

УДК 547.59.2; 597

DOI: 10.31040/2222-8349-2024-0-2-8-25

Обзор

## СИНТЕЗЫ ЭЛЕУТЕЗИДОВ

© Ф.А. Валеев

Посвящается 90-летию со дня рождения  
академика Г.А. Толстикова

Освещены исследования в области «морских» дитерпеновых метаболитов 4,7-оксаэуницелланового типа, обладающих таксолоподобным механизмом цитотоксического действия. Приведены известные наиболее эффективные химические синтезы, а также результаты собственных исследований, на основании которых исходя из (+)- $\delta$ -кадинола реализован формальный синтез элеутезидов, а из аддукта Дильса–Альдера левоглюкозенона и пиперилена осуществлены синтезы аналогов саркодиктиина А и элеутеробина. В ходе исследований выявлены особенности химического поведения малоизученного сесквитерпена (+)- $\delta$ -кадинола, выделяемого из живицы сибирского кедра *Pinus sibirica* R. Mayer, которые вызвали определенные трудности на начальном этапе исследований при разработке схемы синтеза элеутезидов. Так, озонолитическое расщепление двойной связи независимо от условий проведения реакции сопровождалось  $\alpha$ -кетольной перегруппировкой и альдольной циклизацией. Обе проблемы удалось решить путем защиты – альдегидной группы в диметилацеталь, а гидроксильных групп – внутримолекулярной оксациклизацией в 1,4-эпоксид. После построения «верхней» и «нижней» боковых цепей осуществлен обратный переход от 1,4-эпоксида к линейной структуре действием  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Ac}_2\text{O}$  с получением диацетатного производного, соответствующего ключевому синтону схемы синтеза Николау и сотр., что завершило формальный синтез элеутезидов. На основе анализа литературных данных о свойствах N-метилурокановой кислоты и ее роли в саркодиктиинах сделано предположение о проявлении цитотоксических свойств у более доступных эфиров малоизученной N-метилурокановой кислоты. В связи с этим разработаны методы получения эфиров урокановой кислоты из гистидина и глюкозы, ее N-метилирования. Затем осуществлены синтезы эфиров N-метилурокановой кислоты с рядом спиртов, в том числе природного происхождения. По аналогичной стратегии разработана схема синтеза структурного ядра аналога элеутезидов с 14-метилциклогекс-12-еновым циклом А исходя из аддукта Дильса–Альдера левоглюкозенона и пиперилена. Ключевой стадией схемы является внутримолекулярная ацетилен-альдегидная циклизация в 10-членный карбоцикл, завершающая построение элеутезидного ядра. Получен трихлорацетимидат – гликозилирующий агент в синтезе элеутеробина. Синтетические исследования завершены получением аналогов саркодиктиина А с 14-метилциклогекс-12-еновым циклом А и аналогом элеутеробина с аналогичным циклом А и ортоэфирным арабинозным заместителем.

Ключевые слова: элеутезиды, элеутеробин, (+)- $\delta$ -кадинол, левоглюкозенон, аддукт Дильса–Альдера, полный синтез.

**Введение.** В 1994 г. была обнаружена цитотоксическая активность экстракта мягких кораллов *Eleutherobia species* таксолоподобного механизма действия, которая, как оказалось, обусловлена присутствием в экстракте нового дитерпеноида элеутеробина **1** [1–5]. По своему строению ядро элеутеробина напоминало структуру эуницеллина **2** [1, 4, 6–22] с той лишь разницей, что кислородный мостик соединял атомы С-4 и С-7, поэтому эту группу соединений стали называть дитерпеноидами 4,7-оксаэуницелланового типа, а впоследствии,

куда вошли также саркодиктиины **3** [23–24] и валдивон **4** [25], – элеутезидами (схема 1).

Уникальность цитотоксических свойств стимулировала работы по синтезу элеутезидов и уже к 1997 г. были разработаны схемы синтеза элеутеробина, а затем – саркодиктиинов и выявлены важные аспекты взаимосвязи структура–активность. Среди многочисленных опубликованных в этой области работ [26–36], появившихся вслед за пионерскими разработками, выделялись два стратегически различающихся направления групп Николау [37–40]

и Данишефски [41–43]. Ключевой стадией формирования ядра элеутезида первого направления является внутримолекулярная ациленаль-дегидная конденсация боковых цепей соответствующего производного ментана, второго – внутримолекулярная циклизация по Назаки-Киши в другом производном ментана (схема 2).

Учитывая теоретическую и практическую важность исследований в этой области, Г.А. Толстиков инициировал в этом направлении работы в нашей лаборатории. Он же предложил использовать в качестве исходного

соединения сесквитерпен (+)-δ-кадинол **8** [44–52], содержащийся в живице сибирского кедра *Pinus sibirica* R. Mayer. Выбор этого соединения был продиктован не только по соображению его стереохимического соответствия циклу А элеутезидов и сокращения синтетической последовательности по сравнению с используемыми монотерпенами (+)-карвоном **5** и (-)-α-фелландреном **6**, но также вследствие его малоизученности. Принимая во внимание строение (+)-δ-кадинола, в основу синтеза была положена стратегия группы Николау (схема 2).

Схема 1

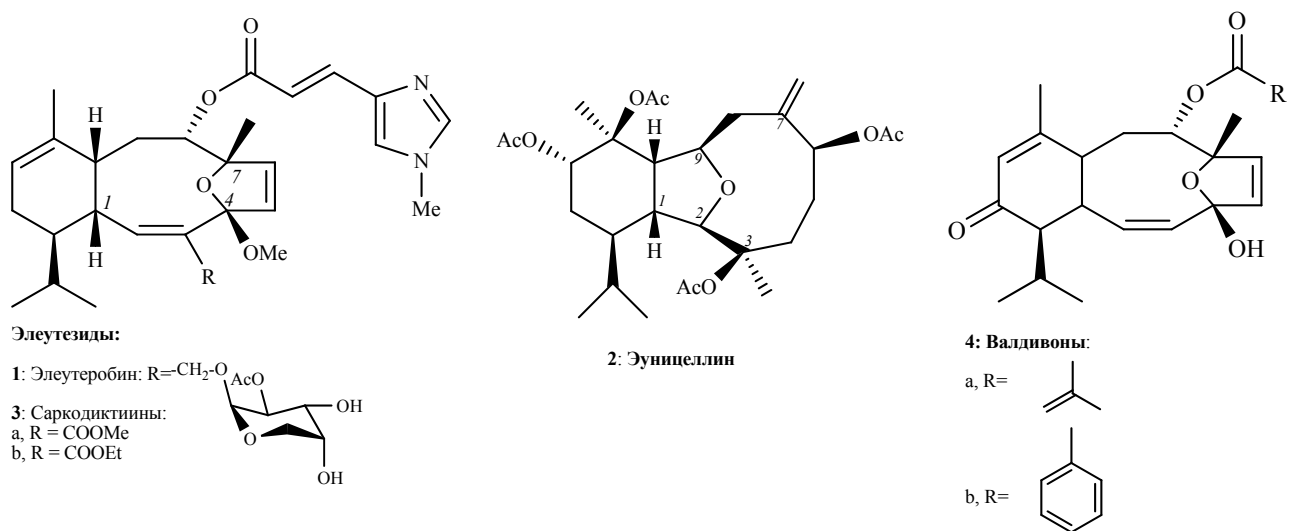
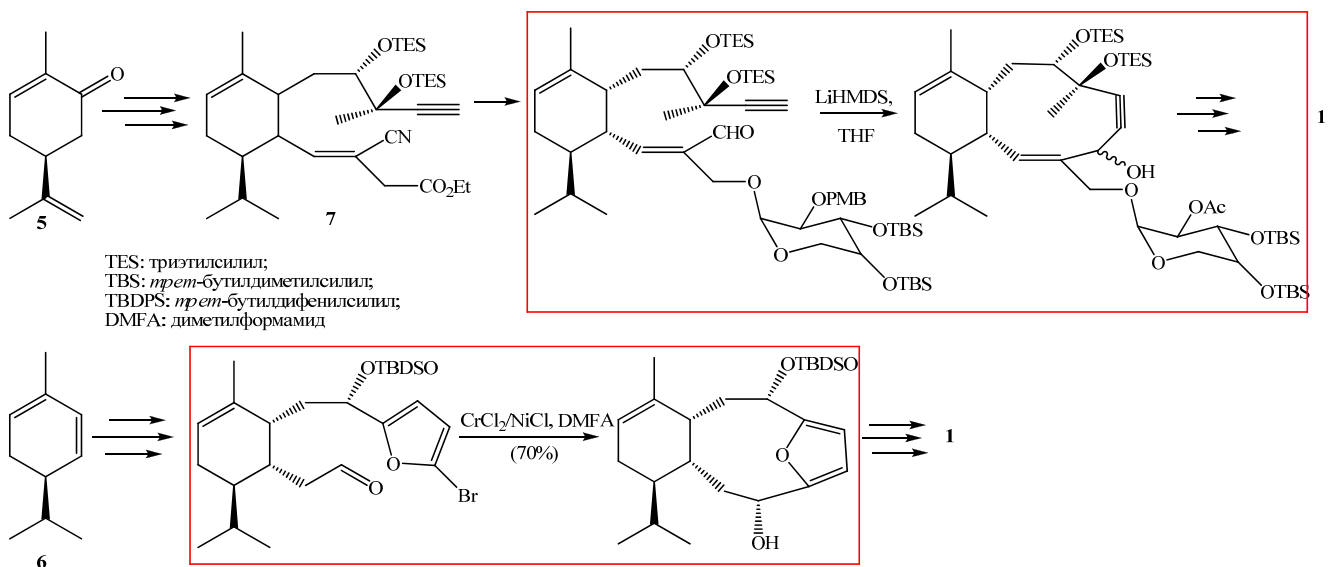


Схема 2



**Формальный синтез элеутезидов на основе (+)- $\delta$ -кадинола**

Ретросинтетическая схема 2 предусматривает получение элеутезидов **1**, **3-4** исходя из (+)- $\delta$ -кадинола **8** путем присоединения N-метylimидозол-4-илпропеновой (метилуракановой) кислоты к блоку **A**, который, в свою очередь, формируется из продукта ацетилен-альдегидной конденсации **B** блока **C**. Блок **C** может быть получен восстановлением интермедиата **D**, который образуется по Кневенагелю из альдегида **E**. С получением интермедиата **D** можно констатировать факт о реализации формального синтеза элеутезида (схема 3).

