

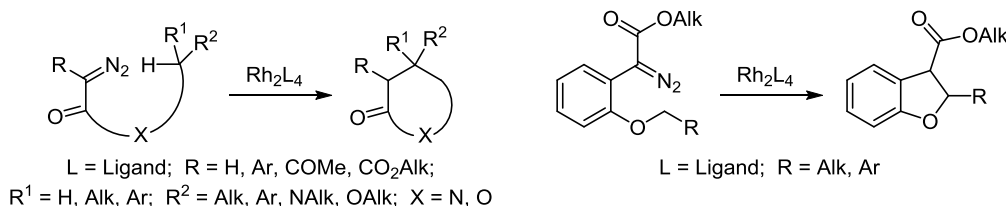
Реакция внедрения по связи С–Н диазочапонильных соединений в синтезе биологически активных азот- и кислородсодержащих гетероциклов

Римма М. Султанова^{1*}, Марина Д. Ханова¹, Семен С. Злотский²

¹ Уфимский институт химии РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sultanova_rm@anrb.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
ул. Космонавтов, 1, Уфа 450062, Россия; e-mail: nocturne@mail.ru

Поступило 6.05.2015
Принято после доработки 24.09.2015



Обобщены, систематизированы и проанализированы литературные данные за последние 15–20 лет, включающие реакции внутримолекулярного внедрения диазочапонильных соединений по связи С–Н, используемые в синтезе азот- и кислородсодержащих гетероциклических систем, обладающих биологической активностью.

Ключевые слова: диазосоединения, диастереоселективность, катализ переходными металлами, реакции внедрения по связи С–Н, энантиоселективность.

Химия диазосоединений имеет давнюю историю. Диазосоединения находят широкое применение в органическом синтезе, в частности в качестве предшественников карбенов и карбеноидов. Диазосоединения могут быть легко получены доступными методами и, в зависимости от структуры, обладают различной реакционной способностью. Основные достижения в химии диазосоединений подробно рассмотрены в обзорах.^{1–10}

В данном обзоре представлены результаты использования карбеноидных реакций по связи С–Н как ключевых стадий в полном синтезе некоторых природных соединений и их синтетических аналогов, обладающих широким спектром биологической активности. При этом обзор не является исчерпывающим и имеет целью дать общее представление о синтетических возможностях реакций такого типа.

Обнаруженная полвека назад необычная реакция внедрения карбена по связи С–Н углеводов вызвала значительный интерес из-за ее потенциала в создании новых связей С–С.¹¹ Использование реакции внедрения по связи С–Н диазосоединений в синтезе гетеро-

циклических соединений стало возможным благодаря работам Дэйвиса,^{12,13} Доула,^{14,15} Ду Боиса,¹⁶ Табера^{17,18} и др. Во многих синтезах гетероциклических систем – аналогов природных соединений, реакция внедрения по связи С–Н является ключевой стадией.¹⁹

Наибольшее синтетическое значение имеют внутримолекулярные реакции внедрения по связи С–Н, в то время как применение межмолекулярного взаимодействия ограничено лишь несколькими примерами.^{20,21} Теоретические аспекты, механизм, катализаторы, хемо-, регио-, диастерео- и энантиоселективность реакций внутри- и межмолекулярного внедрения диазосоединений по связи С–Н рассмотрены в обзоре.³

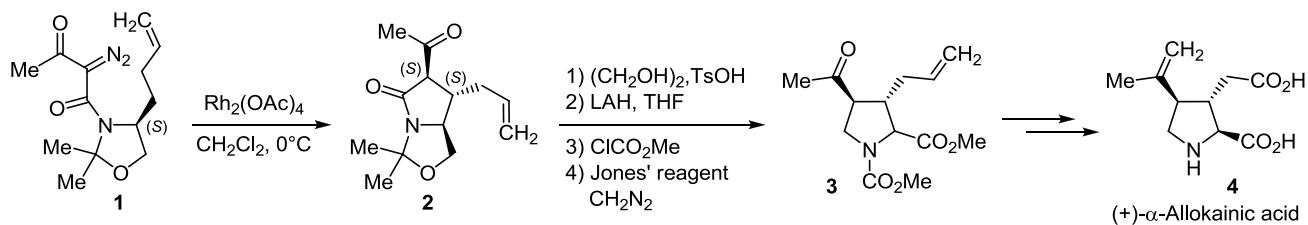
Синтез азотсодержащих гетероциклов

Внутримолекулярные реакции внедрения по связи С–Н диазочапонильных соединений используются по большей части в синтезе пятичленных азотсодержащих гетероциклов.¹⁶ К их числу относятся синтезы производных пирролидина, который является составной частью структур многих биологически активных алкалоидов.

На основе реакции внутримолекулярного внедрения по связи С–Н диазоамидов и диазопроизводных

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Схема 1

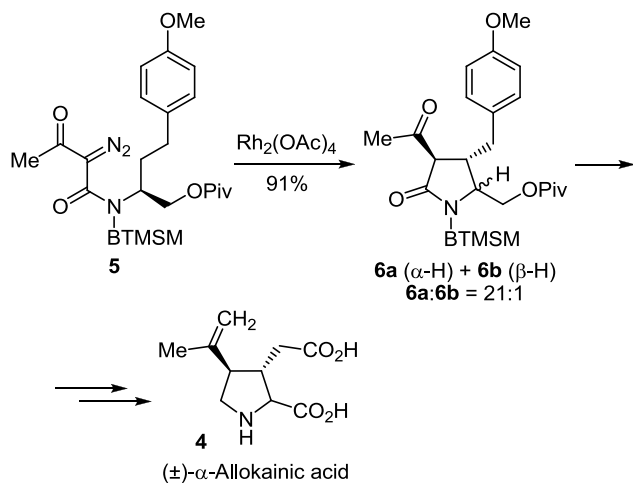


пирролидина предложен удобный метод синтеза высоко функционализированных производных пирролидина, которые могут использоваться в качестве интермедиатов для дальнейших превращений в целевые соединения. Показано, что защитная группа при атоме азота, с одной стороны, должна быть неактивной по отношению к металлокарбеноидам, а с другой – облегчать протекание внутримолекулярного внедрения по связи С–Н с образованием азотсодержащих гетероциклических соединений.^{22,23} Так, (+)- α -аллокаиновая кислота (**4**) получена из ключевого диазоамида **1**, синтезированного из серина.²⁴ Внутримолекулярное внедрение по связи С–Н (схема 1) протекает с высокой регио- и диастереоселективностью с образованием функционально замещенного пирролидинона **2**, последующие трансформации которого дают эфир **3** и далее (+)- α -аллокаиновую кислоту (**4**).

