6	105	9	87	111	18	8
119	7	106	10	88	112	20	8
120	8	107	11	83	113	22	10
121	10	108	13	87	114	26	10

Таблица 3. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот



117-119, 123

проводить макролактонизацию необходимо при температурах ниже 80°С (схема 37).

Реагент Паломо ВОР-СІ 146 успешно использовался при циклизации гидроксикислоты 147 в синтезе хлоротриколида 148, являющегося агликоном антибиотика хлоротрицина 149, когда методики Ямагучи–Йонемицу и Боден–Кека давали очень низкие выходы (схема 38) [40].

Пептид-связывающие реагенты РуВгоР **150** и РуВОР **151** также успешно применяются в синтезе макролактонов. Так, в синтезе антибиотика 104–106, 124 110–112, 125

динемицина А 152 промежуточный ен-дииновый трициклический макролактон 153 был получен из секо-кислоты 154 с выходом 51% с помощью PyBroP-опосредованной макролактонизации с последующей внутримолекулярной реакцией Дильса–Альдера при комнатной температуре (схема 39) [41].

РуВОР 151 был использован при циклизации гидроксикислоты 155 в синтезе (–)-спиносина А 156, входящего в семейство инсектицидов с мощной активностью на широком спектре насекомых (схема 40) [42].

№ гидроксикислоты	п	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
117	5	104	8	71	110	16	<
118	6	105	9	52	111	18	3
119	7	106	10	87	112	20	1
123	13	124	16	99	125	32	1

Таблица 4. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот





126-131

Несмотря на то, что в этих исследованиях не приведены детали механизма реакции макролактонизации, очевидно, что она протекает через первоначальное образование ацил-оксифосфониевых интермедиатов [43].

Дициклогексилкарбодиимид (DCC, 157) в присутствии пиридина давно известный эффективный этерифицирующий агент (рис. 5) [44]. В реакциях макроциклизации он используется обычно совместно с DMAP. Данная методика применяется



Таблица 5. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот



Таблица 6. Зависимость выходов макроциклов от используемого катализатора

Катализатор	Выход 140, %
Hf(OTf) ₄	67
Sc(OTf) ₃	44
TMSCl и Ti (IV)	0

довольно редко, главным образом из-за образования нереакционноспособного побочного продукта *N*-ацилмочевины **158** (схема 41).

Действительно, основным продуктом макролактонизации 15-гидроксипентадекановой кислоты 123 является побочный продукт *N*-ацилмочевина 160, а гексадеканолид 124 выделяется с выходом лишь 4% (схема 42) [44].

В синтетических исследованиях по синтезу антибиотика кольлетодиола **161** Кек и Боден показали решающую роль стадии переноса протонов с использованием DMAP·HCl для предотвращения

3

Схема 36



144

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

2





образования нежелательного побочного продукта при циклизации секо-кислоты **162** и получения дилактона **163** с выходом 82% [45] и гексадеканолида **124** – 95% (схема 43) [44].

Потенциал этой так называемой методики Боден–Кека был быстро выявлен и использовался в ряде синтезов биологически активных соединений [46].

Кроме того, несколько других источников протонов были использованы в макролактонизации типа Боден–Кека.

Так, система DMAP-трифторуксусная кислота была применена при циклизации секо-кислоты 164 в синтезе анса-гликозида 165 – циклофана, в котором *пара*-положения бензольного кольца связаны мостиками по меньшей мере из 10 атомов (схема 44) [47].

Другая система DMAP–TsOH использовалась для циклизации гидроксикислоты **166** при получении двух эпимерных депсипептидов турнагаинолидов А **167** и В **168**, выделенных из бактерий *Bacillus* (схема 45) [48].

Основным недостатком, реагента DCC, который обычно используется в избытке и «гасится» метанолом в уксусной кислоте, является сложное удаление флеш-хроматографией побочного продукта – мочевины **159**. Поэтому появилось несколько модификаций этерифицирующих реагентов, являющихся в основном водорастворимыми мочевинами.















Рис. 5. Структура дициклогексилкарбодиимида

Так, Косиенски применял *N*-циклогексил-*N*-(*b*-[*N*-метилморфолино]-этил)-карбодиимид *пара*-толуолсульфонат (**169**) в присутствии DMAP–TFA при циклизации секо-кислоты **170** в общем синтезе морского циклодепсипептида джаспамида **171** (схема 46) [49].

1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (172), в виде его гидрохлорида используется более широко, например, при циклизации гидроксикислоты 173 в синтезе антибиотика бафиломицина 174 (схема 47) [50].

123

Высокоосновный DMAP иногда бывает вреден для процесса макролактонизации. Например, в синтезе антибиотика памамицина-607 **175**, выделенного из бактерий *Streptomyces alboniger* и *S. aurantiacus*, методики Кори–Николау–Герлаха, Мукаяма и Ямагучи–Йонемицу при циклизации секо-кислоты **176** не давали лактон **177**, тогда как «обычный» вариант Ямагучи приводил к полной эпимеризации С² центра. Система DCC–пиридин– PPTS была единственной, которая приводила к макродиолиду **177** с хорошим выходом (схема 48) [51].

В макролактонизации также применялись дегидратирующие реагенты: *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилхлорформомидиний хлорид (**178**) и 1,3-диметил-2-хлоримидазолий хлорид (**179**) (рис. 6) [52].