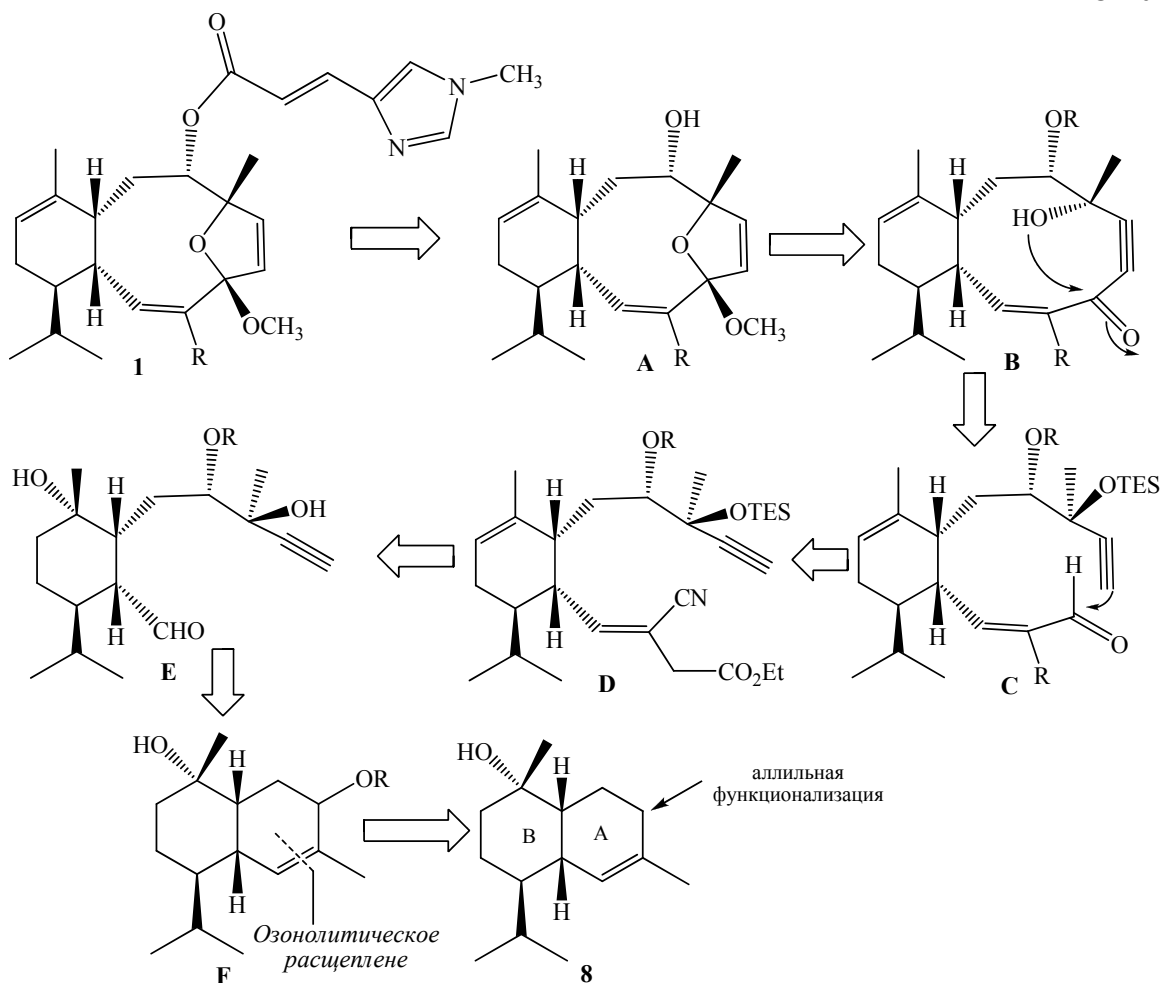
Очевиден маршрут перехода к предшественнику блока **E** из (+)- $\delta$ -кадинола **8**: аллильное гидроксирование и раскрытие циклогексенового фрагмента расщеплением двойной связи (схема 3).

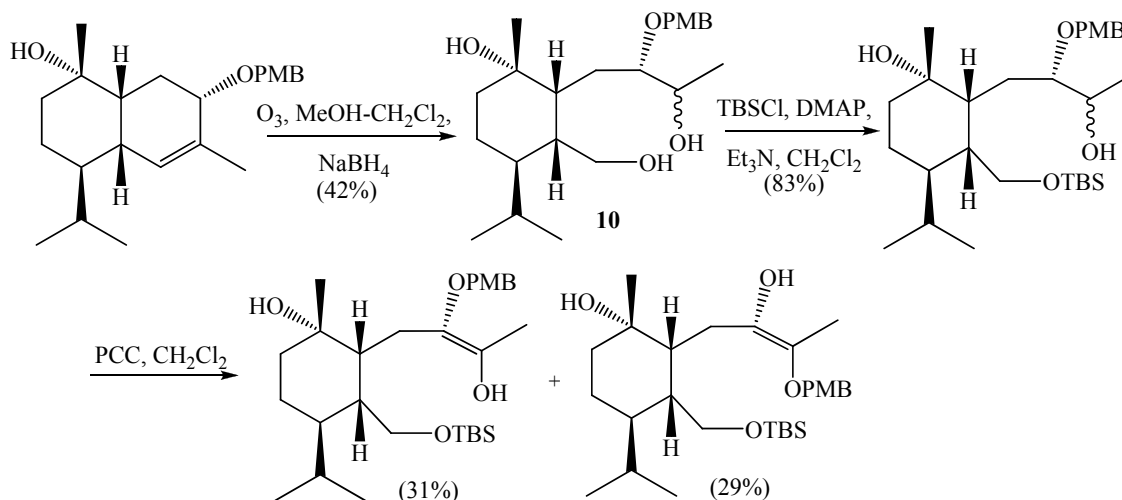
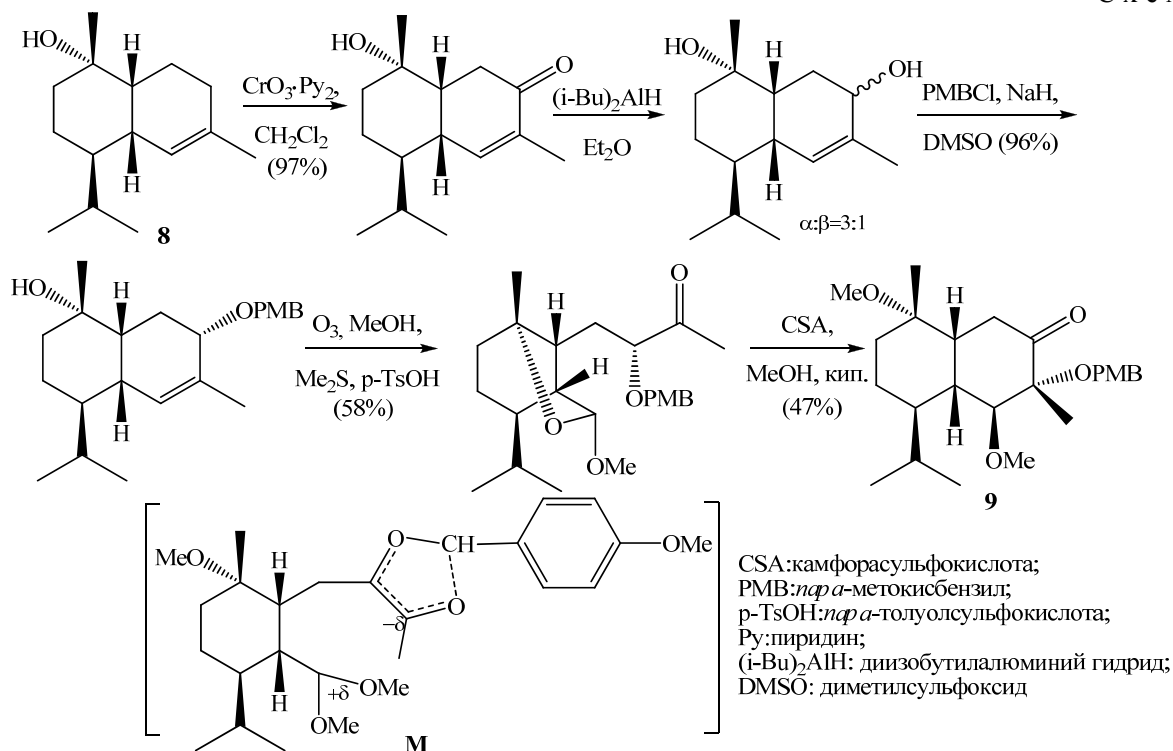
Неоднозначность известных литературных данных и недостаточная изученность свойств (+)- $\delta$ -кадинола **8** первоначально направили наши усилия на изучение особенностей его химического поведения [53–57]. Результаты этих исследований в дальнейшем положены в основу схемы синтеза элеутезидов и аналогов [58–60].

При реализации схемы 4 возникли первые проблемы: при попытке протолиза метилацетата происходила миграция PMB-защитной группы, сопровождающаяся спонтанной альдольной циклизацией промежуточного кетоальдегида в бицикл **9**, по всей вероятности, через интермедиат **M** (схема 4).

Обойти нежелательную альдольную конденсацию удалось через диол **10**, однако это не решило проблемы миграции PMB-защитной группы (схема 5).

Схема 3





DMAP: 4-N,N-диметиламинопиридин

Для предотвращения осложнений, связанных с миграцией PMB-группы, вторичную гидроксильную группу в спирте **11** блокировали в виде более устойчивого, как предполагалось, TBS-эфира **12** (схема 6). Тем не менее в результате озонлиза получили гидроксикетон **13** – продукт глубоких тандемных трансформаций: отщепления защитной группы –  $\alpha$ -кетольной перегруппировки – альдольной конденсации – внутримолекулярной оксациклизации. Таким образом, обнаруженная реак-

ция альдольной внутримолекулярной конденсации с образованием бицикло[4.4.0]деканов оказалась особенностью продуктов озонлиза производных (+)- $\delta$ -кадинола, блокирующей последующее продвижение по разработанному плану.

Первую проблему удалось решить путем внутримолекулярной защиты гидроксильных групп в 1,4-эпоксид **14**; вторую – защитой альдегидной группы в ацеталь **15** на стадии озонлиза [60] (схема 7).