Позднее показано, что стерически загруженные защитные группы при атоме азота, например бис(триметилсилил)метильная (BTMSM) и электрон-дефицитная пивалооксильная группы, препятствуют альтернативному внедрению по связи С–Н и исходный диазокетон **5** гладко циклизуется в пирролидинон **6** (схема 2) с высокой регио-, хемо- и диастереоселективностью (соотношение изомеров 21:1). Далее окислительное расщепление ароматического цикла с последующим восстановлением амида и метилированием кетона приводит к образованию (\pm)- α -аллокаиновой кислоты (**4**).²⁵

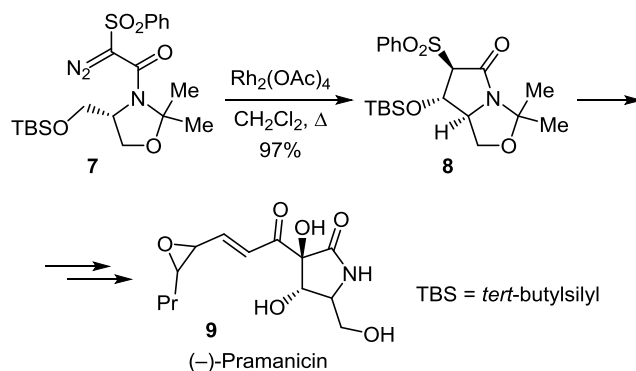
Внутримолекулярное внедрение по связи С–Н в α -фенилсульфонил- α -диазоамидах **7** (схема 3),²⁶

Схема 2



полученных из аминокислот, исследовано как возможный путь синтеза функционально замещенных тетрагидропирроло[1,2-*c*]оксазолонов **8** – структурных фрагментов биологически активных соединений, таких как лактацистина и праманицина **9**, высокоэффективного антибиотика против возбудителей менингита. По мнению авторов,²⁶ наличие объемного заместителя (*i*-Pr, Ph, Bn, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) в положении 4 1,3-оксазолинового фрагмента диазоамидов типа **7** и электронный эффект заместителя при атоме азота обуславливают высокую *транс*-селективность реакции и облегчают ее протекание. Продукты внутримолекулярной циклизации образуются с количественными выходами.

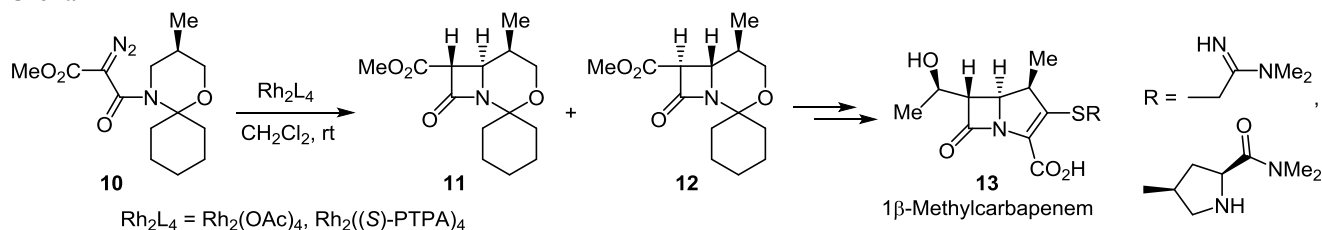
Схема 3



На основе внутримолекулярной реакции внедрения по связи С–Н, катализируемой хиральными карбоксилатами родия, разработан метод получения β -лактама **11** – предшественника 1 β -метилкарбапенема (**13**), β -лактаманного антибиотика длительного действия (схема 4).²⁷ Исходным соединением служит диазоамид **10**. Применение в качестве катализатора $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводит к образованию диастереомеров **11** и **12** с достаточно хорошим выходом (75%) в соотношении 25:75. Однако относительный выход целевого изомера **11** оказался низким. Диастереоселективность реакции удалось существенно повысить за счет использования тетраакс(*N*-фталойл-*S*)-фенилаланината диродия ($(\text{Rh}_2((\text{S})\text{-PTPA})_4)$). Замена катализатора позволила получить целевой 3-окса-1-азабицикло[4.2.0]октан **11** с выходом 47%. Дальнейшие стандартные превращения функциональных групп β -лактама **11** завершили синтез 1 β -метилкарбапенема (**13**).

Синтез (*R*)-(-)-ролипрама (**16**), мощного и селективного ингибитора фосфодиэстеразы IV типа, был осуществлен с помощью α -карбометокси- и фенил-

Схема 4

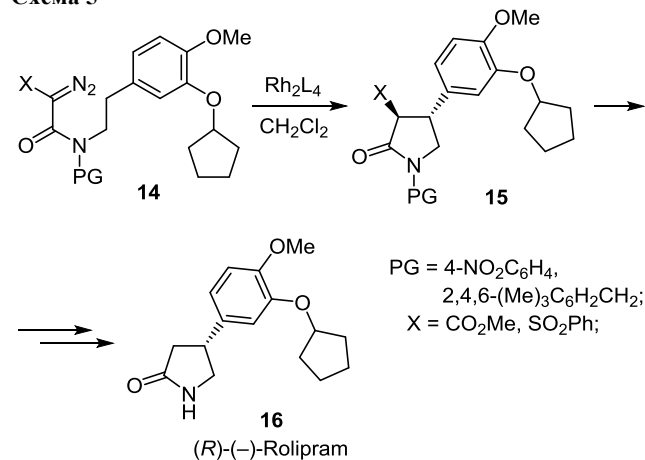


сульфонилзамещенных диазоамидов типа **14** в присутствии родий-содержащих катализаторов. Ключевой стадией в асимметрическом синтезе (*R*)-(-)-ролипрама (**16**) является дедиазотирование диазоамида **14** в присутствии хиральных карбоксилатов Rh(II) (схема 5).²⁸ Установлено, что при использовании тетраакс(*S*-фталил-*S*-*mpem*-лейцината) диродия ($Rh_2((S)\text{-PTTL})_4$) циклизация протекает с образованием соответствующих γ -лактамов **15**. Причем ни в одном случае не наблюдалось образования региоизомерных β -лактамных продуктов. Последующее декарбоксилирование и удаление защитных групп приводят к (*R*)-(-)-ролипраму (**16**) с общим выходом до 75%.

Лактон Гейсмана–Вайса **18** является ключевым интермедиатом в синтезе нециновых оснований, входящих в состав пирролизидиновых алкалоидов. Оба (-) и (+)-энантиомеры лактона **18** синтезированы^{29,30} на основе реакции внедрения по связи C–H из легкодоступных (*R*)- или (*S*)-(3-пирролидинил)диазоацетатов **17** (схема 6).