Эти реагенты обычно синтезируют *in situ* нагреванием растворов соответствующих мочевин **180** или **181** с оксалилхлоридом. После упарива-



160

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

124







Схема 44



0 AcO ĂcO `OAc

165

164

Схема 45









Схема 47







ния растворителя и избытка оксалилхлорида остаток растворяют в ацетонитриле и медленно добавляют раствор коллидина и секо-кислот **2** в смеси эфир–ацетонитрил при комнатной температуре с получением соответствующих лактонов **3** с хорошими выходами (схема 49).

Так, при использовании *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилхлорформомидиний хлорида (**178**) для макро-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021



циклизации 12-гидроксидодекановой (121) и 15-гидроксипентадекановой (123) кислот выходы лактонов 108 и 124 составили 90 и 54% соответственно [53].

1,3-Диметил-2-хлоримидазолий хлорид (179) нашел применение в селективной димеризации секо-кислоты 182 в синтезе гликолипида цикловирацина B_1 183, обладающего высокой антивирусной активностью. В работе [54] показано, что добавление катиона калия имеет решающее значение для селективности: в этом случае макродилактонизация, как полагают, протекает за счет формирования вокруг него полости определенного размера (схема 50).

В 1980-х гг. был разработан протекающий с двойной активацией метод макролактонизации (и этерификации) с применением для дегидратации Bu₂SnO (схема 51) [55].

Этот метод, проводимый в кипящем мезитилене (165°С) с использованием аппарата Дина-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

Старка, нашел применение в синтезе макролактона **184** из 12-гидрокси-9*E*-октадеценовой кислоты (**185**) (схема 52) [55].

Применение дистанноксанов **186** (X = Cl) и **187** (X = NCS) (20%) описано в работе [56]. Интересно, что в отличие от реакций, катализируемых Bu_2SnO , процесс практически необратим, так что аппарат Дина–Старка не требуется, и реакция циклизации секо-кислот **123** и **188** в макролактоны **124** и **189** может быть проведена в условиях умеренного разбавления (схема 53).



Рис. 6. Структуры *N*,*N*,*N*⁻,*N*⁻тетраметилхлорформомидиний хлорида (178) и 1,3-диметил-2-хлоримидазолий хлорида (179)





R, R' = H (180, 178); R, R' = CH₂CH₂ (181, 179).

Термолиз диоксоленона **190** является известным процессом получения производных β -ацетилкетена **191** в относительно мягких условиях (при кипячении в толуоле). Промежуточный кетеновый продукт **191** может быть внутримолекулярно схвачен кислородным нуклеофилом с получением соответствующего макролактона **192** (схема 54) [57].

Эта методология нашла синтетическое применение в демонстрирующей впечатляющую региоселективность циклизации секо-кислоты **193**, содержащей несколько гидроксильных групп, в восьмичленный лактон **194** – полупродукт в синтезе пиран-полуацеталь содержащего цитотоксического макролида каллипелтозида А **195**, выделенного из морской губки *Callipelta* sp. (схема 55) [58].











190

Циклизацию ациклического предшественника 196 возможно провести в присутствии гидрида натрия в ТГФ даже при комнатной температуре, получая лактон 197 - полупродукт в синтезе салицилигаламида А 198 – цитотоксического макролида, выделенного из морской губки Haliclona sp. (схема 56) [59].

Интермедиат алкилкетена также может быть получен из β-кетоэфира 199 вместо диоксоленонов, что продемонстрировано циклизацией его в макролактон 200 в синтезе агликона каллипелтозида 201 (схема 57) [60].

Удивительная региоселективность образования восьми- 202, а не 15-членного лактона наблюдается при макролактонизации по Бекману соединения 203 (схема 58) [61].

Кислотно-катализируемая термодинамически управляемая транс-лактонизация гидроксилакто-



Схема 55

Схема 56















нов **204** была изучена Кори и Николау [62]. Она проходила с высокими выходами для n = 1-3, с увеличением п скорость взаимопревращений уменьшалась, так как все бо́льшие размеры кольца формируются в переходном состоянии. Так, 9-тичленный лактон **204** превращается в 12-тичленный с выходом 97% (схема 59).

Аналогичный процесс при катализе камфорсульфокислотой, протекающий с 11-тичленнымтиолактоном **206**, дает 12-тичленный **207** с хорошим выходом, что использовано в синтезе метинолида **208** – агликона антибиотика метимицина (схема 60) [63]. Описаны также основная и кислотная *транс*лактонизации с сокращением цикла природных соединений. Эти подходы нашли применение для получения 12-тичленного макролида – антибиотика эритромицина А **209** [64] – из 14-тичленного предшественника **210** при дополнительном воздействии микроволнового облучения (схема 61, табл. 7).

Методология двухэтапного процесса Гауса и Кита–Троста основана на синтезе винилового эфира с последующей макролактонизацией, катализируемый кислотой.

В методике Гауса виниловый эфир 211, полученный взаимодействием карбоновой кислоты 2 с







Таблица 7. Зависимость выхода макроцикла (209) от условий проведения реакции

Метод	Реагенты	Мощность микроволнового излучения, В	Температура, °С	Выход, %
	К ₂ CO ₃ , Bu ₄ NBr, ДМФА	200	130	58
А	Bu ₄ NBr, ДМФА	200	130	72
	Al ₂ O ₃ (pH 6.5–7.5)	400	180	63
В	SiO ₂	400	180	76

4-(диметиламино)бут-3-ин-2-оном **212**, обрабатывают камфорсульфокислотой (1–5%), получая соответствующий лактон **3** (схема 62) [65].

Эта методика использовалась для циклизации гидроксикислоты **213** до макролактона **214** в синтезе брефельдина А **215** – антибиотика, производимого грибками *Eupenicillium brefeldianum* (схема 63) [65].