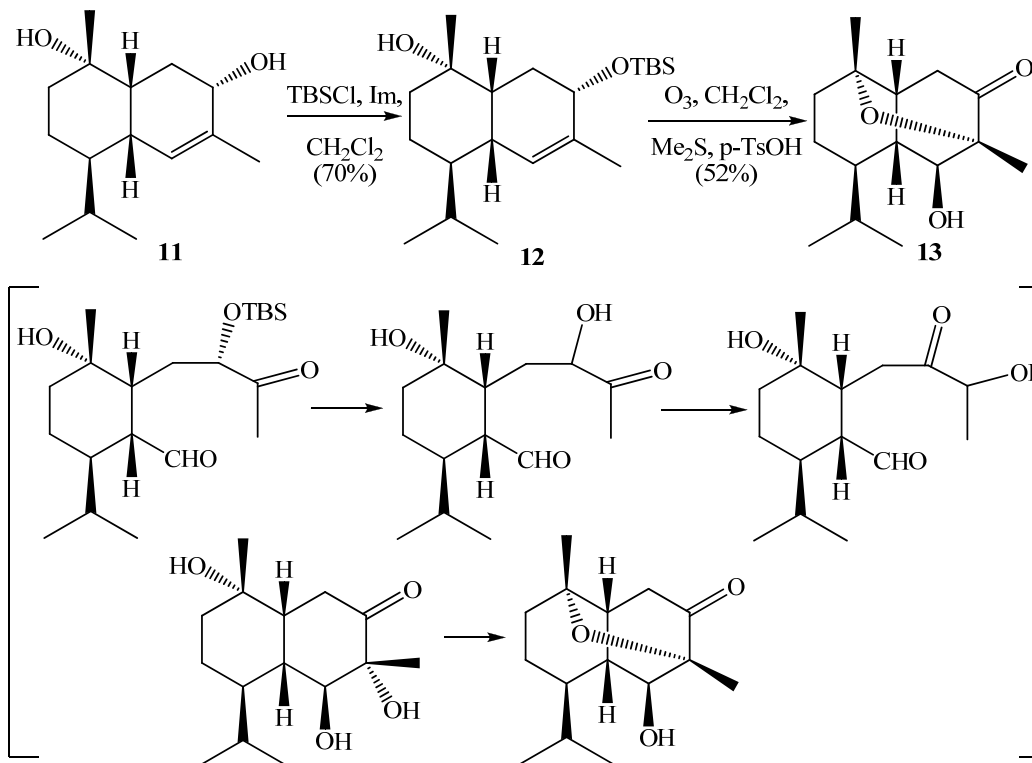
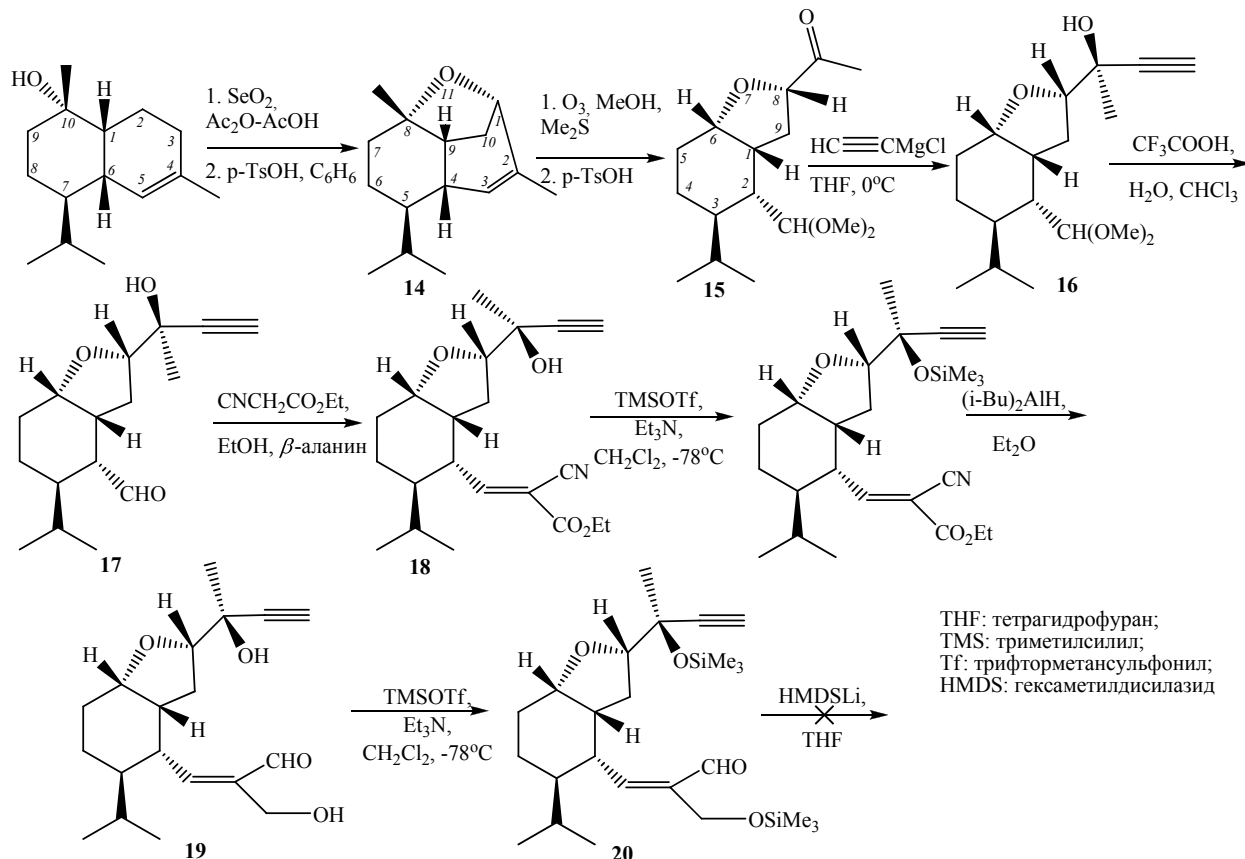


Схема 7



Таким образом, в результате аллильного окисления и последующего кипячения раствора продуктов аллильного окисления в бензоле, содержащем каталитические количества *p*-TsOH, с выходом 73% получили 1,4-эпоксид **14** (схема 7). Озонолиз 1,4-эпоксида **14** в метаноле с последующим восстановлением озонида действием Me<sub>2</sub>S в присутствии *p*-TsOH при –10°C исключило альдолизацию за счет конкурирующей реакции образования кетоацетала **15**. Реакция 1,2-присоединения этилмагнибромид к кетоацеталу **15** стереоспецифично приводит к гидроксиацетилену **16**, завершая построение «верхней» цепи (схема 7).

Гидролиз диметилацетала **16** 50%-м раствором CF<sub>3</sub>COOH в H<sub>2</sub>O – CHCl<sub>3</sub> завершается получением альдегида **17** с выходом 85% (схема 7).

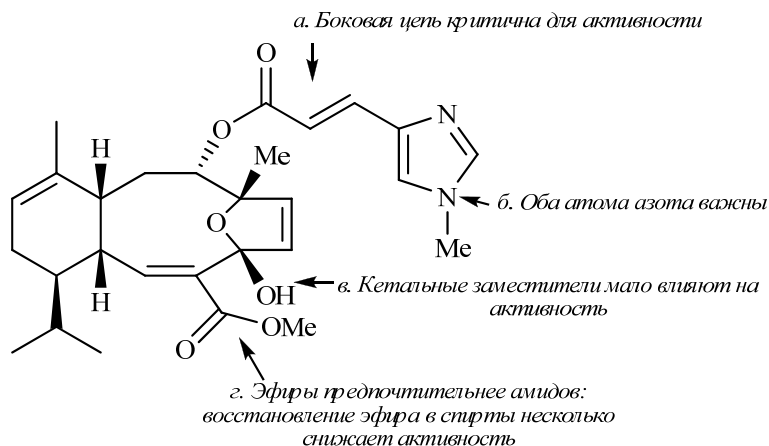
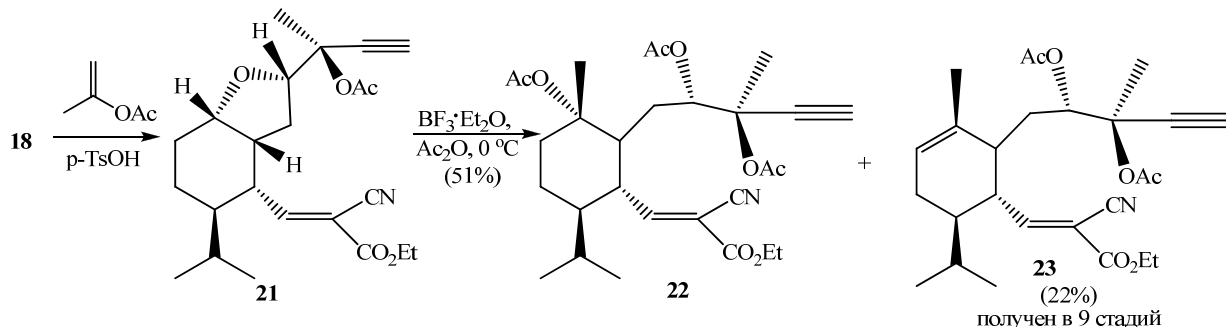
Конденсация по Кневенагелю альдегида **17** с цианоуксусным эфиром в присутствии β-аланина в качестве катализатора дает аддукт **18** с выходом 72%. После защиты гидроксильной группы и восстановления в гидроксильный диол защитили в виде дисилилового эфира. К сожалению, попытки осуществления внутримолекулярной альдегид-ацетиленовой циклизации действием ряда оснований, в том

числе LiNH<sub>2</sub> и HMDSLi оказались безуспешны. По всей вероятности, подобная инертность соединения связана с излишней жесткостью «верхней цепи». С другой стороны, тетрагидрофурановый цикл выполнил возложенную функцию самозащиты гидроксильных групп и может быть раскрыт с образованием ключевого синтона, завершающего формальный синтез элеутезида. Для этого тетрагидрофуран обработали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O·Ac<sub>2</sub>O и получили триацетат **22** и продукт его дезоксиацетилирования **23** с выходами 51 и 22% соответственно (схема 8).

Таким образом, структурное и стереохимическое соответствие диацетата **23** синтону **7** схемы Николау (схема 2) позволяет сделать вывод о реализации формального синтеза элеутезидов.

### Поиск доступных биомиметиков элеутезидов на основе эфиров N-метилурокановой кислоты

Изучение взаимосвязи структура–активность в ряду аналогов саркодиктиинов выявило важный вклад остатка N-метилурокановой кислоты в цитотоксическую активность (схема 9).



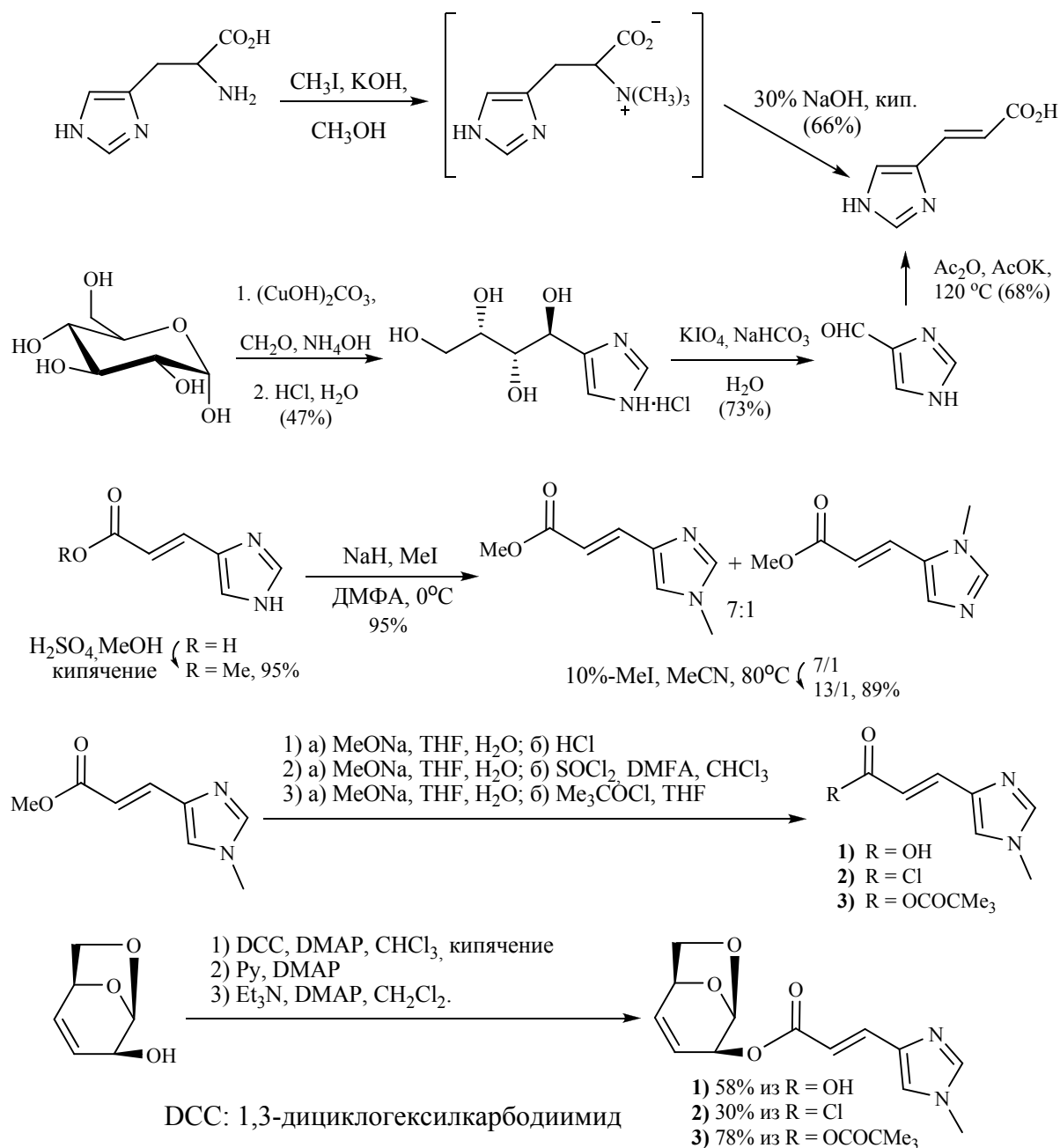
Известно, что сама по себе урокановая кислота также обладает специфической активностью по отношению к определенным неопластичным клеткам [61]. Это навело нас на мысль о возможности получения более доступных цитотоксических производных на основе N-метилурокановой кислоты.