В случае диазоацетата (*R*)-**17** было установлено, что метил-(4*R*)-1-(3-фенилпропаноил)-2-имидазолидинон-4-карбоксилат диродия ($Rh_2((4R)\text{-MPPIM})_4$) является наиболее эффективным катализатором, поскольку обеспечивает высокий выход бициклического лактона (-)-**18**, и реакция внедрения по связи C–H протекает с высокой регио- и диастереоселективностью. Интересно, что реакция внедрения по связи C–H протекает с образованием лактона (-)-**18** вне зависимости от используемого катализатора $Rh_2((4R)\text{-MPPIM})_4$ или $Rh_2((4S)\text{-MPPIM})_4$. Однако при использовании $Rh_2((4S)\text{-MPPIM})_4$ выход целевого лактона значительно ниже вследствие образования димера **19**. Лактон (-)-**18**

Схема 5



Rh_2L_4	Выход соединения 15 , % (<i>ee</i> , %)
$Rh_2((S)\text{-PTPL})_4$	75 (78)
$Rh_2((S)\text{-PTPA})_4$	81 (33)
$Rh_2((S)\text{-PTV})_4$	71 (35)
$Rh_2((S)\text{-BTPL})_4$	74 (88)
$Rh_2((S)\text{-BTPA})_4$	80 (47)
$Rh_2((S)\text{-BTV})_4$	76 (41)

легко трансформируется в целевой продукт – нециновое основание (-)-турнефорцидин (**22**) (схема 6).

Три- и тетрациклические производные пирроло[1,2-*a*]-хинолонов **23** (схема 7) обладают антибактериальной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Подобные структуры

Схема 6

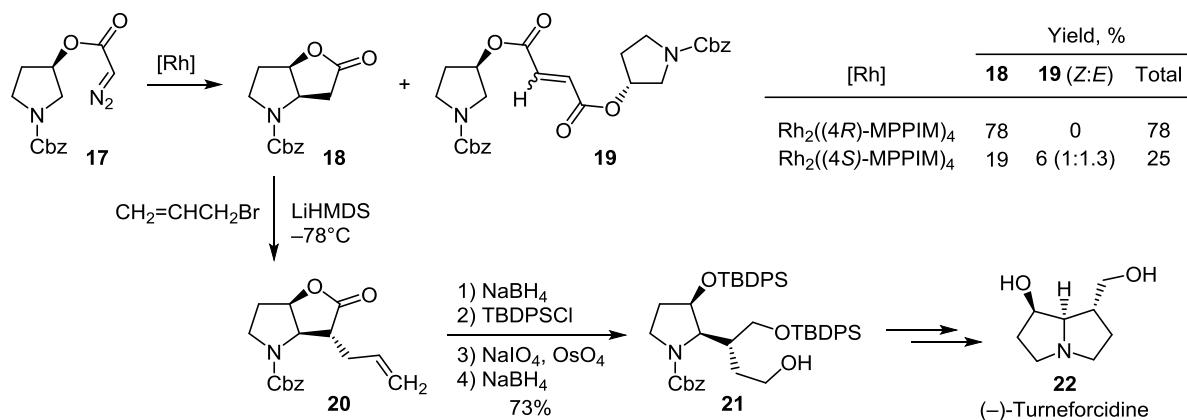
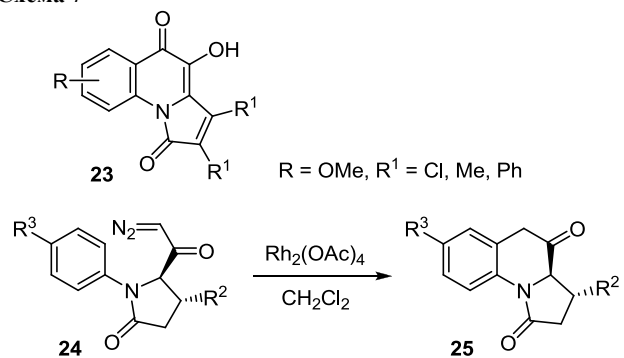


Схема 7



R ²	R ³	Выход соединения 25, %
Ph	Me	71
2-Furyl	F	67
2-Naphthyl	F	68

получены путем внутримолекулярного внедрения в ароматическую связь С–Н диазосоединения **24**.³¹ Катализируемое Rh₂(OAc)₄ внедрение по связи С–Н, приводящее к трициклическим продуктам **25** с приемлемыми выходами, удалось осуществить только для диазоамидов **24**, содержащих *N*-арильные заместители.³¹

Авторами³¹ показано, что региоселективность реакции внедрения по связи С–Н в случае диазоамидов **26** определяется природой арильного заместителя при атоме С-4 пирролидинового фрагмента. Так, в случае R = Ph с выходом 67% выделен продукт **27**, в то время как при R = 2-тиенил наблюдалось образование соединения **28** с выходом 68% (схема 8).

Синтез кислородсодержащих гетероциклов

Из кислородсодержащих гетероциклических соединений γ -бутиролактон и тетрагидрофуран чаще других встречаются как структурные фрагменты многих природных соединений, нуклеозидов, (нео)лигнанов, сахаров и синтетических полупродуктов.

Схема 9

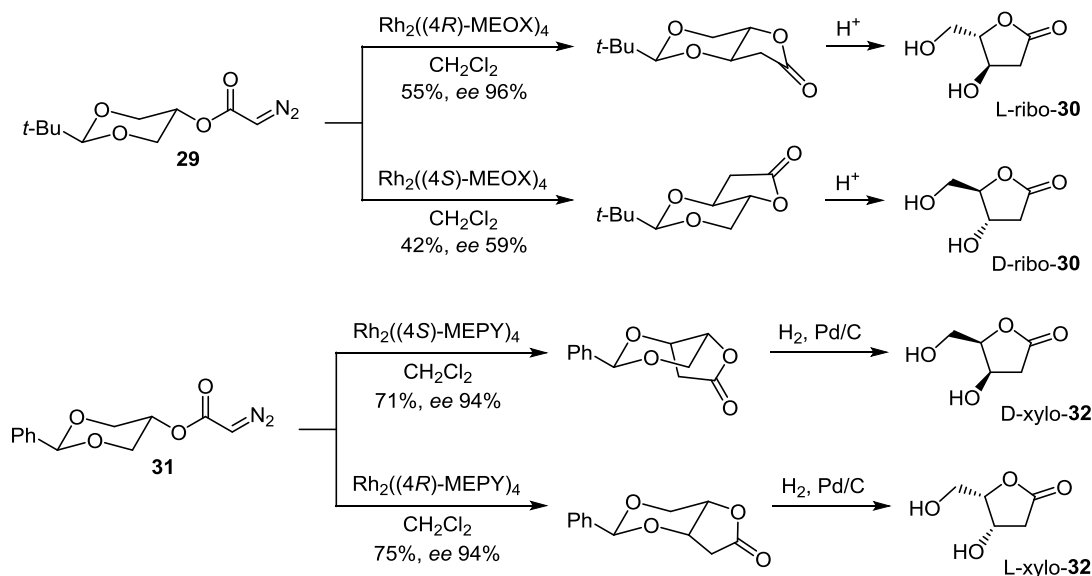
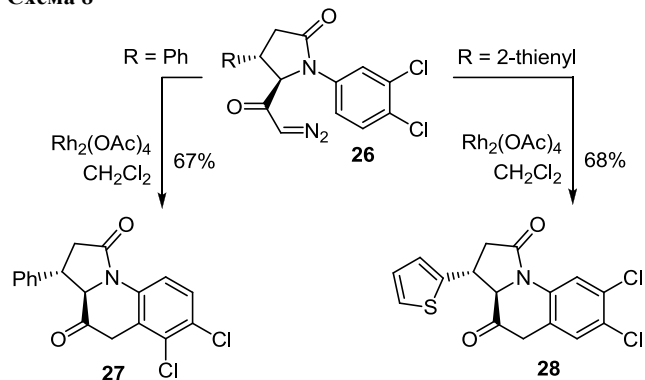