В макролактонизации Кита-Троста виниловые эфиры **216** образуются через рутений-катализируемые реакции [66] карбоновых кислот **2** с коммерчески доступным этоксиацетиленом **217**. Выделенный хроматографически виниловый эфир **216** далее лактонизуется в кислой среде (CSA или TsOH, 10 мол %) (схема 64) [67].

Эта методика применялась в макролактонизации секо-кислоты 218 до макролактона 219 в раз-

Схема 62









Схема 65



218

219





мер-селективном синтезе природного соединения апикуларена А **220** [68] с цитотоксическими свойствами (схема 65).

Недавно сообщалось [69] о еще одном синтезе макролактонов через промежуточные виниловые эфиры. На примере рицинолевой кислоты 92 показано, что ее трансформация в эфир 221 с последующей кислотной обработкой, приводит преимущественно к образованию моно-лактона 94. Показано, что в данной реакции эффективны кислоты Льюиса и Бренстеда, но наилучшие результаты достигнуты при использовании TsOH (схема 66, табл. 8). Нарасака описал использование (метилтио)метиловых эфиров в макролактонизации. В синтезе пирролизидинового алкалоида интегеррмина **222**, выделенного из *Crotalaria incana*, исходный эфир **223** «активируется» окислением, а затем спиртовая функция депротонируется с получением соответствующего макролактона **223** (схема 67) [70].

Берк разработал методику использования трихлорэтиловых эфиров в присутствии основания в синтезе дигидропиранильных макролактонов. Применение солей калия, в частности K₂CO₃, необходимо для активации процесса макролактонизации секо-предшественника **225** до макролактона

Таблица 8. Зависимость выходов лактонов от используемого катали:	затора
--	--------

Катализатор Н+	Выход моно-лактона 94, %	Выход ди-лактона 95, %
Sc(OTf) ₃	23	5
Yb(OTf) ₃	19	7
Cu(OTf) ₂	35	6
CuOTf	32	7
$Zn(OTf)_2$	43	10
Bi(OTf) ₃	42	8
CSA	63	13
Fe(OTf) ₃	34	18
PTSA·H ₂ O	91	0









226 как представителя класса ионофоров. В присутствии карбонатов натрия или лития циклизация не происходит (схема 68) [71].

Цианометиловый эфир **227** был зациклизован Панеком в промежуточный лактон **228** в синтезе апикуларена А **220** (схема 69) [72].

В макроциклизации также широко используется реагент Паломо, представляющий собой оксим бисдипиридилзамещенного кетона **229**. Несмотря на то, что полученный из него и гидроксикислоты **2** оксимоэфир **230** пространственно сближает гидрокси- и карбокси-функции, он является стабильным и без дополнительной активации не лактонизуется. Лишь обработка промежуточного медьсодержащего комплекса **231** фторидом пиридиния приводит к макроциклу **3** (схема 70).





Этот подход был применен при циклизации секо-кислоты 232 в синтезе депсипептида гаполазина 233, обладающего противоопухолевым действием (схема 71) [73].

Ранее описанный олово-содержащий реагент 187 являлся эффективным для переэтерификации метилового эфира гидроксикислоты 234 в её селективной циклодимеризации в соответствующий дилактон 235 (схема 72) [74].

Пептид-связывающий реагент BID-Npy **236** также использовался в макролактонизации различных ω-гидроксикислот **2** с хорошими выходами через образование активированного эфира **237** (схема 73) [75].

Стратегия, основанная на расщеплении лактамов спиртами до соответствующих β-аминоэфиров, была использована внутримолекулярно в общем синтезе 25-членного мощного иммуносупрессивного (–)-патеамина A из морских губок *Mycale* sp. [76]. Исходные условия для алкоголиза (NaHMDS в ТГФ) лактама **238** были слишком основными и поэтому заменялись на более мягкие условия Паломо (CH₂Cl₂ с Et₄NCN) в качестве растворимого источника цианида, с получением соответствующего макролактона **239** с выходами 59–68% через промежуточный ацилцианид (схема 74).

Используя липазу *Pseudomonas* при 40°С в неполярных растворителях, была выполнена переэтерификация $HO(CH_2)_nCO_2Me$ для n = 12, 13, 14и 15 с выходами 38, 64, 78 и 80% соответственно [77].



Схема 71





2

237

3

В статье [78] описан оригинальный способ получения макролактона **240** с хорошим выходом с помощью фотолактонизации ацетата *о*-хинона **241** через промежуточный диен-кетен **242** в синтезе метаболита лишайника (+)-аспицилина **243** (схема 75).

Позднее было установлено, что при декарбоксилировании карбоновых кислот в фотолитических условиях образуются концевые радикалы, которые могут реагировать с электронодефицитными алкенами [79]. Внутримолекулярный вариант этой реакции позволил расширить макроцикл на два углеродных атома. Для этого исходный лактон **244** сначала преобразуется в моноакриловый эфир дикарбоновой кислоты **245**. Присутствие этих двух функций необходимо для заключительной макролактонизации в лактон **246**, который, в свою очередь, способен к тем же превращениям (схема 76).







2. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ С АКТИВАЦИЕЙ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

В 1976 году Мицунобу описал методику получения макролактонов 247, основанную на активации спиртовой части секо-кислот 248 с использованием диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и трифенилфосфина [80]. В механизме реакции ключевым промежуточным звеном является получаемая *in situ* алкоксифосфониевая соль **249**, при этом макролактонизация протекает через внутримолекулярную S_N2 реакцию с инверсией конфигурации спирта (схема 77).