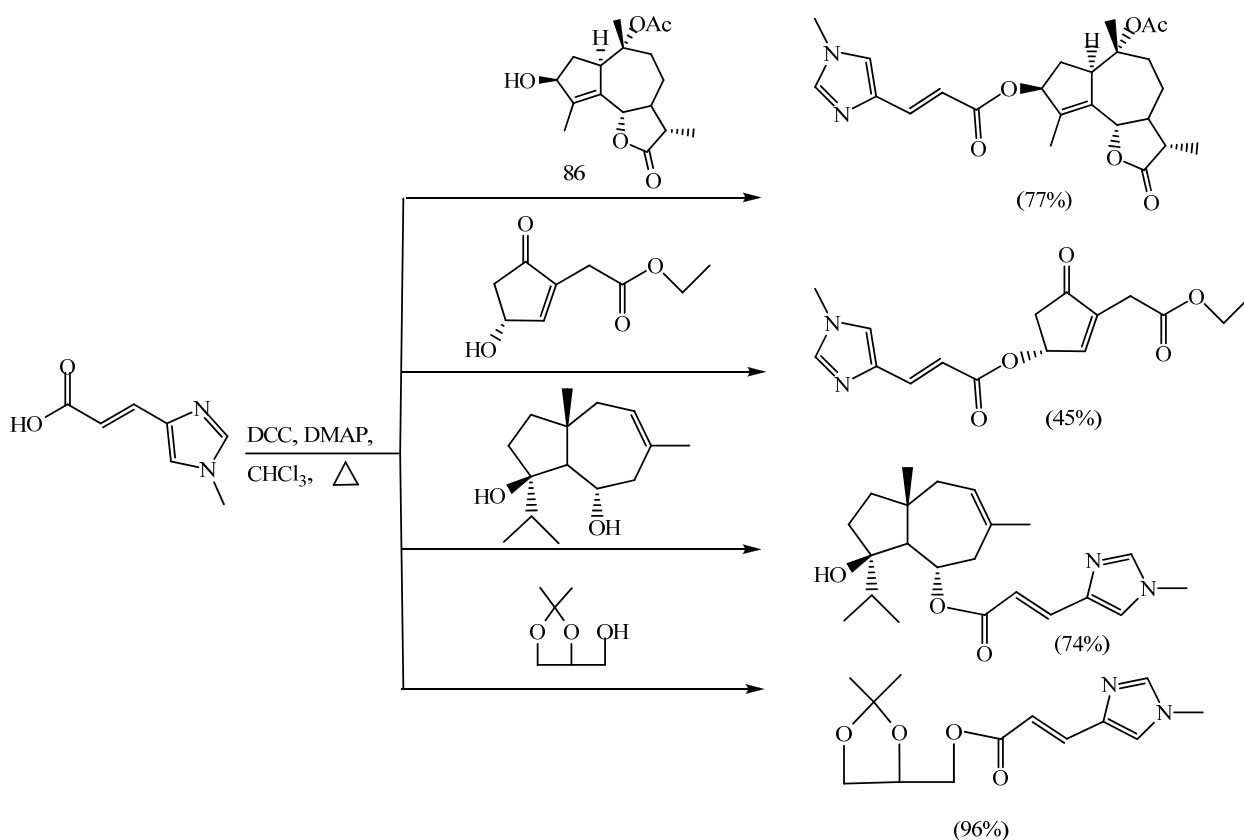
С этой целью нами разработаны 2 схемы синтеза урокановой кислоты из гистидина и глюкозы, ее метилирования, а также методы получения ее эфиров по схеме 10 [62–63].

С целью изучения взаимосвязи структура–активность осуществлены синтезы ряда эфиров N-метилурокановой кислоты [64].

Предварительные результаты по изучению биологической активности полученных эфиров показало, что все растворимые метилуроканаты в той или иной степени обладают цитотоксической активностью, но тем не менее уступают элеутезидам.

Схема 10





### Синтезы аналогов элеутезидов с 14-метилциклогекс-12-еновым циклом А

Переходя к элеутезидам следует отметить, что неизученным в отношении вклада в биологическое действие фрагментом структуры элеутезидов оставался ментановый цикл. Модификация этого фрагмента или полное его исключение из состава молекулы позволили бы получить важные сведения о взаимосвязи структура–активность и выйти к более доступным аналогам. Для получения модифицированных по циклу А элеутезидов к этому времени в нашем распоряжении был целый арсенал перспективных исходных хиральных аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов [65–71] (схема 12).

Для определения вклада метильной и изопропильной групп в цитотоксическую составляющую предполагаемого аналога наиболее подходящим исходным соединением представляется аддукт Дильса–Альдера левоглюкозенона и пиперилена **24** [68] как по структуре, так и доступности.

Ретросинтетическая схема 13 на основе этого аддукта предусматривает получение элеу-

тезида **A** оксациклизацией карбоциклического производного **B**, который можно получить внутримолекулярной ацетилен-альдегидной конденсацией синтона **C** в соответствии с известной стратегией создания ядра элеутезидов [37–40]. Синтез синтона **C** может быть реализован путем формирования боковых цепей в синтоне **E** (схема 13). Реализация ретросинтетической схемы привела к получению аналогов саркодиктиина и элеутеробина по нижеприведенным схемам [72–79].

### Поиск оптимального метода получения хиральной матрицы

С целью разработки метода получения соединений, соответствующих синтону **E**, на основе аддукта левоглюкозенона и пиперилена **24** мы изучили возможности двух подходов: первый основан на последовательном раскрытии кислородных мостиков, второй – непосредственном разрыве С-С связи по Байеру–Виллигеру. Оба подхода направлены на получение винилциклогексенового производного **F**, региоселективное гидроксилирование которого позволяет выйти к синтону **E** (схема 13).



Схема 12

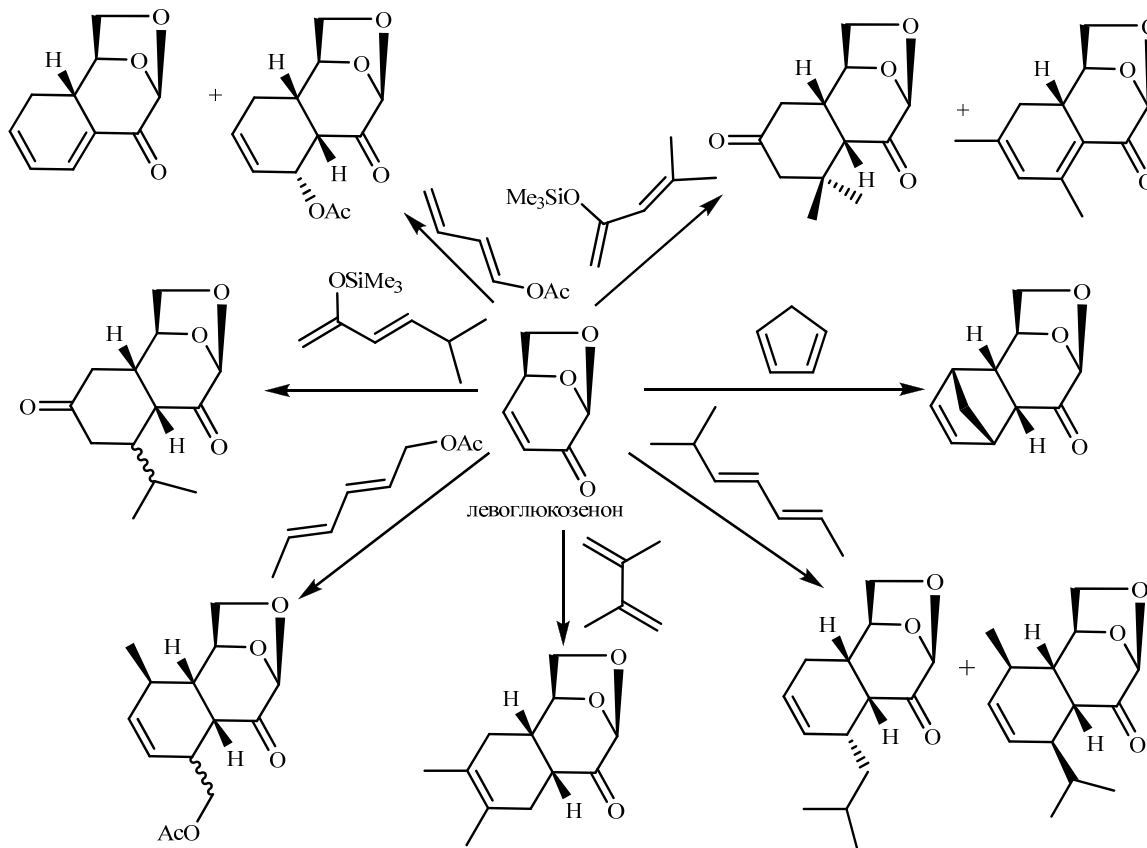
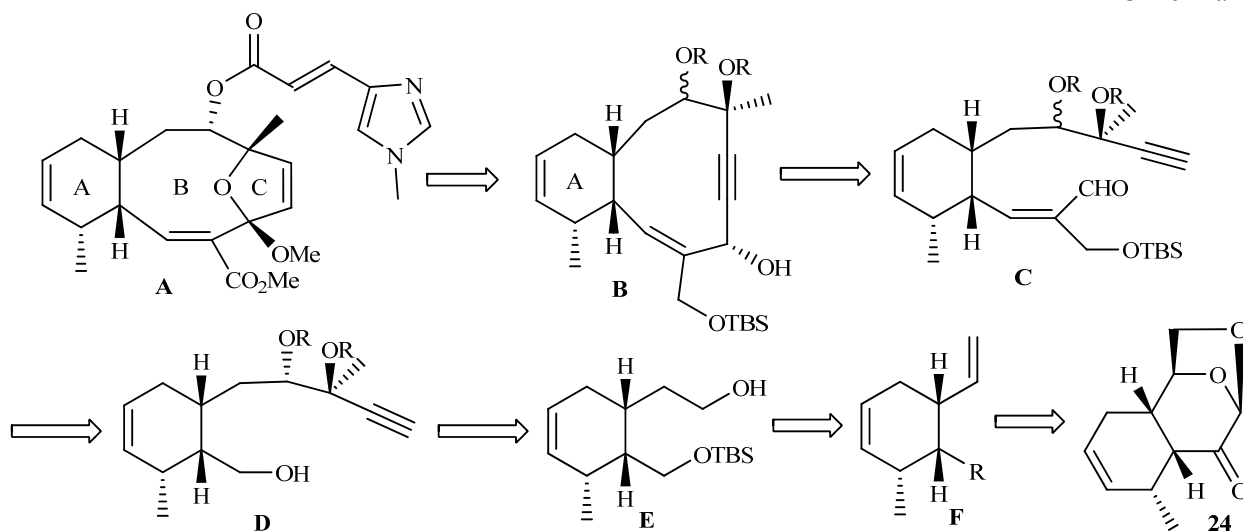


Схема 13



По первой схеме раскрытием 1,6-ангидромостика действием 15%-го раствора HCl в MeOH с выходом 85% получили гидрокетон **25** (схема 14).

Стадии тозилрования, нуклеофильного замещения на йод и дегидроидирования кипячением раствора иодкетона **26** в смеси изопропанол-вода в присутствии Zn и восстано-

ления привели к получению диола **27** (схема 14).

Последующее периодатное расщепление смеси **27** привело к альдегиду **28**. Попытка одновременного блокирования альдегидной функции при расщеплении йодной кислотой сопровождается эимеризацией при α-положении ацетала **29a, б** (схема 14).