Схема 8

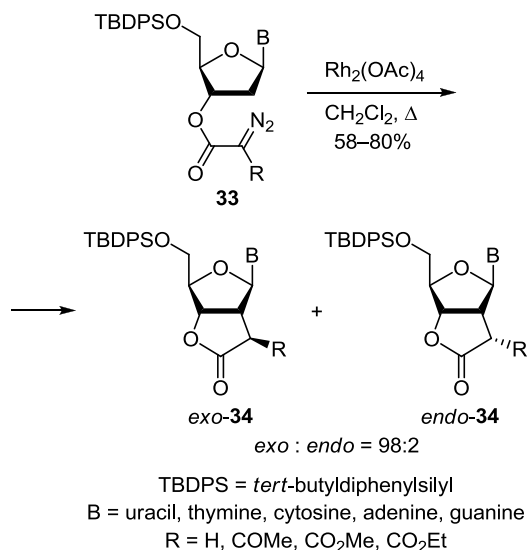


Из диазоацетатов **29** и **31** (схема 9), содержащих 1,3-диоксанный заместитель, в две стадии легко получены пары энантиомерных D- и L-2-деоксирибо-1,4-лактонов и D- и L-2-деоксисило-1,4-лактонов **30**, **32**.^{32,33} Высокая диастерео- и энантиоселективность реакции внедрения по связи С–Н достигнута при использовании карбоксамидов диродия(II), таких как Rh₂((4*R*)/(4*S*)-MEOX)₄ и Rh₂((4*R*)/(4*S*)-MEPY)₄ (MEOX = тетракис(метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат), MEPY = тетракис(метил-2-оксапирролидин-4-карбоксилат)). В общем, показано, что применение катализаторов, содержащих лиганды (*R*)-конфигурации, приводит к D-лактонам, а применение катализаторов с *S*-конфигурацией лигандов – к L-лактонам. Интересно отметить, что в случае диоксана **29** внедрение металлокарбена происходит по экваториальной связи С–Н, в то время как для диоксана **31** внедрение по аксиальной связи С–Н более предпочтительно.

Реакция внедрения по связи С–Н диазкарбонильных соединений, содержащих сахарный остаток, представляет собой удобный метод, в частности, для получения С-разветвленных сахаров – ценных химиотерапевтических препаратов.^{34,35} Например, α -замещенные γ -бутиролактоны – производные нуклеозидов, представляют интерес как промежуточные продукты в

синтезе более сложных С-разветвленных нуклеозидов. Метод их получения включает региоселективное, катализируемое $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ внутримолекулярное внедрение по связи С–Н диазоэфира **33** (схема 10) и приводит к образованию бициклических лактонов **34** с высокими выходами и экзо-селективностью.³⁴

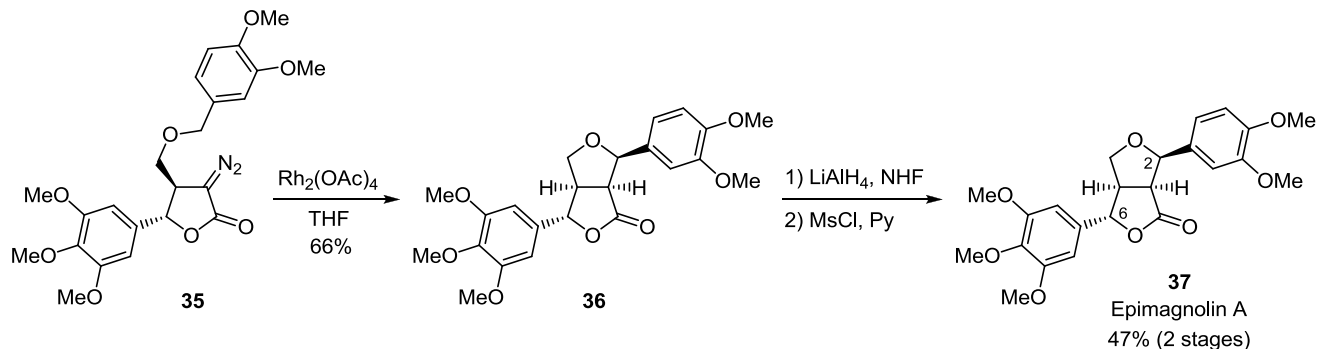
Схема 10



Биологически активные фуруфурановые лигнаны, такие как эпимагнолин А (**37**), содержат в своей структуре *цис*-сочлененный 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октано-вый фрагмент, где арильный заместитель при атоме С-2 находится в *эндо*-положении, а при атоме С-6 – в *экзо*-положении. Авторами³⁶ предложен подход к построению фуруфуранового каркаса в одну стадию на основе внутримолекулярного внедрения по связи С–Н α-диазо-γ-бутиролактона **35** в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (схема 11). Реакция протекает по активированной бензильной связи С–Н и приводит к образованию бициклического лактона **36**, имеющего необходимую конфигурацию в положениях 2 и 6. Последующее восстановление лактонного цикла в тетрагидрофурановый завершает синтез эпимагнолина А (**37**).

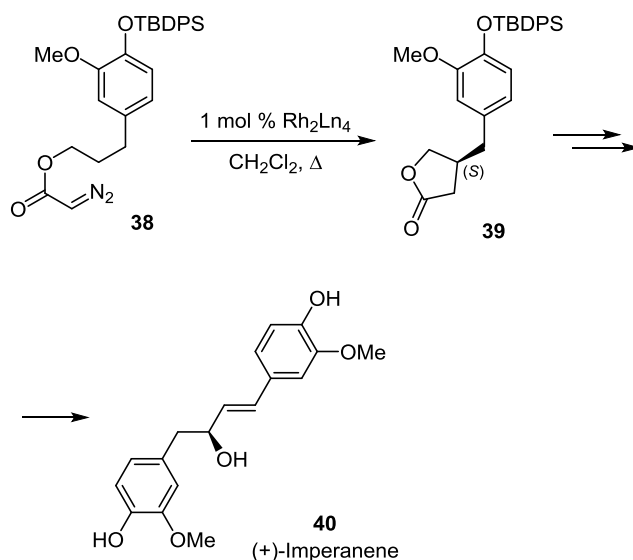
Хиральные производные γ-бутиролактона нашли применение в качестве промежуточных продуктов в синтезе природных соединений и их аналогов,^{37,38}

Схема 11



например в синтезе (+)-имперанена (**40**).³⁷ Ключевой γ-лактон **39**, имеющий (*S*)-конфигурацию, получен из диазосоединения **38** с высоким выходом и энантиоселективностью (*ee* 93%) при использовании $\text{Rh}_2((4S)\text{-MPPIM})_4$ в качестве катализатора (схема 12). Следует отметить, что проведение реакции в присутствии (*R*)-катализатора приводит к образованию (*R*)-энантиомера. В то же время другие Rh(II) карбоксамиды $\text{Rh}_2((4S)\text{-MEOX})_4$ и $\text{Rh}_2((4S)\text{-IBAZ})_4$ (IBAZ = тетраакис(изобутил-2-оксазетидин-4-карбоксилат)) проявили низкую каталитическую активность и энантиоселективность. Далее, используя стандартные методы, из γ-лактона **39** получен (+)-имперанен (**40**).