Схема 77



Изначально, как правило, диолиды были основными продуктами для среднецепочечных лактонов [81], и реакция Мицунобу издавна рассматривалась как селективный метод их получения. Модификация была введена Стегличем в 1991 году при синтезе аналогов комбрестатина D-2 (250), относящихся к классу природных фенолов и присутствующих в коре южноафриканской кустарниковой ивы *Combretum caffrum* [82]. При использовании классической методики Мицунобу для циклизации секо-кислоты **251** в качестве главного продукта был получен диолид **252** (40%), а желаемый макролактон **253** с выходом лишь 2%. В то же время при медленном добавлении секо-кислоты **251** к смеси DEAD–PPh₃ монолактон **253** стал основным (59%), а диолид **252** образовался в следовых количествах (< 1%) (схема 78).

Схема 78







Реакция Мицунобу в классических условиях (PPh₃–DEAD в бензоле, толуоле, или THF при комнатной температуре) имеет некоторые недостатки, например, такой как образование дигидразида **254**. Эванс столкнулся с этой проблемой в общем синтезе антибиотика лономицина A и решил ее, применяя для циклизации гидроксикислоты **255** в макролактон **256** более затрудненный диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) в неполярном растворителе (толуоле) (схема 79) [83].

Еще одним недостатком реакции Мицунобу является трудоемкое удаление DEAD-H₂ или DIAD-H₂ и побочного продукта Ph₃PO при

флэш-хроматографии. В синтезе девятичленного тиолактонового ядра соединения **257** – полупродукта в синтезе антибиотика гризевиридина – при циклизации секо-кислоты **258** использовались PPh₂Py и ди-*трет*-бутилдиазодикарбоксилат (DTBAD), так как побочно образующийся Ph₂(Py) PO водорастворим и может быть удален кислотной обработкой, а DTBAD-H₂ спонтанно разлагается на изопрен и CO₂ (схема 80) [84].

Было также описано применение полимерных реагентов, которые обеспечивают псевдовысокое растворение и легкое удаление побочных продуктов при фильтрации. Сообщалось, что нанесенный



 $DTABD = t-BuO_2C-N=N-CO_2t-Bu$

ЯКОВЛЕВА и др.

Схема 81



на полимер трифенилфосфин давал наибольший выход макролактона **259** при циклизации гидроксикислоты **260** в формальном синтезе цитотоксических макролидов салицилигаламидов А и В **198**, выделенных из морской губки *Haliclona* sp. (схема 81) [85].

Аналогичная циклизация секо-кислоты 261, нанесенной на полимер, в макролид 262 была использована в синтезе лактона резорциловой кислоты 263 (схема 82) [86].

Применение аллиловых эфиров в макролактонизации Мицунобу является затрудненным, поскольку преимущественно протекает элиминирование активированного алилльного спирта. Первоначально предполагалось, что это связано с сильно напряженной структурой секо-кислот, но позднее [87] была предложена в качестве альтернативного объяснения возможность побочных S_N1 реакций. Для устранения этих проблем в синтезе циклодепсипептида R-901375 **264** [88], решающее значение сыграло добавление TsOH, поднявшее выход целевого макролида **265** из гидроксикислоты **266** до 62%, в то время как методология Боден– Кека давала лишь 5%-ный выход (схема 83).

Использование реагента этерификации Эшенмоузера **267** для макроциклизации ω-гидроксикислот позволяет получать лактоны с умеренным выходами (40–50%). Только этот синтетический подход к полному синтезу алкалоида декалина **268** из секо-кислоты **269** приводил к циклизации с низким (10%) выходом, тогда как реакции Келлога и Мицунобу не давали результата (схема 84) [89].

Макролактонизация ω -бромкарбоксильных кислот Br-(CH₂)_n-CO₂H в присутствии карбоната калия была впервые описана в 1947 году [90] и давала с хорошими выходами (56–96%) 9–17-членные лактоны. Эта методология затем была подробно изучена [91] и установлено, что наибольшие





выходы достигаются при использовании карбоната цезия в ДМФА или карбоната калия в ДМСО.

Четвертичные аммониевые соли **270а–с** из 2-пирролидона также эффективны в получении макролактонов, причем направление циклизации бромкислоты **271** (до моно- **43** или ди- **48** лактона) напрямую зависит от заместителя в аммонийной соли (схема 85, табл. 9) [92]. Активация спирта переводом в мезилат 272 и последующая макролактонизация в присутствии карбоната цезия была продемонстрирована в синтезе зеараленона 273, являющегося мощным эстрогенным метаболитом, вырабатываемым некоторыми видами анаморфных аскомицетовых грибов *Fusarium*, с полной инверсией ассиметрического центра по S_N2-механизму (схема 86) [93].

Схема 84







Таблица 9. Зависимость выходов лактонов от заместителя в аммонийной соли 270

R	Выход 43 , %	Выход 48 , %
Et	25	64
$Me(CH_2)_3$	93	7
$Me(CH_2)_7$	0	66

Яркий пример макролактонизации с раскрытием эпоксидного кольца было описан в полном синтезе природного макролида с противоопухолевой активностью (–)-дактилолида **274** [94]. Межмолекулярная методика Шарплесса, заключающаяся в $Ti(Oi-Pr)_4$ -опосредованном региоселективном открытии кольца эпоксида **275**, давала соответствующий макролактон **276** с выходом 40% (схема 87).

3. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ

Окислительная лактонизация α,ω-диолов представляется привлекательной и прямой стратегией получения макролактонов, однако объем ограничен небольшими (< 8) лактонами или нефункционализованными крупными лактонами.