Схема 14

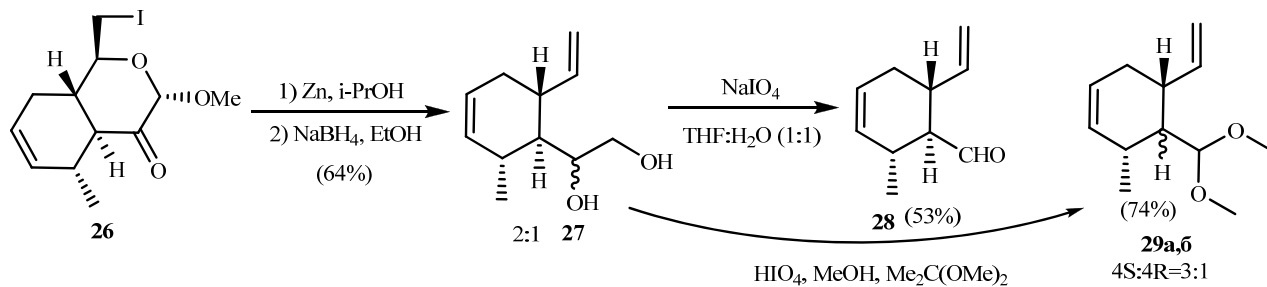
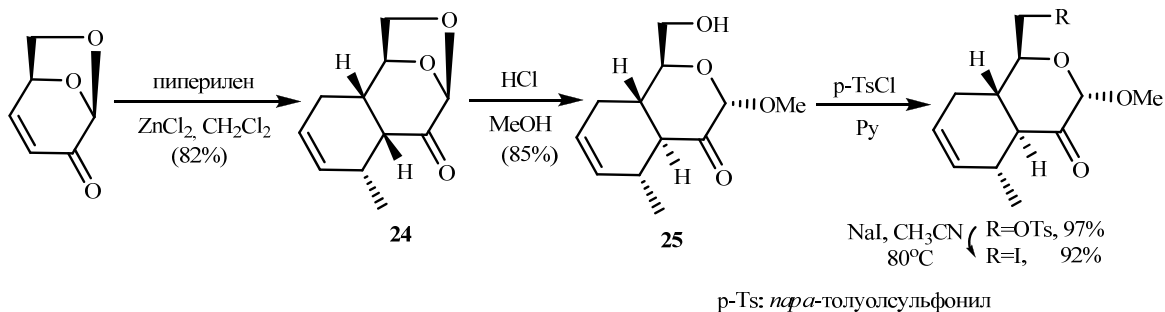
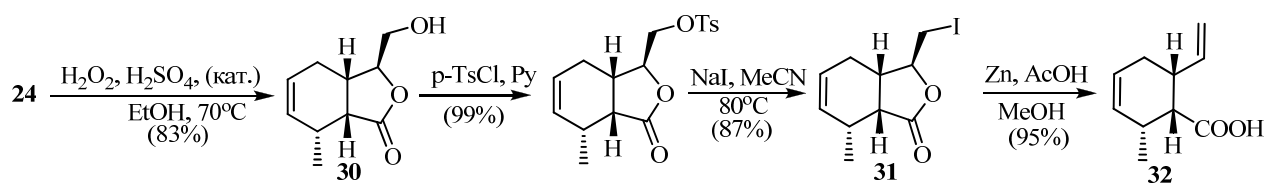


Схема 15



В альтернативном подходе при окислении по Байеру–Виллигеру аддукта левоглокозенона и пиперидина **24** обработкой смесью  $\text{AcOH-H}_2\text{O}_2$  и последующим гидролизом промежуточного формата действием  $\text{THF-H}_2\text{O-HCl}$  получили лактон **30** с выходом 30%. Оптимизация условий реакции путем обработки аддукта **24**  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в этаноле позволила увеличить выход лактона **30** до 83% (схема 15).

Последовавшие за этим стадии тозилрования и иодзамещения привели к получению иодлактона **31**.

Дезоксиодирование, проведенное в мягких условиях действием цинка на раствор иодлактона **31** в метаноле в присутствии уксусной кислоты, дало карбоновую кислоту **32**. Таким образом, из двух изученных подходов последний вариант оказался оптимальным и позволяет получить производные циклогексена, имеющие *cis*-расположение боковых заместителей, необходимые для продолжения синтеза.

### Построение боковых цепей

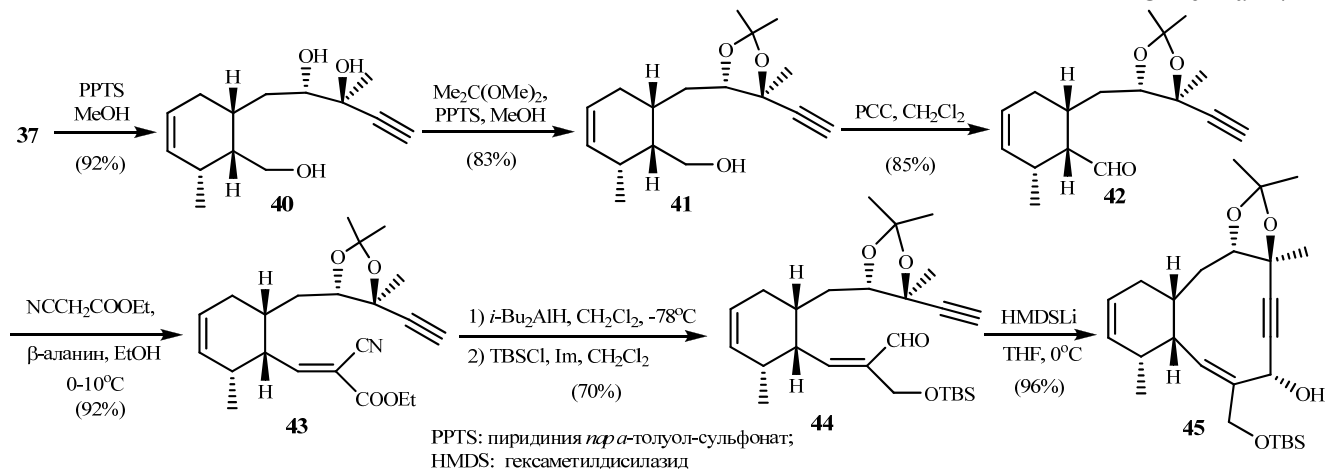
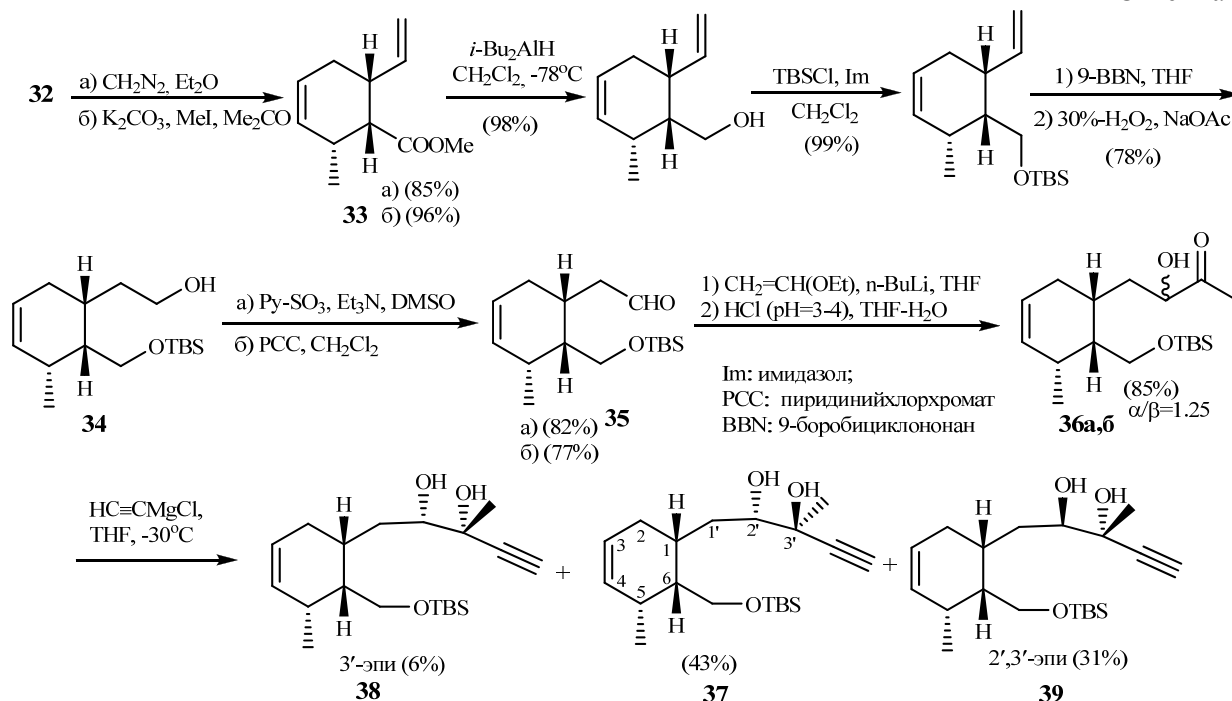
Кислоту **32** гладко превратили в эфир **33** действием диазометана или иодистого метила. Стадии восстановления сложноэфирной груп-

пы, TBS-защиты гидроксильной группы, гидроборирование – окисление терминальной двойной связи сопровождается образованием ожидаемого спирта **34** (схема 16).

Последующие стадии окисления  $\text{PySO}_3$  или PCC привели к получению альдегида **35**.

Взаимодействие альдегида **35** с 1-этоксивиниллитием и последующий мягкий гидролиз промежуточного енолэфира протекают с образованием гидроксикетонов **36a, б** с небольшой селективностью ( $\alpha/\beta=1.25$ ), что согласуется с литературными данными [37–40]. Реакция 1,2-присоединения этилмагниихлорида к гидроксикетонам **36a, б** завершается с преимущественным образованием соединения **37** (выход 43%), в котором конфигурация атома  $\text{C}^{3'}$  идентична конфигурации атома  $\text{C}^7$  элеутезидного ядра. Из реакционной массы выделены также диолы **3'-эпи-38** и **2',3'-эпи-39** с выходами 6 и 31% соответственно (схема 16).

В продолжение синтеза диол **37** защитили в виде ацетонида, однако попытка его селективного десилилирования в присутствии  $\text{TBAF}\cdot\text{3H}_2\text{O}$  в среде THF привела к снятию ацетонидной группы с образованием исходного диола **37** (схема 17).



Это заставило нас изменить тактику: TBS-эфир **37** деблокировали действием PPTS в MeOH и обработкой триола **40** диметоксипропаном в присутствии каталитических количеств PPTS получили спирт **41** с выходом 83% (схема 17).

Полученный синтетический блок использовали для построения «нижней» боковой цепи. С целью исключения возможной эпимеризации в  $\alpha$ -положении альдегида **42** гидроксильную группу в спирте **41** окислили в мягких условиях действием PCC. Конденсацию по Кневенагелю альдегида **42** с цианоуксусным эфиром в присутствии  $\beta$ -аланина осуществили при температуре не

выше  $10^\circ C$  и получили аддукт **43**; повышение температуры реакции до комнатной приводит к эпимеризации (схема 17).

Для осуществления ключевой стадии внутримолекулярной ацетилен-альдегидной конденсации и создания 10-членного элеутезидного кольца полученный цианоэфир **43** восстановили  $i-Bu_2AlH$  и защитили гидроксильную группу действием TBSCl в присутствии имидазола и получили альдегид **44** с выходом 70% (схема 17). Внутримолекулярная циклизация при действии HMDSLi в THF завершила построение 10-членного ядра элеутезидов в трициклическом соединении **45**.

**Формирование элеутезидного ядра**

Для завершения формирования элеутезидного ядра в соединении **45** необходимо осуществить окисление аллильной гидроксильной группы, гидрировать тройную связь до олефиновой и гидролизовать ацетонидную защитную группу (схема 18).

Окисление спирта **45** в кетон **46** гладко осуществили обработкой реагентом Десса-Мартина. К удивлению, попытки гидрирования тройной связи в присутствии катализатора Линдлара и даже 10%-Pd/C оказались безуспешны. Более того, не удалось гидролизовать ацетонидную защитную группу в кетоне **46**.