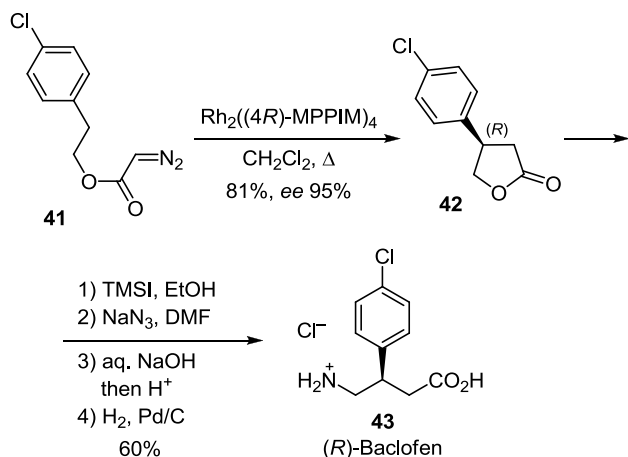
Схема 12



Rh_2Ln_4	Выход соединения 39 , %	<i>ee</i> , %
$\text{Rh}_2((4S)\text{-MPPIM})_4$	68	93
$\text{Rh}_2((4S)\text{-MEOX})_4$	37	36
$\text{Rh}_2((4S)\text{-IBAZ})_4$	40	42

Данная методология была использована в синтезе (*R*)-баклофена (**43**) – агониста GABAВ.³⁸ Ключевой стадией стала реакция внедрения по связи С–Н диазоацетата **41** в присутствии $\text{Rh}_2((4R)\text{-MPPIM})_4$ (схема 13). (*R*)-Изомер γ-лактона **42** получен с высоким выходом

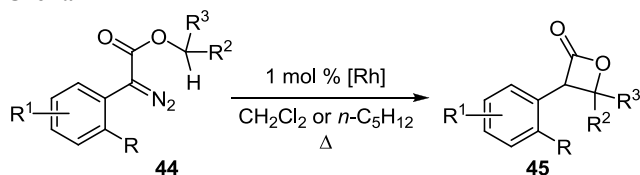
Схема 13



(81%) и энантиоселективностью (*ee* 95%). Последующая этерификация, аминирование и гидролиз лактона **42** привели к образованию аминокислоты (*R*)-баклофена (**43**).

Реакции внутримолекулярного внедрения по связи С–Н эфирной группы арилдиазоацетатов нашли применение в синтезе β -лактонов – важных органических интермедиатов и структурных фрагментов природных соединений и фармацевтических препаратов. Авторами³⁹ показано, что выход образующихся β -лактонов может быть значительно увеличен введением заместителя в *орто*-положение арильной группы арилдиазоацетата, что позволяет проводить внутримолекулярное внедрение даже по относительно неактивным связям С–Н (схема 14). Также предложен эффективный катализатор трансформации (*орто*-бромарил)диазоацетата **44** в β -лактон **45** – тетракис(*N*-тетрахлорфталойл-*S*-третлейцината) диродия ($\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_4$). При его использовании реакция внутримолекулярного внедрения по связи С–Н протекает с высокими выходами, стерео- и энантиоселективностью.

Схема 14

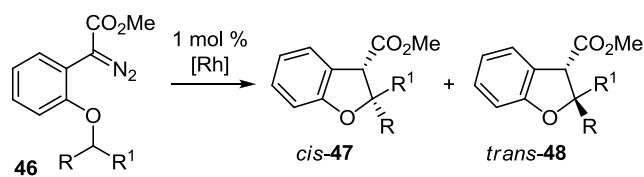


R = Cl, Br, CF₃; R¹ = H, 3-OMe; R² = H, Me; R³ = H, Me, Ph

В структурах многих биологически активных соединений, таких как неолигнаны и сперминовые алкалоиды, встречаются 2,3-дигидробензофурановые фрагменты. Для стереоселективного синтеза производных дигидробензофурана^{40,41} использована асимметрическая внутримолекулярная реакция внедрения по связи С–Н 2-алкокси- α -диазофенилацетатов **46** в присутствии катализаторов $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ и $\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_4$ (DOSP = тетракис(*S*)-*N*-(додецилбензолсульфонил)пролилат, biTISP = би[*N*-2,4,6-триизопропилфенилсульфонил]пролилат)⁴⁰ (схема 15). При использовании $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ внедрение карбеноида по метиновой связи С–Н

оказалось очень эффективным, выход и энантиомерный избыток (*ee*) бензофурана **47** составили 98 и 94% соответственно. Внедрение по метиленовой связи С–Н (при R¹ = H) протекает достаточно эффективно с преобладанием *цис*-изомера, однако энантиоселективность реакции не высока. Использование $\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_4$ не приводит к увеличению стереоселективности реакции.

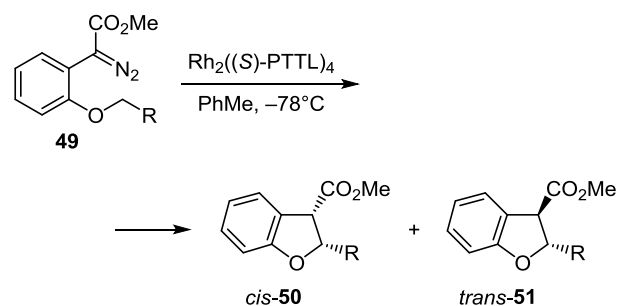
Схема 15



[Rh], растворитель	R	R ¹	Общий выход, %	47:48	ee 47, %
$\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$, гексан	Me	Me	98	100:0	94
$\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$, гексан	Me	H	85	4:1	60
$\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_4$, CH ₂ Cl ₂	Me	H	50	5.7:1	53
$\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$, гексан	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	H	72	39:1	63