Недавно [95] была разработана каталитическая макролактонизация путем окислительной циклизации терминальных ω-ацетиленовых спиртов при синергетическом катализе переходными металлами и кислотами Льюиса. В присутствии родиевого катализатора и *N*-оксида пиридина окислительная циклизация ацетиленового спирта 277 давала желаемый лактон 278 с выходом лишь 39%. Реакция протекала через образование промежуточного винилиденового комплекса 279 и оксигенирование его в кетен 280. Добавка каталитического количества трифлата иттербия для усиления электрофильности кетена позволяет повысить выход до 70%. В дополнение к эксплуатационной простоте, эта макролактонизация протекает при относительно высокой концентрации, исключая необходимость в высоком разбавлении или медленном прибавлении (схема 88).

В последнее время основное внимание уделяется последним достижениям в разработке нетрадиционных методов каталитической макролактонизации (без предварительной активации карбоксильной или спиртовой функций). Особое внимание уделяется каталитической С–Н макролактонизации, энантиоселективной Rh-катализируемой окислительно-восстановительной макроциклизации алленовых кислот и каталитической карбонилированной макролактонизации.





Значительный прогресс был достигнут в области прямой функционализации аллильных С–Н связей прекурсоров без спиртовой части. Вместо использования секо-кислот в этой стратегии в качестве предшественников макролактона **281** выступали линейные ω -алкеновые кислоты **282**. Под действием комплекса Pd(OAc)₂/PhS(O)–S(O)Ph проходила активация аллильного C–H фрагмента с образованием карбоксилата π-аллилпалладия **283**, последующая обработка которого бензохиноном (BQ) позволяла региоселективно формировать аллильные макроэфиры **281**. Эта методика позволя-





ет получить 14–19-членные лактоны с хорошими (52–60%) выходами без необходимости высокого разбавления (схема 89) [96, 97].

Данная стратегия была использована для синтеза 6-дезоксиэритронолида В **284** – агликона эритромициновых антибиотиков – на стадии внутримолекулярного окисления непредельной кислоты **285**, приводящей к макролактону **286** с выходом 56% с высокой регио- и стереоселективностью (схема 90) [98, 99].

В работах [98, 99] сообщалось о еще одной окислительной С–Н макролактонизации с исполь-

зованием линейных ω -алкиновых кислот **287** в качестве предшественников. В реакции было использовано Rh-катализируемое окислительно-восстановительное окисление пропаргильной C–H связи с целью изомеризации концевой алкиновой части субстрата **287** в аллен **288**, гидрометаллизация которого давала карбоксилат π -аллилродия **289**, который превращается в желаемый макролактон **281** через образование связи C–O внутри сферы. В целом терминальный алкин действует как внутренний окислитель и восстанавливается в терминальный олефин, а для протекания реакции не требуется внешний окислитель (схема 91).







Применение этого метода может быть проиллюстрировано [98, 99] циклизацией ацетиленовой кислоты **290** в макролактон **291** в синтезе эпотилона D **292** – соединения с мощной противораковой активностью. Диастереоселективность процесса образования нового асимметрического центра контролировалась субстратом и составила 4:1 (схема 92).

Для повышения диостереоселективности реакции макролактонизации в качестве субстрата была использована ω -алленовая кислота **293** с добавлением в реакционную смесь хирального лиганда **294**. (*R*)- или (*S*)-Конфигурацию вновь образующегося центра можно регулировать, используя различные диастереомеры хирального лиганда, что показано при циклизации кислоты **293** в лактон **295** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (схема 93, табл. 10).

Основным побочным продуктом реакции оказался димерный макролидный продукт, что использовано в элегантном полном синтезе [98, 99] морского природного продукта клавозолида А **296**. В этом случае ω -алленил-замещенная карбоновая кислота **297**, несущая желаемый углеводный фрагмент, подверглась димеризации в соединение **298** с выходом 72% и диастереоселективностью 92:8, демонстрируя эффективность хиральной добавки (схема 94).

Еще одна привлекательная стратегия для формирования макролидов предполагает использова-



Схема 92





Таблица 10. Зависимость выходов макролида 295 и диастереоселективности реакции от конфигурации хирального лиганда 294



ние прекурсоров, не содержащих карбоксилатные группы. В синтезе макролида 9-деметилнеопельтолида **299** с мощным противоопухолевым действием [98, 99] окисление непредельного диола **300**, активированного Pd (II), в присутствии окиси углерода протекало с образованием алкилпалладия **301**, перегруппировывающегося в его аналог **302**. Образующаяся реакционноспособная частица связывалась со спиртовой группой с образованием макроцикла **303** в виде единственного *цис*-изомера с выходом 58% (схема 95).

Окислительное расщепление *цис*-конденсированных бициклических β-гидрокситетрагидрофуранов **304а-d** каталитическим количеством RuO₄ с использованием RuCl₃ в качестве его источника и NaIO₄ как стехиометрического соокислителя, является мягким и селективным методом получения 9-членных лактонов **305а-d**. Селективное ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021





ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

Схема 96



Таблица 11. Зависимость выходов макролактонов от строения исходных молекул

Опыт	R ₁	R ₂	Выход макролидов 305, %
a	Н	Me	55
b	Me	Me	81
c	Н	<i>t</i> -Bu	69
d	Me	<i>t</i> -Bu	82





окисление соединений **304а–d** дает возможность получить лактолы **306а–d**, которые далее без выделения подвергаются расщеплению по третичной С–С связи, ведущему к расширению кольца и получению макролактонов **305а–d** с хорошими выходами (схема 96, табл. 11) [100].

Проведено окислительное расщепление под действием реагента Кори тетрациклического производного **307**, в котором конденсированы циклогексановое, тетрагидропирановое и лактольное кольца, с получением 10-тичленного лактона **308** с хорошим выходом (схема 97) [101].