Отмеченные осложнения в синтезе заставили нас вернуться в исходное положение – к соединению **45** и изучить все превращения, начиная с гидрирования.

Селективное гидрирование до триена **47** удалось осуществить при непродолжительном контролируемом (ТСХ) гидрировании на 10%-Pd/C (схема 19). Далее спирт **47** окислили по Дессу–Мартину до кетона **48**. Попытки оксациклизации кетона **48** в ходе деблокирования ацетонидной защитной группы действием кислых реагентов в MeOH осуществить не удалось. Поэтому были изучены условия переэтерификации ацетонида в ацетаты.

Схема 18

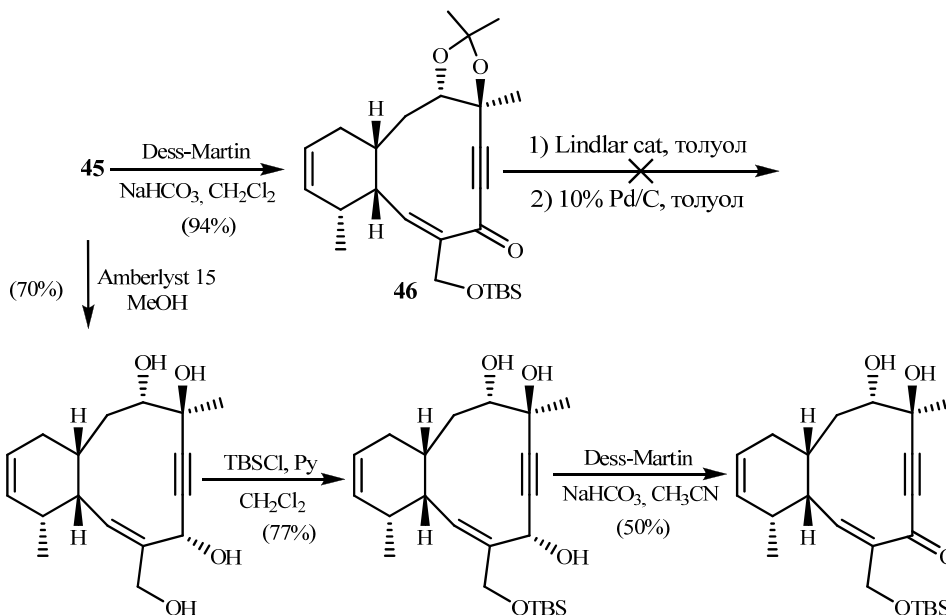
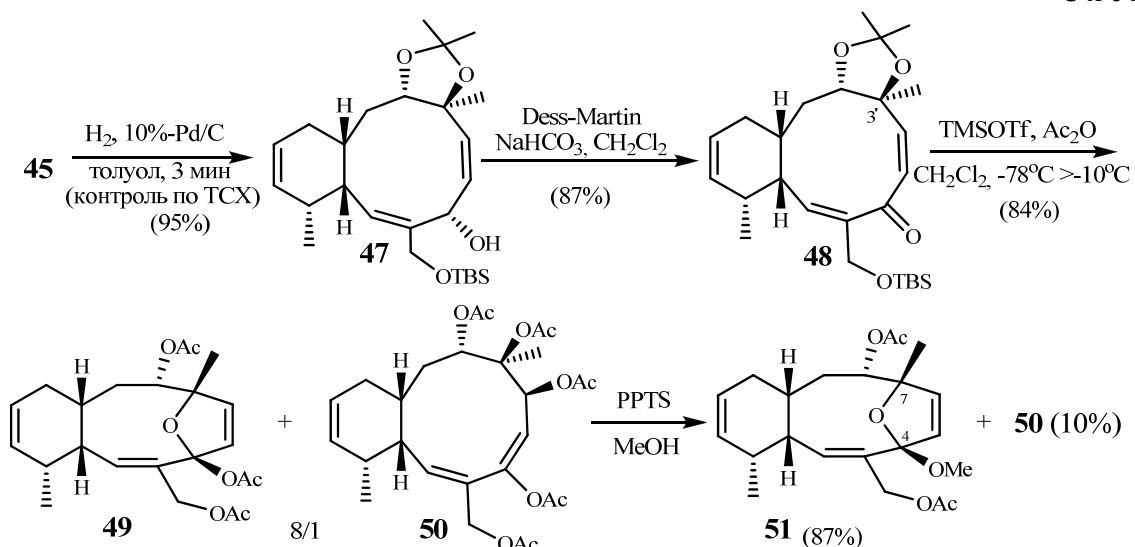


Схема 19



Так, действие на ацетонид **48** TMSOTf в Ac<sub>2</sub>O при 10°C сопровождается образованием трудноразделяемой смеси триацетата **49** и пентаацетата **50** в соотношении 1:1. При понижении температуры реакции до -10°C соотношение продуктов составило 8:1 в пользу целевого триацетата **49**. Последующая обработка в среде метанола смеси ацетатов **49** и **50** PPTS привела к метилкеталю **51** и непрореагировавшему ацетату **50** с выходами 87 и 10% соответственно, которые хроматографически хорошо разделяемы.

Таким образом, на основе аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с пипериленом **24**, реализован синтез элеутезидного ядра с модифицированным циклом А.

### Синтез трихлорацетимидата 2-О-ацетил-3,4-О-изопропилиден-D-ара-бинопиранозы

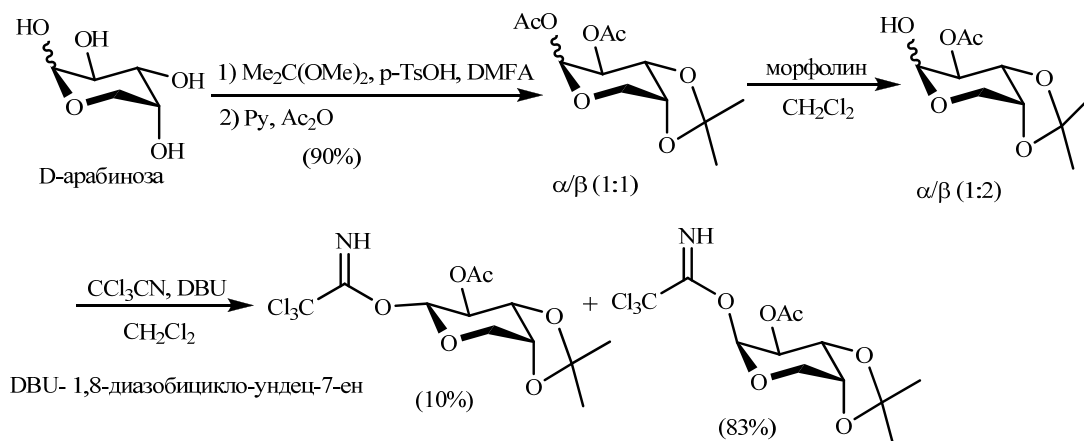


Схема 20

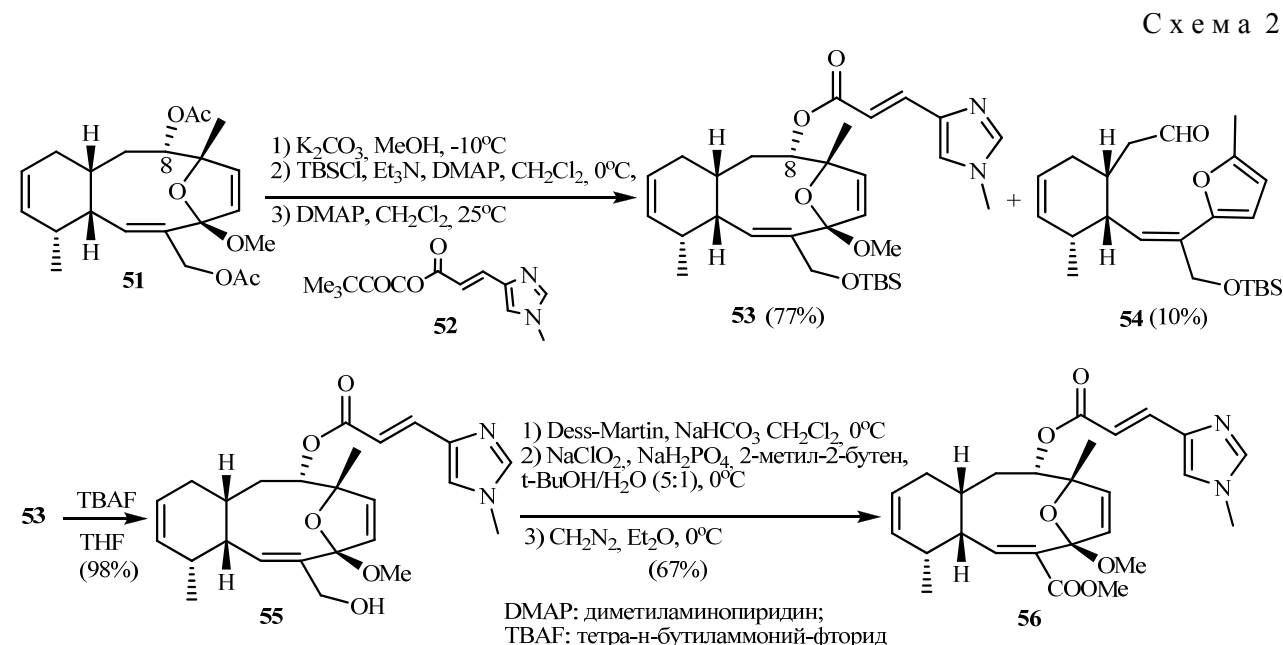
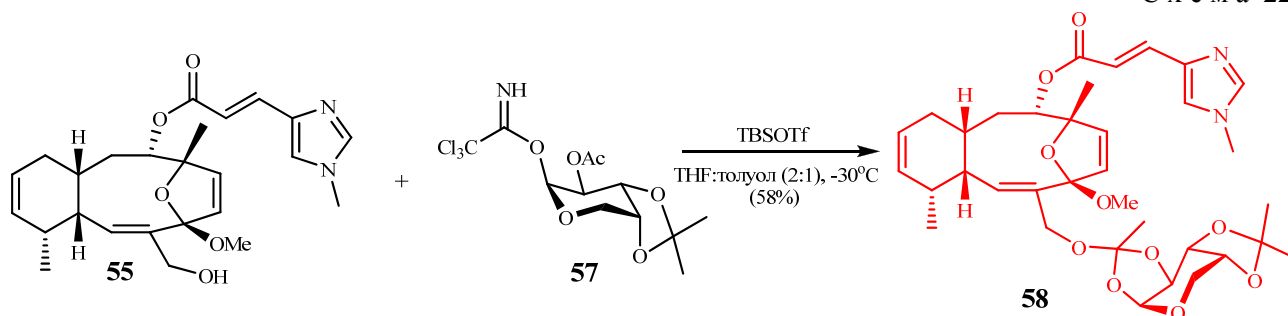


Схема 21

Элеутеробин, помимо N-метилуроканового заместителя, в качестве боковой цепи содержит остаток ацетил-D-арабинозы. Для гликозилирования полученного элеутезидного ядра осуществили синтез соответствующего трихлорацетимидата [79] (схема 20).

### Заключительный этап синтеза аналога саркодиктина А

В завершение синтеза аналога саркодиктина А диацетат **51** полностью гидролизовали действием MeONa в метаноле, что, к сожалению, привело к лабильному диолу. Кроме этого, обнаружили, что при отсутствии защитной группы в положении C<sup>8</sup> элеутезидного ядра производные претерпевают деструкцию с разрывом C<sup>7</sup>-C<sup>8</sup> связи.