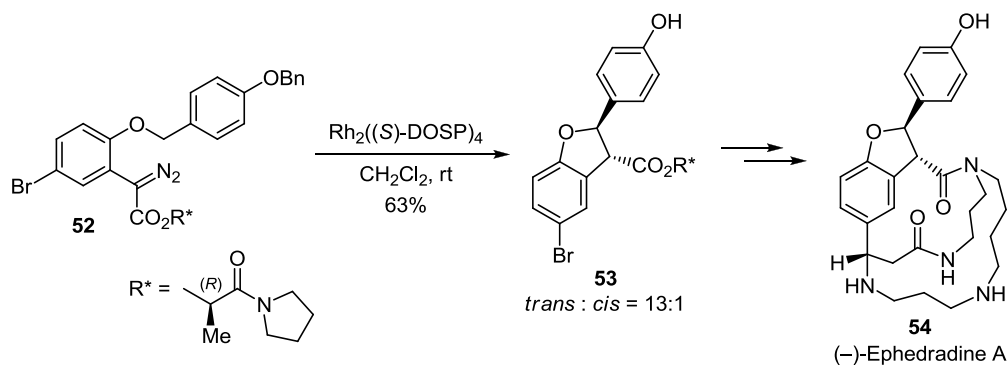
На примере 2-алкокси- α -диазофенилацетата **49**⁴² изучено влияние алкоксизаместителей (схема 16) на протекание реакции внедрения по связи С–Н в присутствии хиральных карбоксилатов Rh(II). Показано, что наличие фенокси группы в α -положении оказывает активирующее влияние на связь С–Н, обеспечивая высокую энантиоселективность протекающей реакции. Высокую энантио- и *цис*-стереоселективность в данной реакции проявили карбоксилаты Rh(II), содержащие мостиковые лиганды, например $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$. При его использовании реакция протекает с полным стереоконтролем: так, метиловые эфиры *цис*-2-арил-2,3-дигидробензофуран-3-карбоновой кислоты **50** получены с выходами до 86% и *ee* до 94%.⁴²

Схема 16



R	Общий выход, %	50 (ee, %) : 51 (ee, %)
Ph	86	>99 (94) : <1
4-ClC ₆ H ₄	79	>99 (94) : <1
4-MeC ₆ H ₄	84	>99 (91) : <1
Me	91	14 (78) : 86 (97)
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	63	96 (96) : 4

Схема 17



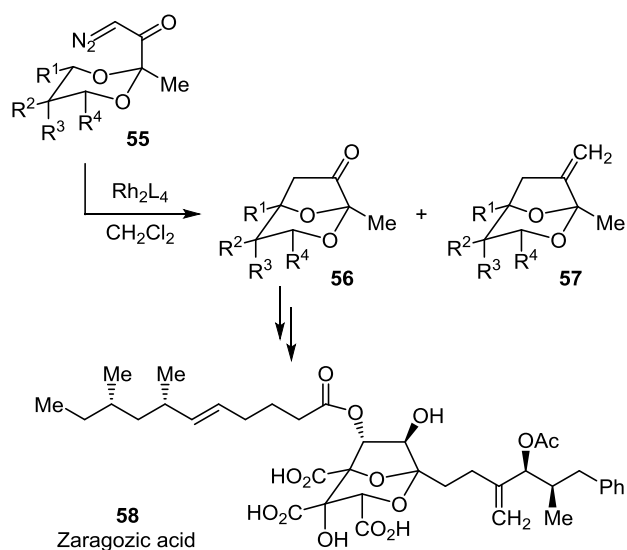
В синтезе сперминового алкалоида (-)-эфедрадина А (**54**), содержащего тризамещенный дигидробензофурановый фрагмент, использован тот же подход (схема 17).^{41,43}

Следует отметить, что применение оптически активных родиевых катализаторов не обеспечило необходимую *trans*-конфигурацию заместителей в дигидробензофурановом фрагменте.^{40,42} Поэтому предложен метод синтеза, включающий так называемую двойную оптическую индукцию, где хиральные центры содержатся как в самом диазоэфире, так и в катализаторе. Введение в структуру диазоэфира **52** фрагмента метил-(*R*)-лактата или пирролидинил-(*R*)-лактамида (схема 17) позволило провести синтез (-)-эфедрадина А (**54**) с полным стереоконтролем.⁴³

Синтез 2,8-диоксобицикло[3.2.1]октана **56**, являющегося структурным фрагментом терапевтически важной зарагозово́й кислоты (**58**) (схема 18), разработан на основе катализируемого карбоксилатами диродаия(II) региоселективного внутримолекулярного внедрения 2-диазоацетил-1,3-диоксана **55** по связи С–Н.^{44,45} Катализируемая $Rh_2(OAc)_4$ реакция диазокетона **55**, содержащего *gem*-диалкильные группы при атоме С-5, приводит к ожидаемому продукту внедрения по связи С–Н – соединению **56**, и небольшому количеству метилиденпроизводного **57**. Применение менее электрофильного катализатора $Rh_2(Cap)_4$ практически не изменило ни выход, ни соотношение образующихся продуктов. В то же время введение заместителей в положения 4 и 6 диоксанового цикла диазоэфира **55** привело к селективному образованию 2,8-диоксобицикло[3.2.1]октанона **56**. Хотя выход соединения **56** оказался умеренным, метод был применен в синтезе алкоксизамещенного диазокетона **59**, при этом целевой фуридиоксан **60** получен с выходом 48% (схема 19). Далее бицикл **60** превращен в дигидроксилированное соединение **61** трансформацией тетрагидрофуранового фрагмента в *O*-силилированный энол с последующим гидроборированием и окислением.⁴⁴

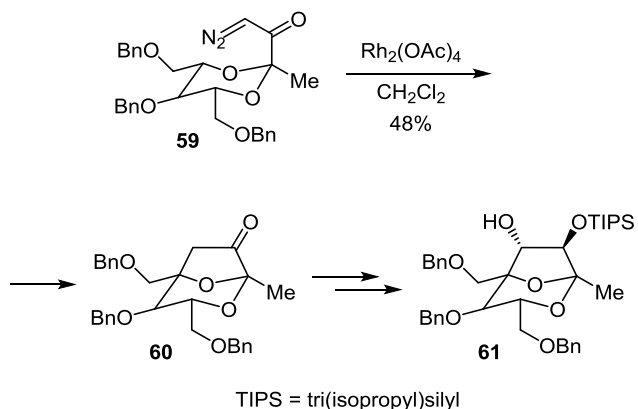
Аналогичный подход использован в синтезе (\pm)-7-эписордидина и (\pm)-сордидина (**65**) (схема 20).⁴⁵ Авторы отмечают, что наличие в исходном диазокетоне **62** этильного заместителя в экваториальном положении, в отличие от диазокетона **55** (схема 18), оказывает существенное влияние на протекание реакции (схема 20). В результате катализируемой $Rh_2(OAc)_4$ реакции наблю-

Схема 18



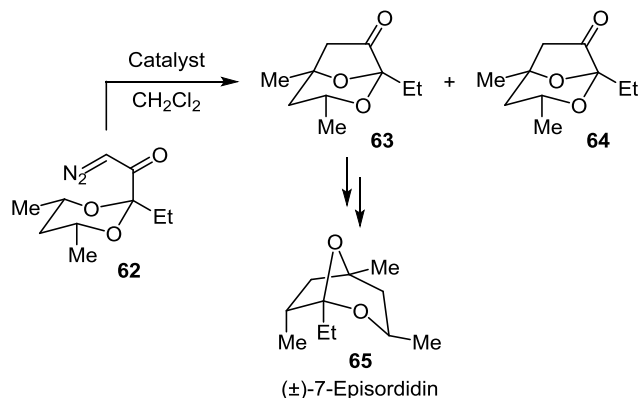
Rh_2L_4	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход соединения 56 , %	Выход соединения 57 , %
$Rh_2(OAc)_4$	H	Me	Me	H	52	4
$Rh_2(Cap)_4$	H	Me	Me	H	45	5
$Rh_2(OAc)_4$	Me	H	H	Me	50	–