4. ВЫВОДЫ

Представлены данные по методам макролактонизации секо-кислот в синтезе природных и биологически активных соединений. Рассмотрены стратегии, основанные на активации карбоксильной или/и гидроксильной групп, а также на окислительной лактонизации, проанализированы преимущества и недостатки вышеописанных методов макролактонизации.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

OTBS

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации ААА-А-А17-117011910023-2, 2017 г.)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Kerschbaum M. Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series). 1927, 60, 902–909. doi 10.1002/cber.19270600411
- Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. М.: Химия, 1994. [Xeifits L.A., Dashunin V.M. Dushistye veshhestva i drugie produkty dlya parfyumerii (Fragrances and Other Products for Perfumery). М.: Khimiya, 1994.]
- 3. Войткевич С.А. 865 душистых веществ для парфюмерии и бытовой химии. М.: Пищевая промыш-

ленность, **1994**. [Vojtkevich S.A. *865 dushistykh veshchestv dlya parfyumerii i bytovoi khimii* (865 Fragrances for Perfumery and Household Chemicals). М.: Pishchevaya promyshlennost', **1994**.]

- 4. Шилл Г. *Катенаны, ротаксаны и узлы.* Ред. Р.Г. Костяновского. М.: Мир, **1973**. [Schill G. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*. New York and London: Academic Press, **1971**.]
- Corey E.J., Nicolaou K.C. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5614–5616. doi 10.1021/ja00824a073
- Sasaki T., Inoue M., Hirama M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5299–5303. doi 10.1016/S0040-4039(01)00959-5
- Hansen T.V., Stenstrom Y. *Tetrahedron Asymmetry*. 2001, 12, 1407–1409. doi 10.1016/S0957-4166(01)00250-6
- Corey E.J., Clark D.A. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 2875–2878. doi 10.1016/S0040-4039(01)86439-X
- Corey E.J., Iguchi S., Albright J.O., De B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 37–40. doi 10.1016/S0040-4039(00)81320-9
- 10. Corey E.J., Brunelle D.J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3409–3412. doi 10.1016/S0040-4039(00)93057-0
- Kochetkov N.K., Sviridov A.F., Ermolenko M.S., Yashunsky D.V., Borodkin V.S. *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 5109–5136. doi 10.1016/S0040-4020(01)81090-5
- Kusaka S.-I., Dohi S., Doi T., Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8857–8859. doi 10.1016/ j.tetlet.2003.09.186
- Venkataraman K., Wagle D.R. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1893–1896. doi 10.1016/S0040-4039(00)92809-0
- Venkataraman K., Wagle D.R. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 3037–3040. doi 10.1016/S0040-4039(00)71006-9
- Mukaiyama T., Usui M., Saigom K. Chem. Lett. 1976, 5, 49–50. doi 10.1246/cl.1976.49
- Motozaki T., Sawamura K., Suzuki A., Yoshida K., Ueki T., Ohara A., Munakata R., Takao K., Tadano K. Org. Lett. 2005, 7, 2265–2267. doi 10.1021/ol050763x
- Narasaka K., Maruyama K., Mukaiyama T. Chem. Lett. 1978, 7, 885–888. doi 10.1246/cl.1978.885
- Riala M., Chronakis N. J. Org. Chem. 2013, 78, 7701– 7713. doi 10.1021/jo4013173
- Kowalska E., Phopase J., Gathergood N. Aust. J. Chem. 2010, 63, 1348–1357. Doi 10.1071/CH10112
- Gao M.Z., Reibenspies J.H., Wang B., Xu Z.L., Zingaro R.A. J. Heterocycl. Chem. 2004, 41, 899–908. doi 10.1002/jhet.5570410609
- Chen Y., Gao M., Tan S., Reibenspies J.H., Zingaro R.A. *Heterocycles*. 2009, 78, 891–897. doi 10.3987/ COM-08-11583

- Inanaga J., Hirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993. doi 10.1246/bcsj.52.1989
- Fürstner A., Kattnig E, Lepage O. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9194–9204. doi 10.1021/ja061918e
- Salunke G.B., Shivakumar I., Gurjar M.K. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2048–2049. doi 10.1016/ j.tetlet.2009.02.062
- Hikota M., Tone H., Horita K., Yonemitsu O. J. Org. Chem. 1990, 55, 7–9. doi 10.1021/jo00288a004
- Dey S., Sudalai A. *Tetrahedron Asymmetry*. 2015, 26, 344–349. doi 10.1016/j.tetasy.2015.03.001
- Evans D.A., Ng H.P., Rieger D.L. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 11446–11459. doi 10.1021/ja00077a049
- Sato T., Aoyagi S., Kibayashi C. Org. Lett. 2003, 5, 3839–3842. doi 10.1021/ol030088w
- Wehlan H., Dauber M., Mujica F.M.T., Schuppan J., Mahrwald R., Ziemer B., Juarez G.M.E., Koert U. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4597–4601. doi 10.1021/ol802829n
- Shiina I., Kikuchi T., Sasaki A. Org. Lett. 2006, 8, 4955–4968. doi 10.1021/ol0620110
- Jeker N., and Tamm C. *Helv. Chim. Acta.* 1988, 71, 1895–1903. doi 10.1002/hlca.19880710808
- Nagarajan M., Kumar V.S., Rao B.V. *Tetrahedron*. 1999, 55, 12349–12360. doi 10.1016/S0040-4020(99)00718-8
- Mukaiyama T., Izumi J., Miyashita M., Shiina I. Chem. Lett. 1993, 22, 907–910. doi 10.1246/cl.1993.907
- 34. Shiina I. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 1587–1599. doi 10.1016/j.tet.2003.12.013
- Mukaiyama T., Izumi J., Shiina I. Chem. Lett. 1997, 26, 187–188. doi 10.1246/cl.1997.187
- Ishihara K., Kubota M., Kurihara H., Yamamoto H. J. Org. Chem. 1996, 61, 4560–4567. doi 10.1021/ jo952237x
- Métay E., Léonel E., Condon S., Nédélec J.-Y. *Tetrahedron.* 2006, 62, 8515–8524. doi 10.1016/ j.tet.2006.06.071
- Shiina I., Fukuda Y., Ishii T., Fujisawa H., Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 831–832. doi 10.1246/ cl.1998.831
- Kaiho T., Masamune S., Toyoda T. J. Org. Chem. 1982, 47, 1612–1614. Doi 10.1021/jo00347a061
- 40. Roush W.R., Sciotti R.J. J.Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 7411–7419. doi 10.1021/ja980611f
- Wood J.L., Porco J.A., Taunton J., Lee A.Y., Clardy J., Schreiber S.L. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 5898–5900. doi 10.1021/ja00040a085