## Литература

Учитывая эти осложнения, стадии гидролиза, блокирования первичной гидроксигруппы и этерификации объединили в последовательно выполняемые операции, проводимые без выделения промежуточных соединений. Так, гидролиз ди-ацетата **51** провели в мягких условиях действием  $K_2CO_3$  в метаноле, затем первичную гидроксильную группу блокировали в виде *трет*-бутилдиметилсилилэфира (TBS-эфира), а вторичную этерифицировали ангидридом **52**. В результате выделили уроканат **53** с выходом 77% и продукт деструкции **54** с выходом 10% (схема 21).

Далее TBS-эфир деблокировали путем обработки уроканата **53** *тетра*-бутиламмоний фторид TBAF в THF с образованием спирта **55**. Путем окисления гидроксигруппы в **55** по Десу–Мартину и повторного окисления промежуточного альдегида действием  $NaClO_2$  получили кислоту, которую этерифицировали диазометаном с образованием эфира **56**, представляющего собой аналог саркодиктиина А с метилциклогексеновым циклом А (схема 21).

В направлении синтеза аналога элетеробина изучена возможность гликозилирования спирта **55** трихлорацетимидатом **57**; при обработке данной смеси *трет*-бутилдиметилсилилсильный эфир трифторметансульфонокислоты (TBSOTf) в среде толуол–THF произошло образование ортоэфира **58** (схема 22).

Таким образом, в обзоре на фоне литературных сведений о «морских» биологически активных дитерпеновых метаболитах представлены результаты собственных синтетических исследований в этой области, в которых на основе сесквитерпена (+)- $\delta$ -кадинола осуществлен формальный синтез элеутезидов, а с использованием аддукта Дильса–Альдера левоглюкозенона с пипериленом разработаны схемы синтеза аналогов саркодиктиина А с 14-метилциклогексеновым циклом А и элетеробина с аналогичным циклом А и ортоэфирным заместителем по арабинозному фрагменту.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме 122031400259-1.

1. Lindel T., Jensen P.R., Fenical W., Long B.H., Casazza A.M., Carboni J., Fairchild C.R. Eleutherobin, a new cytotoxin than mimics paclitaxel (Taxol) by stabilizing microtubules // *Journal of the American Chemical Society*. 1997. V. 119. P. 8744–8745.

2. Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А., Толстикова Г.А. Дитерпеноиды эуницелланового ряда // *Химия устойчивого развития*. 2007. Т. 15. С. 269–289.

3. Lindel T. From D-Arabinose to the marine natural product eleutherobin // *Angewandte Chemie*. 1998. V. 37. № 6. P. 774–776.

4. Kennard O., Watson D. G. The crystal and molecular structure of eunicellin dibromide,  $C_{28}H_{42}O_9Br_2$  // *Acta crystallographica*. 1970. V. 26. № 7. P. 1038–1042.

5. Britton R., Roberge M., Brisch H., Andercen R.J. Antimitotic diterpenoids from *Erythropodium caribaeorum*: isolation artifacts and putative biosynthetic intermediate // *Tetrahedron Letters*. 2001. V. 42. P. 2953–2956.

6. Ochi M., Futatsugi K., Kotsuki H. Litophynin A and B, Two New Insect Growth Inhibitory Diterpenoids from the Soft Coral *Litophyton sp.* // *Chemistry Letters*. 1987. V. 42. № 1. P. 2207–2210.

7. Ochi M., Futatsugi K., Kume Y., Kotsuki H. Litophynin C, a new insect growth inhibitory diterpenoid from a soft coral *Litophyton sp.* // *Chemistry Letters*. 1988. V. 5. P. 1661–1662.

8. Ochi M., Yamada K., Futatsugi K., Kotsuki H., Shibata K. Litophynin D and E, Two New Diterpenoids from a Soft Coral *Litophyton sp.* // *Chemistry Letters*. 1990. V. 12. № 1. P. 2183–2186.

9. Ochi M., Yamada K., Futatsugi K., Kotsuki H. Litophynins F, G, and H, three new diterpenoids from a soft coral *Litophyton sp.* // *Heterocycles*. 1991. V. 32. № 1. P. 29–31.

10. Ochi M., Yamada K., Kataoka K., Kotsuki H., Shibata K. Litophynins I and J, Two new biologically active diterpenoids from the soft coral *Litophyton sp.* // *Chemistry Letters*. 1992. V. 62. P. 155–158.

11. Ochi M., Yamada K., Shirase K., Kotsuki H. Calicophirins A and B, Two new insect growth inhibitory diterpenoids from a gorgonian coral *Calicogorgia sp.* // *Heterocycles*. 1991. V. 32. № 1. P. 19–21.

12. Kashman Y. A New diterpenoid related to eunicellin and cladiellin from *A\_Muricella sp.* // Tetrahedron Letters. 1980. V. 21. P. 879–880.
13. Kazlauskas R., Murphy P.T., Wells R.J. Two new diterpenes related to eunicellin from *A Cladiella* species (soft coral) // Tetrahedron Letters. 1977. V. 21. № 52. P. 4643–4646.
14. Hochlowski J.E., Faulkner D.J. A diterpene related to cladiellin from a pacific soft coral // Tetrahedron Letters. 1980. V. 21. P. 4055–4056.
15. Fusetani N., Nagata H., Hirota H., Tsuyuki T. Actrogorgiadiol and astrogorgin, inhibitors of cell division in fertilized starfish eggs, from a gorgonian *Astrogorgia sp.* // Tetrahedron Letters 1989. V. 30. № 50. P. 7079–7082.
16. Bowden B.F., Coll J.C. Studies of Australian Soft Corals. XLVI new diterpenes from a *Briareum species* (Anthozoa, Octocorallia, Corgonacea) // Australian journal of chemistry. 1989. V. 42. № 10. P. 1705–1726.
17. Sharma P., Alam M. Sclerophytins A and B. Isolation and Structures of Novel Cytotoxic Diterpenes from the Marine Coral *Sclerophyllum capitalis* // Journal of Chemical Society, Perkin Trans. I. 1988. P. 2537–2540.
18. Alam M., Sharma P., Zektzer A.S., Gary E.M., Ji. X., Helm D. Sclerophytin C – F: isolation and structures of four new diterpenes from the soft coral *Sclerophyllum capitalis* // Journal of Organic Chemistry. 1989. V. 54. P. 1896–1900.
19. Kusumi T., Uchida H., Ishitsuka M.O., Yamamoto H., Kakisawa H. Alcyonin, a new cladiellane diterpene from the soft coral *Simularia flexibilis* // Chemistry Letters. 1988. P. 1077–1078.
20. Uchio Y., Nakatani M., Hase T., Kodama M. Usui S. New Eunicellin-Based Diterpenoids from an Okinawan *Cladiella species* of Soft Coral // Tetrahedron Letters. 1989. V. 30. P. 3331–3339.
21. Uchio Y., Kodama M., Usui S., Fukazawa Y. Three new eunicellin-based diterpenoids from an Okinawan *Cladiella species* of soft coral // Tetrahedron Letters. 1992. V. 33. № 10. P. 1317–1320.
22. Liu H.-M., Yan X., Kiuchi F., Liu Z. A New diterpene glycoside from *Rabdosia Rubescens* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2000. V. 48. № 1. P. 148–149.
23. D-Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. Sarcodictyin A and sarcodictyin B, novel diterpenoidic alcohols esterified by (E)-N(1)-methylurocanic acid. Isolation from the mediterranean stolonifer *Sarcodictyon roseum* // Helvetica Chimica Acta. 1987. V. 70. P. 2019–2027.
24. D-Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. Isolation from the mediterranean stolonifer coral *Sarcodictyon roseum* of sarcodictyin C, D, E, and F, novel diterpenoidic alcohols esterified by (E)- or (Z)-N(1)-methylurocanic acid. Failure of the carbon-skeleton type as a classification criterion) // Helvetica Chimica Acta. 1988. V. 71. P. 964–976.
25. Lin Y., Bewley C.A., John D. Faulkner. The valdivones, anti-inflammatory diterpene esters from the south african soft coral *Alcyonium valdivae* // Tetrahedron. 1993. V. 9. № 36. P. 7977–7984.
26. Шпатов А.В., Шакиров М.М., Ралдугин В.А. Циклизация цемрановых дитерпеноидов IX. Электрофильная циклизация 5 $\alpha$ -ацетокси изоцеброра // Журнал органической химии. 2000. V. 36. № 8. P. 1163–1174.
27. Шпатов А.В., Шакиров М.М., Ралдугин В.А. Циклизация цембрановых дитерпенов VII экспериментальное подтверждение схемы кислотно-катализируемой циклизации 5 $\beta$ -ацетоксиизоцеброра // Химия природных соединений. 1994. № 5. С. 642–647.
28. Ceccarelli S., Piarulli U., Gennari C. Synthetic Studies on Sarcodictyins and Eleutherobin: Synthesis of Fully Functionalized Cyclization Precursors // Tetrahedron Letters. 1999. № 40. P. 153–156.
29. Ceccarelli S., Piarulli U., Telser J., Gennari C. A carbonylative cross-coupling strategy to the total synthesis of the sarcodictyins: preliminary studies and synthesis of a cyclization precursor // Tetrahedron Letters. 2001. № 42. P. 7421–7425.
30. Telser J., Beumer R., Bell A., Ceccarelli S., Monti D., Gennari C. Synthesis of a simplified sarcodictyin analogue which retains microtubule stabilising properties // Tetrahedron Letters. 2001. V. 42. P. 9187–9190.
31. Beumer R., Bayón P., Bugada P., Ducki S., Mongelli N., Sirtori F.R., Telser J., Gennari C. Synthesis of novel simplified eleutheside analogues with potent microtubule-stabilizing activity, using ring-closing metathesis as the key-step // Tetrahedron Letters. 2003. V. 44. P. 681–684.
32. Caggiano L., Castoldi D., Beumer R., Bayón P., Telser J., Gennari C. Synthesis of a simplified sarcodictyin analogue which retains microtubule stabilising properties // Tetrahedron Letters. 2001. V. 42. P. 9187–9190.
33. Ceccarelli S., Piarulli U., Gennari C. Effect of ligands and additives on the palladium-promoted carbonylative coupling of vinyl stannanes and electron-poor enol triflate // Journal of Organic Chemistry. 2000. V. 65. P. 6254–6256.
34. Baron A., Caprio V., Mann J. Synthesis of key intermediates for a concise and convergent approach to the marine natural product eleutherobin // Tetrahedron Letters. 1999. V. 40. P. 9321–9324.
35. Carter R., Hodgetts K., McKenna J., Magnus P., Wren S. Studies on the stereoselective synthesis of the marine antitumor agent eleutherobin // Tetrahedron. 2000. V. 56. P. 4367–4382.
36. Ritter N., Metz P. Enantioselective formal synthesis of eleutheside // Synletters. 2003. V. 15. P. 2422–2424.
37. Nicolaou K.C., Ohshima T., Hosokawa S., Delft F. V., Vourloumis D., Xu J., Pfefferkorn J., Kim S. Total Synthesis of Eleutherobin and Eleuthosides A and B // Journal of the American Chemical Society. 1998. V. 120. P. 8674–8680.