Схема 19



далось образование значительного количества метилиденпроизводного **64**, наряду с целевым продуктом **63**, в соотношении **63** : **64** = 2:1. Использование хиральных катализаторов оказалось неэффективным: выход соеди-

Схема 20



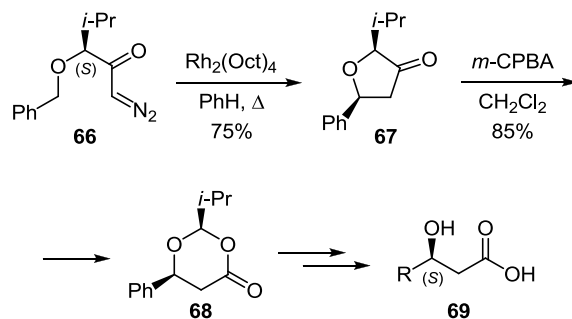
Катализатор	Выход соединения 63 , % (ee, %)	Выход соединения 64 , % (ee, %)
Rh ₂ (OAc) ₄	58	28
Rh ₂ ((S)-PTPA) ₄	36 (20)	10 (10)
Rh ₂ ((S)-DOSP) ₄	31 (7)	0
Rh ₂ ((S)-MEPY) ₄	11 (<5)	8(7)
Cu(acac) ₂	5	30

нения **63** и энантиоселективность реакции оставались достаточно низкими. Использование катализаторов на основе меди, например Cu(acac)₂, также оказалось неприемлемым, поскольку в этих условиях преимущественно образовывалось соединение **64**. Бициклический кетон **63** легко превращается в три стадии в (±)-7-эписордидин **65**.

2,5-Дизамещенные 3(2*H*)-фураноны являются полу-продуктами в синтезе β-гидроксикарбоновых кислот и могут быть легко получены из α'-алкокси-α-диазокетон^{46,47}. Катализируемая Rh₂(OAc)₄ внутримолекулярная реакция диазокетона **66** (схема 21) при комнатной температуре дает фуранон **67** с выходом 30% и соотношением *цис*- и *транс*-изомеров 1.4:1. Замена катализатора на Rh₂(Oct)₄ в тех же условиях привела к незначительному увеличению выхода соединения **67** (39%), но проведение реакции в кипящем бензоле позволило получить этот продукт в виде *цис*-изомера с выходом 75%, который в несколько стадий был превращен в β-гидроксикислоту **69**.⁴⁶

Реакция внедрения по связи C–H успешно применена в синтезе (–)-серотобенина (**72**) – тетрациклического алкалоида, выделенного из семян сафлора

Схема 21



красильного (*Carthamus tinctorius*) и содержащего в своей структуре индольный, дигидробензофурановый и восьмичленный лактамный циклы. Полный синтез включает 20 стадий. Ключевой диазоэфир **70** получен по реакции Лемгрубера–Бачо из 3-метил-4-нитрофенола. Катализируемая Rh₂((S)-DOSP)₄ реакция соединения **70** в присутствии пиперидинилманделата приводит к дигидрофураноиндолу **71** с выходом 92% (схема 22). В ходе дальнейших трансформаций, включая макролактимизацию, происходит завершение процесса построения молекулы (–)-серотобенина (**72**).⁴⁸

Одной из стадий синтеза (+)-литоспермовой кислоты (**75**), эффективной при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, нескольких видов гепатитов и хронической почечной недостаточности, является внутримолекулярное асимметрическое внедрение по бензильной связи C–H диазоэфира **73**. Реакция катализируется Rh₂((S)-DOSP)₄ и протекает с преимущественным образованием *транс*-изомера дигидробензофурана **74** с выходом 85% при соотношении диастереомеров 8:1 (схема 23). Исходный диазоэфир **73** получен в несколько стадий из *O*-эвгенола.^{49,50}

Принципиальной стадией, которая определяет энантиоселективность в синтезе маоэкрисала V (**78**), имеющего карановую структуру, входящего в состав растения *Isodon* и активно используемого в лечении респираторных вирусных и гастровирусных заболеваний, является построение дигидробензофуранового фрагмента в катализируемой солями Rh реакции внутримолекулярного внедрения по связи C–H.⁵¹ Диазоэфир **76** получен в несколько стадий из сезамола (схема 24).

Сиринголиды **81** – семейство небелковых специфических медиаторов сверхчувствительного ответа растений, активного защитного механизма, вызывающего