- 42. Frank S.A., Roush W.R. J. Org. Chem. 2002, 67, 4316– 4324. doi 10.1021/jo025580s
- 43. Coste J., Frerot E., Jouin P. J. Org. Chem. **1994**, *59*, 2437–2446. doi 10.1021/jo00088a027
- Boden E.P., Keck G.E. J. Org. Chem. 1985, 50, 2394– 2395. doi 10.1021/jo00213a044
- 45. Keck G.E., Boden E.P., Wiley M.R. J. Org. Chem. 1989, 54, 896–906. doi 10.1021/jo00265a033
- Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р., Толстиков А.Г. *Макрогетероциклы*. 2011, *4*, 270– 310. [Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles*. 2011, *4*, 270–310.] doi 10.6060/mhc2011.4.06
- Schulz T., Eicher T. Synthesis. 2003, 8, 1253–1261. doi 10.1055/s-2003-39404
- Li D., Carr G., Zhang Y., Williams D.E., Amlani A., Bottriell H., Mui A.L.-F., Andersen R.J. *J. Nat. Prod.* 2011, 74, 1093–1099. doi 10.1021/np200033y
- Ashworth P., Broadbelt B., Jankowski P., Kocienski P., Pimm A., Bell R. *Synthesis*. **1995**, 199–206. doi 10.1055/s-1995-3870
- Hanessian S., Ma J., Wang W. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10200–10206. doi 10.1021/ja025105b
- Lee E., Jeong E.J., Kang E.J., Sung L.T., Hong S.K. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10131–10132. doi 10.1021/ja016272z
- Fujisawa T., Mori T., Fukumoto K., Sato T. Chem. Lett. 1982, 11, 1891–1894. doi 10.1246/cl.1982.1891
- Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Shutova M.A., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles*. 2017, 10, 345–379. doi 10.6060/ mhc161066i
- Fürstner A., Ruiz-Caro J., Prinz H., Waldmann H. J. Org. Chem. 2004, 69, 459–467. doi 10.1021/ jo035079f
- 55. Steliou K., Poupart M.-A. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 7130–7138. doi 10.1021/ja00362a018
- Otera J., Yano T., Himeno Y., Nozaki H. *Tetrahedron* Lett. **1986**, 27, 4501–4504. doi 10.1016/S0040-4039(00)84989-8
- 57. Reber K.P., Tilley S.D., Sorensen E. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022–3034. doi 10.1039/B912599J
- Hoye T.R., Danielson M.E., May A.E., Zhao H.J. J. Org. Chem. 2010, 75, 7052–7060. doi 10.1021/jo101598y
- Holloway G.A., Hьgel H.M., Rizzacasa M.A. J. Org. Chem. 2003, 68, 2200–2204. doi 10.1021/jo026798h
- Marshall J.A., Eidam P.M. Org. Lett. 2007, 10, 93–96. doi 10.1021/ol702024b

- Shen R., Lin C.T., Bowman E.J., Bowman B.J., Porco J.A. Jr. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7889–7901. doi 10.1021/ja0352350
- Corey E.J., Brunelle D.J., Nicolaou K.C. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7359–7360. doi 10.1021/ja00464a047
- Vedejs E., Buchanan R.A., Watanabe Y.J. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 8430–8438. doi 10.1021/ja00204a016
- Bao K., Zhang W., Zhang C., Qu Y., Tian L., Wu L., Zhao X., Cheng M. *Molecules*. 2007, *12*, 2123–2129. doi 10.3390/12092123
- 65. Gais H.J. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 273–276. doi 10.1016/S0040-4039(00)99860-5
- Kita Y., Maeda H., Omori K., Okuno T., Tamura Y. Synlett. 1993, 1, 273–274. doi 10.1055/s-1993-22428
- Ohba Y., Takatsuji M., Nakahara K., Fujioka H., Kita Y. Chem. Eur. J. 2009, 15, 3526–3537. doi 10.1002/chem.200801548
- Petri A.F., Bayer A., Maier M.E. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 5821–5823. doi 10.1002/anie.200460760
- Yang M., Wang X., Zhao J. ACS Catal. 2020, 10, 5230– 5235. doi 10.1021/acscatal.0c00523
- Narasaka K., Sakakura T., Uchimaru T., Guědin-Vuong D. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2954–2961. doi 10.1021/ja00322a036
- Burke S.D., McDermott T.S., O'Donnell C.J. J. Org. Chem. 1998, 63, 2715–2718. doi 10.1021/jo970942v
- Su Q., Panek J.S. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 2425– 2430. doi 10.1021/ja037957x
- Palomo C., Oiarbide M., Garcia J.M., González A., Pazos R., Odriozola J.M., Baňuelos P., Tello M., Linden A. J. Org. Chem. 2004, 69, 4126–4134. doi 10.1021/jo0497499
- 74. Su Q., Beeler A.B., Lobkovsky E., Porco J.A., Panek J.S. Org. Lett. 2003, 5, 2149–2152. doi 10.1021/ ol034608z
- Ahmed A., Taniguchi N., Fukuda H., Kinoshita H., Inomata K., Kotake H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 781–786. doi 10.1246/bcsj.57.781
- Rzasa R.M., Shea H.A., Romo D. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 591–592. doi 10.1021/ja973549f
- 77. Yamada H., Ohsawa S., Sugai T., Ohta H., Yoshikawa S. Chem. Lett. 1989, 18, 1775–1776. doi 10.1246/ cl.1989.1775
- Quinkert G., Küber F., Knauf W., Wacker M., Koch U., Becker H., Nestler H.P., Dürner G., Zimmermann G., Bats J.W., Egert E. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 1853– 1923. doi 10.1002/hlca.19910740828
- 79. Yoshimi Y., Masuda M., Mizunashi T., Nishikawa K., Maeda K., Koshida N., Itou T., Morita T., Hatana-
- ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