38. Nicolaou K.C., Xu J.-Y., Kim S., Pfefferkorn J., Ohshima T., Vourloumis D., Hosokawa S. Total Synthesis of Sarcodictyins A and B // Journal of the American Chemical Society. 1998. V. 120. P. 8661–8673.
39. Nicolaou K.C., Xu J.-Y., Kim S., Ohshima T., Hosokawa S., Pfefferkorn J. Synthesis of the Tricyclic Core of Eleutherobin and Sarcodictyins and Total Synthesis of Sarcodictyin A // Journal of the American Chemical Society. 1997. V. 119. № 46. P. 11353–11354.
40. Nicolaou K.C., Delft F. V., Ohshima T., Vourloumis D., Xu J., Hosokawa S., Pfefferkorn J., Kim S., Li T. Total Synthesis of Eleutherobin // Angewandte Chemie. 1997. V. 36. № 22. P. 2520–2524.
41. Chen X.-T., Zhou B., Bhattacharya S.K., Gutteridge C.E., Pettus Thomas R.R., Danishefsky S.J. The Total Synthesis of Eleutherobin; A Surprise Ending // Angewandte Chemie International Edition. 1998. V. 37. № 6. P. 789–792.
42. Chen X.-T., Gutteridge C.E., Bhattacharya S.K., Zhou B., Pettus Thomas R.R., Hascall T., Danishefsky S.J. A Convergent Route for Total Synthesis of the Eleuthesides // Angewandte Chemie International Edition. 1998. V. 37. № 1. P. 185–187.
43. Chen X.-T., Bhattacharya S.K., Zhou B., Gutteridge C.E., Pettus Thomas R.R., Danishefsky S.J. The Total Synthesis of Eleutherobin // Journal of the American Chemical Society. 1999. V. 121. P. 6563–6579.
44. Pentegova V.A., Motl O., Herout V. On terpenes. CXXVI. Composition of neutral resin fraction of (*Pinus sibirica* R. Mayr) // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1961. V. 26. P. 1362–1372.
45. Пентегова В.А., Мотл О., Героут В. О выделении (+)- $\delta$ -кадинола из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr и его идентичности с торреолом и сесквигайолом // Доклады Академии Наук. 1961. Т. 138. № 4. С. 850–851.
46. Westfelt L. (-)-Torreyol (“ $\delta$ -cadinol”) // Acta Chemica Scandinavica. 1966. V. 20. № 10. P. 2893–2894
47. Ayer W.A., Browne L.M. Terpenoid metabolites of mushrooms and related basidiomycetes // Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 2199–2248.
48. Резвухин А.И., Бабкин В.А., Дубовенко Ж.В. Применение трис(дипивалоилметаната)европия (III) для индуцирования парамагнитных сдвигов в спектрах ПМР при изучении конформации  $\delta$ -кадинола // Журнал органической химии. 1972. Т. 8. № 11. С. 2232–2235.
49. Резвухин А.И., Хан В.А., Дубовенко Ж.В. Спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$  природных соединений. Исследование конформации сесквитерпенового спирта  $\delta$ -кадинола // Известия Академии Наук СССР. Серия химическая. 1975. № 6. С. 1310–1314.
50. Гатилов Ю.В., Дубовенко Ж.В., Хан В.А. Кристаллическая и молекулярная структура сесквитерпеноидов муролан-4 $\alpha$ , 9 $\beta$ -диола и муролан-4 $\beta$ , 9 $\beta$ -диола // Журнал структурной химии. 1979. Т. 20. № 3. С. 509–513.
51. Гатилов Ю.В., Дубовенко Ж.В. Исследование конформаций сесквитерпенового спирта  $\delta$ -кадинола методом атом-атомных потенциалов // Химия природных соединений. 1979. № 2. С. 234–235.
52. Ткачев А.В., Денисов А.Ю. Конформация  $\delta$ -кадинола в растворе // Химия природных соединений. 1990. № 5. С. 635–638.
53. Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А., Толстиков Г.А. Озонолитическое вицинальное гидроксильное окисление 3-бензилоксипроизводного (+)- $\delta$ -кадинола // Журнал органической химии. 2001. Т. 37. № 11. С. 1736–1737.
54. Кунакова А.М., Толстиков Г.А., Цыпышева И.П., Валеев Ф.А. Воробьев А.В. Аллильное окисление (+)- $\delta$ -кадинола // Вестник Уфимского технологического института сервиса. 2001. № 2. С. 109–112.
55. Валеев Ф.А., Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Толстиков Г.А., Спирихин Л.В., Шитикова О.В., Краснослободцева О.Ю. Особенности функционализации аллильного фрагмента (+)- $\delta$ -кадинола // Журнал органической химии. 2004. Т. 40. № 3. С. 368–375.
56. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шитикова О.В., Толстиков Г.А. Блокирование внутримолекулярных реакций (+)- $\delta$ -кадинола // Журнал органической химии. 2006. Т. 42. № 9. С. 1341–1343.
57. Халилова Ю.А., Загреева И.А., Валеев Ф.А. Строение и особенности химического поведения (+)- $\delta$ -кадинола // Известия Академии наук. Серия химическая. 2013. № 1. P. 20–26.
58. Кунакова А.М., Цыпышева И.П., Валеев Ф.А., Толстиков Г.А. Подходы к формированию элеутезидного ядра на основе (+)- $\delta$ -кадинола // Химия природных соединений. 2001. № 5. С. 417–418.
59. Валеев Ф.А., Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Толстиков Г.А. Новый подход к ключевым синтонам, используемым в синтезе элеутезидов // Доклады Академии Наук. 2002. Т. 382. № 6. С. 781–784.
60. Краснослободцева О.Ю., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Валеев Ф.А. Внутримолекулярная оксациклизация как альтернатива использованию защитных групп в синтезе элеутезидных интермедиатов // Башкирский химический журнал. 2007. Т. 14. № 1. С. 76–82.
61. Franceschi S., Andrew V., Viguier N., Riviere M., Lattes A., Moisan A. Synthesis and aggregation behaviour of two-headed surfactants containing the urocanic acid moiety // New Journal of Chemistry. 1998. P. 225–231.
62. Шарипов Б.Т., Краснослободцева О.Ю., Халилова Ю.А., Галимова Ю.С., Исакова М.М., Валеев Ф.А. Способ получения транс-урокановой кислоты Пат. № 2445307 Российская Федерация, МПК C07D 233/64. № 2010131808; заявл. 28.07.2010; опубл. 20.03.2012.



63. Салихов Ш.М. Изоцеброл и N-метилурокановая кислота в синтезе потенциальных цитотоксических биомиметиков: дис. канд. хим. наук.: 02.00.03 / Салихов Шамиль Мубаракович. Уфа, 2007. 128 с.
64. Халилова Ю.А., Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Галимова Ю.С., Валеев Ф.А. Синтез эфиров N-метилурокановой кислоты // Вестник Башкирского университета. 2011. Т. 16. № 1. С. 22–24.
65. Horton D., Bhate P. Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone // Carbohydrate Research. 1983. V. 122. P. 189–199.
66. Isobe M., Fukami N., Nishikava N. Synthesis of chiral cyclohexanes from levoglucosenone and application to an indole alkaloid reserpine // Heterocycles. 1987. V. 25. P. 521–532.
67. Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе // Успехи химии. 1994. Т. 62. С. 922–936.
68. Miftakhov M.S., Gaisina I.N., Valeev F.A. [4+2]-Cycloaddition reaction of levoglucosenone with piperilene // Russian Chemical Bulletin. 1996. V. 45. P. 2584–2585.
69. Пилипенко А.Н., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги VII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2E,4E)-гекса-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. С. 1516–1522.
70. Пилипенко А.Н., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги VIII\*. Получение производных ментана по реакции Дильса–Альдера левоглюкозенона с (2E,4E)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатом // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. С. 1642–1648.
71. Davydova A.N., Pershin A.A., Sharipov B.T., Valeev F.A. Synthesis of chiral 2,3-cis-fused butan-4-olides from levoglucosenone-1,3-diene Diels–Alder adducts // Mendeleev Commun. 2015. V. 25. P. 271–272.
72. Шарипов Б.Т., Першин А.А., Пилипенко А.Н., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги IV. Синтез базового (1R,5R,6S)-6-(1,3-24-дистиан-2-ил)-1-гидроксиэтил-5-метил-3-ена и его TBS-о-производного. // Журнал органической химии. 2013. Т. 49. № 10. С. 1460–1468.
73. Шарипов Б.Т., Першин А.А., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги VI. Синтез 10-членного карбоциклического элеутезидного ядра, аннелированного с метилциклогексеном // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. № 10. С. 1276–1284.
74. Davydova A.N., Pershin A.A., Sharipov B.T., Valeev F.A. Synthesis of chiral 2,3-cis-fused butan-4-olides from levoglucosenone 1,3-dienes Diels–Alder adducts // Mendeleev Communications. 2015. V. 25. P. 271–272.
75. Першин А.А., Шарипов Б.Т., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги X. Формирование элеутезидного ядра с метилциклогекс-12-еновым циклом А // Журнал органической химии. 2015. Т. 51. № 11. С. 1568–1575.
76. Шарипов Б.Т., Першин А.А., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги XI. Заключительный этап синтеза аналога саркодиктиина А с 14-метилциклогекс-12-еновым циклом А // Журнал органической химии. 2016. Т. 52. С. 732–736.
77. Шарипов Б.Т., Першин А.А., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги XII. Альтернативная внутримолекулярная кетализация с образованием трициклического ядра 4,8-оксауницелланового типа // Журнал органической химии. 2016. Т. 52. С. 985–988.
78. Sharipov B.T. Synthesis of sarcodictyin A analogue containing 14-methyl group and C(12)=C(13) bond in ring A from levoglucosenone // Mendeleev Communications. 2017. V. 27. P. 119–121.
79. Першин А.А., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Гликозилирование элеутезидного ядра 2-О-ацетил-3,4-О-изопропилиден-D-арабинопиранозой // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 45. № 3. С. 1–5.

---

## SYNTHESIS OF ELEUTHESIDES

© F.A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

The review is devoted to research in the field of "marine" diterpene metabolites of the 4,7-oxaunicellan type, which have a taxol-like mechanism of cytotoxic action. The known most effective chemical syntheses are

presented, as well as the results of our own research, on the basis of which, based on (+)- $\delta$ -cadinol, the formal synthesis of eleuthesides was realized, and the synthesis of analogs of sarcodictyin A and eleutherobin was carried out from the Diels-Alder adduct of levoglucosenone and piperylene. In the course of the research, the features of the chemical behavior of the little-studied sesquiterpene (+)- $\delta$ -cadinol, isolated from the resin of the Siberian cedar *Pinus sibirica* R.Mayer, were revealed, which caused certain difficulties at the initial stage of research when developing a scheme for the synthesis of eleuthesides. Thus, the ozonolytic cleavage of the double bond, regardless of the reaction conditions, was accompanied by  $\alpha$ -ketol rearrangement and aldol cyclization. Both problems were solved by protecting the aldehyde group into dimethyl acetal, and the hydroxyl groups by intramolecular oxacyclization into 1,4-epoxide. After the construction of the "upper" and "lower" side chains, the reverse transition from the 1,4-epoxide to the linear structure was carried out by the action of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Ac}_2\text{O}$  to obtain a diacetate derivative corresponding to the key synthon of the synthesis scheme of Nicolau et al., which completed the formal synthesis of eleuthesides. Based on the analysis of literature data on the properties of N-methylurocanoic acid and its role in sarcodictyins, an assumption was made about the manifestation of cytotoxic properties by more accessible esters of the little-studied N-methylurocanoic acid. In this regard, methods have been developed for obtaining esters of urocanoic acid from histidine and glucose and its N-methylation. Then, esters of N-methylurocanoic acid were synthesized with a number of alcohols, including those of natural origin. Using a similar strategy, a scheme was developed for the synthesis of the structural core of an eleutheside analog with a 14-methylcyclohexene ring A starting from the Diels-Alder adduct of levoglucosenone and piperylene. The key step of the scheme is the intramolecular acetylenealdehyde cyclization into a 10-membered carbocycle, which completes the construction of the eleutheside core. Trichloroacetimidate, a glycosylation agent in the synthesis of eleutherobin, was obtained. Synthetic studies have been completed by obtaining analogs of sarcodictin A with a 14-methylcyclohexene ring A and an analog of eleutherobin with a similar ring A and an orthoester arabinose substituent.

Keywords: eleuthesides, eleutherobin, (+)- $\delta$ -cadinol, levoglucosenone, Diels-Alder adduct, total synthesis.