Схема 22

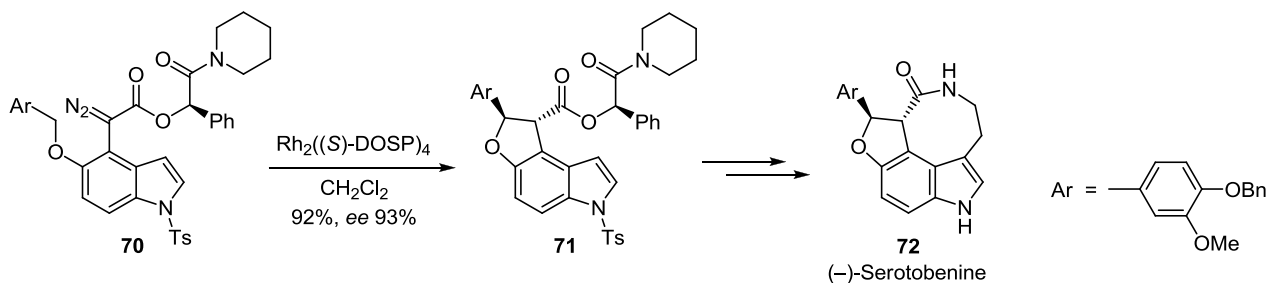


Схема 23

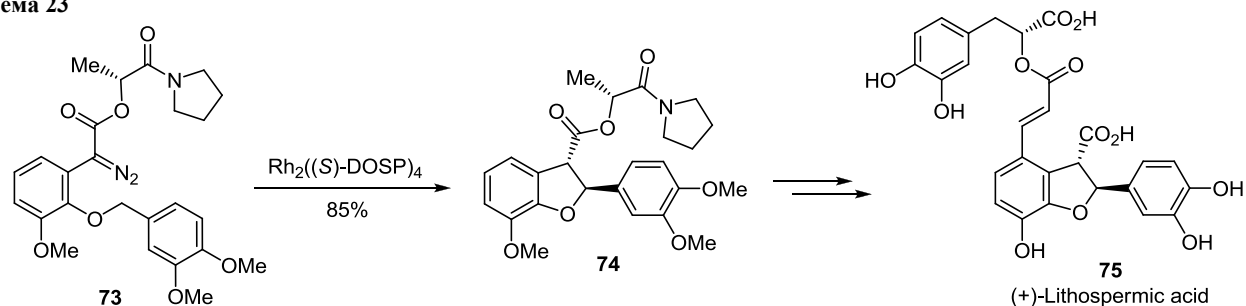
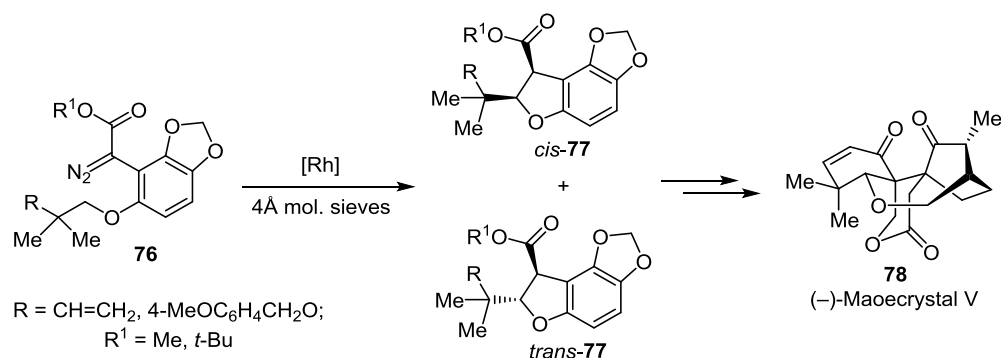
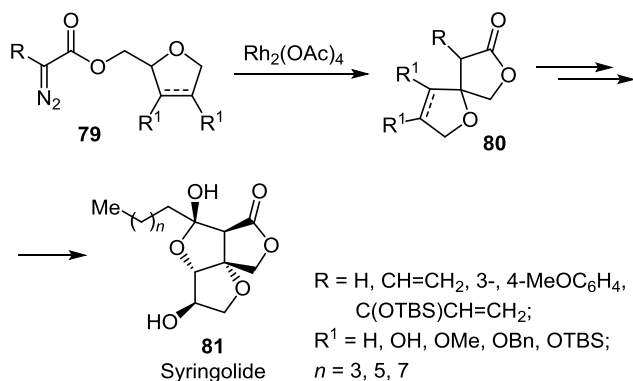


Схема 24



гибель клеток в местах поражения инфекцией. Такие структуры могут быть получены в несколько стадий из спиролактонов **80**. Последние синтезированы посредством катализируемой Rh₂(OAc)₄ внутримолекулярной реакции внедрения по связи C–N α-дiazоэфиров **79**, полученных ацилированием первичных спиртов соответствующими β-кетокислотами с последующей реакцией диазопереноса. Авторами изучено влияние арильных, винильных и β-карбонильных заместителей на протекание реакции (схема 25).^{52,53} Так, наиболее высокие выходы (63–85%) получены при использовании арилдiazоацетатов **79** (R = 3- и 4-MeOC₆H₄, R¹ = H).

Схема 25



Соединение 79	R	R ¹	Выход соединения 80 , %
Тетрагидрофуранил	3-MeOC ₆ H ₄	H	85
Тетрагидрофуранил	3-MeOC ₆ H ₄	OTBS	36
Дигидрофуранил	3-MeOC ₆ H ₄	H	73
Дигидрофуранил	4-MeOC ₆ H ₄	H	63
Тетрагидрофуранил	C(OTBS)CH=CH ₂	H	18

В обзоре суммированы литературные сведения о больших потенциальных возможностях использования diaзосоединений в органическом синтезе. Применение высокоэффективных комплексов на основе родия, в том числе хиральных, позволяет осуществлять селективные синтезы гетероциклических систем от простых до самых сложных, которые приводят к образованию аналогов природных соединений, обладающих различной биологической активностью.

Список литературы

- Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- de C. da Silva, F.; Jordao, A. K.; da Rocha, D. R.; Ferreira, S. B.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 224.
- Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
- Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
- Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919.
- Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- Maas, G. In *Organic Synthesis, Reactions and Mechanisms*; Springer: Berlin, Heidelberg, 1987, vol. 137, p. 75.
- Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183.
- Wee, A. G. H. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 499.
- Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.
- von E. Doering, W.; Buttery, R. G.; Laughlin, R. G.; Chaudhuri, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3224.
- Davies, H. M. L.; Mark Hodges, L.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4417.
- Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4153.
- Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Roos, G. H. P.; Canas, F.; Pierson, D. A.; van Basten, A.; Mueller, P.; Polleux, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4507.

15. Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 958.
16. Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935.
17. Taber, D. F.; Petty, E. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808.
18. Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3717.
19. Taber, D. F.; Stiriba, S.-E.; Waldman, H. In *Organic Synthesis Set*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008; p. 130.
20. Müller, P.; Tohill, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1725.
21. Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3587.
22. Yoon, C. H.; Zaworotko, M. J.; Moulton, B.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3539.
23. Chen, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Hu, W. *Synlett* **2004**, 1763.
24. Anada, M.; Sugimoto, T.; Watanabe, N.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **1999**, 50, 969.
25. Zhang, B.; Wee, A. G. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5386.
26. Yoon, C. H.; Flanigan, D. L.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6582.
27. Anada, M.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2000**, 52, 875.
28. Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2259.
29. Wee, A. G. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8513.
30. Wee, A. G. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9025.
31. Haldar, P.; Kar, G. K.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7433.
32. Doyle, M. P.; Tedrow, J. S.; Dyatkin, A. B.; Spaans, C. J.; Ene, D. G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8907.
33. Müller, P.; Lacrampe, F.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1503.
34. Lim, J.; Choo, D.-J.; Kim, Y. H. *Chem. Commun.* **2000**, 553.
35. Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3961.
36. Brown, R. C. D.; Bataille, C. J. R.; Hinks, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 473.
37. Doyle, M. P.; Hu, W.; Valenzuela, M. V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2954.
38. Doyle, M. P.; Hu, W. *Chirality* **2002**, 14, 169.
39. Fu, L.; Wang, H.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3036.
40. Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1475.
41. Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112.
42. Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3887.
43. Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9615.
44. Wardrop, D. J.; Velter, A. I.; Forslund, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2261.
45. Wardrop, D. J.; Forslund, R. E.; Landrie, C. L.; Velter, A. I.; Wink, D.; Surve, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 929.
46. Yakura, T.; Tanaka, T.; Ikeda, M.; Uenishi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 471.
47. Yakura, T.; Ueki, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Nameki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7461.
48. Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16854.
49. Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5767.
50. Egger, J.; Carreira, E. M. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 449.
51. Lu, P.; Mailyan, A.; Gu, Z.; Guptill, D. M.; Wang, H.; Davies, H. M. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17738.
52. Xu, X.; Doyle, M. P. *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 365.
53. Navarro Villalobos, M.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6450.