ka M. Org. Lett. 2009, 11, 4652–4655. doi 10.1021/ ol9019277

- Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K.V.P.P. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551–2651. doi 10.1021/cr800278z
- Ohta K., Mitsunobu O. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 517–520. doi 10.1016/S0040-4039(00)79484-6
- Justus K., Steglich W. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 5781–5784. doi 10.1016/S0040-4039(00)93554-8
- Evans D.A., Ratz A.M., Huff B.E., Sheppard G.S. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3448–3467. doi 10.1021/ ja00117a014
- Marcantoni E., Massaccesi M., Petrini M., Bartoli G., Bellucci M.C., Bosco M., Sambri L. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 4553–4559. doi 10.1021/jo000116d
- Herb C., Bayer A., Maier M.E. Chem. Eur. J. 2004, 10, 5649–5660. doi 10.1002/chem.200400617
- Dakas P.-Y., Jogireddy R., Valot G., Barluenga S., Winssinger N. *Chem. Eur. J.* 2009, *15*, 11490–11497. doi 10.1002/chem.200901373
- Rychnovsky S.D., Hwang K. J. Org. Chem. 1994, 59, 5414–5418. doi 10.1021/jo00097a052
- Chen Y., Gambs C., Abe Y., Wentworth P.Jr., Janda K.D. J. Org. Chem. 2003, 68, 8902–8905. doi 10.1021/jo034765b
- Shishido K., Tanaka K., Fukumoto K., Kametani T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 532–539. doi 10.1248/ cpb.33.532
- Hunsdiecker H., Erlbach H. Chem. Ber. 1947, 80, 129– 137. doi 10.1002/cber.19470800207

- Talma A.G., Jouin P., De Vries J.G., Troostwijk C.B., Buning G.H.W., Waninge J.K., Visscher J., Kellogg R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3981–3997. doi 10.1021/ja00299a038
- Shono T., Ishige O., Uyama H., Kashimura S. J. Org. Chem. 1986, 51, 546–549. doi 10.1021/jo00354a030
- Kruizinga W.H., Kellogg R.M. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5183–5189. doi 10.1021/ja00407a039
- 94. Hoye T.R., Hu M.J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9576–9577. doi 10.1021/ja035579q
- 95. Zhang W.-W., Gao T.-T., Xu L.-J., Li B.-J. Org. Lett. 2018, 20, 6534–6538. doi 10.1021/ acs.orglett.8b02858
- Fraunhoffer K.J., Prabagaran N., Sirois L.E., White M.C. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9032– 9033. doi 10.1021/ja063096r
- Li Y., Yin X., Dai M. Nat. Prod. Rep. 2017, 34, 1175– 1246. doi 10.1039/c7np00038c
- Stang E.M., White M.C. Nat. Chem. 2009, 1, 547– 551. doi 10.1038/nchem.351
- Sengupta S., Mehta G. Org. Biomol. Chem. 2020, 1–42. doi 10.1039/C9OB02765C
- 100. Ferraz H.M.C., Longo L.S. Jr. J. Org. Chem. 2007, 72, 2945–2950. doi 10.1021/j00626109
- 101. Файзуллина Л.Х., Тагиров А.Р., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. ЖОрХ. 2019, 55, 1834–1842. [Faizullina L.K., Tagirov A.R., Salikhov S.M., Valeev F.A. Russ. J. Org. Chem. 2019, 55, 1832–1839.] doi 10.1134/S1070428019120042

ЯКОВЛЕВА и др.

Methods for Macrolactonization of Seco Acids in the Synthesis of Natural and Biologically Active Compounds

M. P. Yakovleva*, K. S. Denisova, V. A. Vydrina, A. G. Tolstikov, and G. Yu. Ishmuratov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia *e-mail: insect@anrb.ru

Received January 26, 2021; revised February 6, 2021; accepted February 10, 2021

The review describes the most common macrolactonization reactions, including the activation of one and (or) another terminal functional group of seco-acid in the synthesis of natural compounds and substances with biological activity, and also analyzes the advantages and disadvantages of the above-described macrolactonization methods.

Keywords: seco-acid, macrolactonization, macrolactones, natural compounds, biological activity