

УДК 547:542.05

КАРБОНИЛКАРБЕНЫ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Мандельштам Т. В.

Дан обзор работ по направленному синтезу природных соединений и их аналогов, в которых использовались алкоксикарбонил- и кетокарбены и их синтетические эквиваленты. Широкое применение нашли такие свойства карбонилкарбенов, как циклоприсоединение к алкенам, реакции меж- и, особенно, внутримолекулярного внедрения в связи C—H, N—H и C—X (X — гетероатом). Эти реакции позволяют стерео- и региоселективно создавать разнообразные карбо- и гетероатомные остовы молекул, трудно доступные другими способами*.

Библиография — 134 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1250
II. Синтетические эквиваленты карбонилкарбенов	1250
III. Использование реакции [1+2]-циклоприсоединения для создания циклопропанового фрагмента остова молекулы	1252
IV. Использование реакции [1+2]-циклоприсоединения для получения активных промежуточных соединений	1254
V. Использование других реакций циклоприсоединения карбонилкарбенов	1260
VI. Использование реакций внедрения карбонилкарбенов в связь C—H	1261
VII. Использование реакций внедрения карбонилкарбенов в связь N—H	1263
VIII. Использование реакций внедрения карбонилкарбенов в связь C—X	1264
IX. Использование других реакций карбонилкарбенов	1265

I. ВВЕДЕНИЕ

Разнообразные химические свойства кето- и алкоксикарбонилкарбенов описаны в ряде обзорных статей и монографий [1—6], многие их реакции рекомендованы как удобные препаративные методы построения различных структурных фрагментов. В данном обзоре речь пойдет о том, как эти рекомендации практически используются в направленном синтезе биологически активных природных соединений и их аналогов. Автор не стремился дать исчерпывающую библиографию по этому вопросу; цитированные работы служат лишь для иллюстрации возможностей синтетического использования карбенов.

II. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ

При выборе реагента для создания некоторого элемента структуры целевого соединения тонкий механизм его взаимодействия с субстратом имеет второстепенное значение; на первое место выступает вопрос о границах применимости метода, способах повышения регио- и стереоселективности реагента. По этой причине для химиков-синтетиков оказываются неважными различия между свободными и связанными в комплексы карбенами и даже их предшественниками, если эти частицы ведут себя одинаково. Все эти соединения, с помощью которых можно ввести в мо-

лекулу синтоны $\begin{array}{c} | \\ \text{R}-\text{C}-\text{COOR} \\ | \end{array}$ или $\begin{array}{c} | \\ \text{R}-\text{C}-\text{COR} \\ | \end{array}$, объединяются в понятие «синтетические эквиваленты карбонилкарбена».

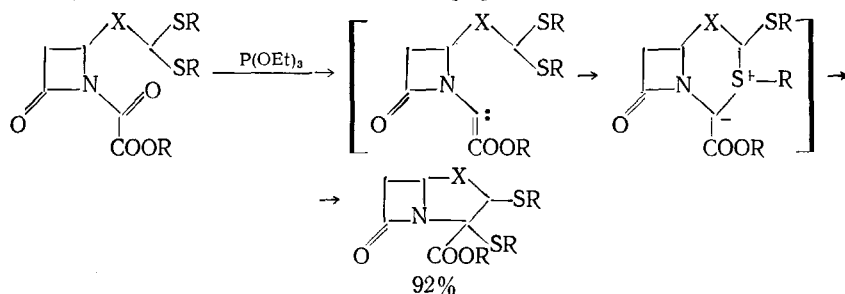
* Настоящая статья планировалась для публикации в № 7, 1989, посвященном химии карбенов.

Традиционным источником карбонилкарбенов являются диазокарбонильные соединения. В направленном синтезе используется практически только каталитическое разложение последних, так как карбены, генерируемые термоллизом или фотолизом диазосоединений, слишком активны и реагируют недостаточно избирательно. Исключение составляют те опыты, где требуется осуществить перегруппировку Вольфа, которая, как известно, лучше идет именно в условиях фотолиза.

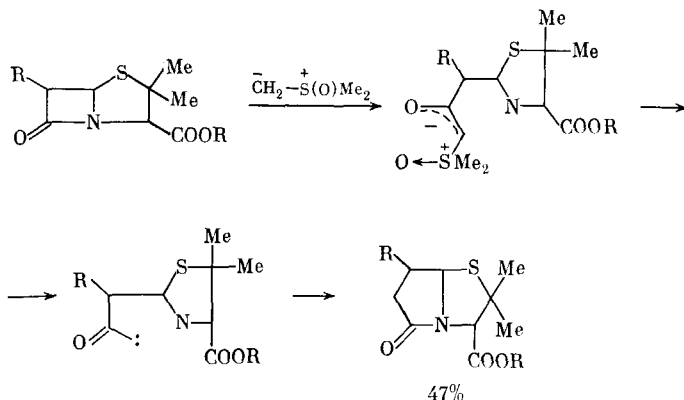
В качестве катализаторов разложения диазокетонов и диазоэфиров применяют различные соединения [7, 8]: соли и комплексы меди, родия, рутения, платины, вольфрама. Цель при выборе того или иного катализатора состоит в том, чтобы понизить температуру разложения диазосоединения, изменить его региоселективность, повысить стереоселективность реагирования.

В последние годы в направленном синтезе особенно часто используют соли двухвалентного родия (ацетат, трифторацетат и др.). Действительно, в присутствии этих соединений часто (но не всегда) удается вести разложение диазосоединений при комнатной или даже более низкой температуре, а региоселективность реагирования оказывается выше, чем при использовании солей меди. Ацетат родия превосходит соединения меди как катализатор реакций внедрения карбена в связи C—H [9] и присоединения к аренам [10]. В то же время соединения меди не утратили своего значения в катализе реакций циклоприсоединения к алкенам. Часто с этой целью применяют ацетилацетонат меди $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ или его гексафторпроизводное $[\text{Cu}(\text{F}_6\text{-acac})_2]$. Использование в качестве катализатора разложения диазоуксусного эфира комплексов меди с хиральными лигандами (L^*) позволило авторам [11—15] добиться высокого стереоконтроля в синтезе хризантемовой и родственных ей кислот.

Недавно появились сообщения о новых источниках карбонилкарбенов. Так по данным [16], карбонилкарбен возникает при действии триэтилфосфита на замещенный амидоэфир щавелевой кислоты:

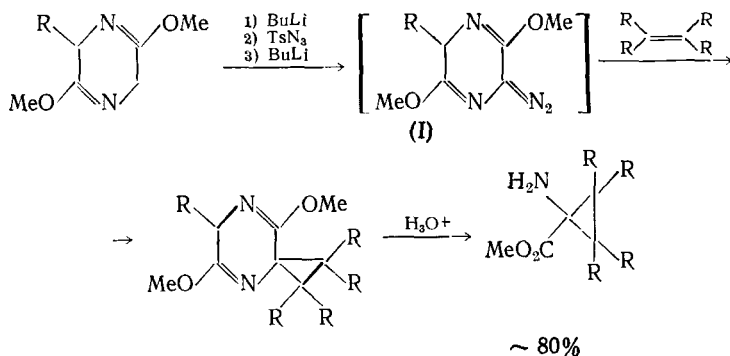


Карбонилкарбен, который испытывал перегруппировку Вольфа, был получен в реакции β -лактама с диметилсульфоксонийметилдом [17]:



Синтетическим эквивалентом аминотоксикарбонилкарбена можно назвать производное диазодигидропиразина (I), которое в момент образо-

вания реагирует с алкенами с выделением азота:



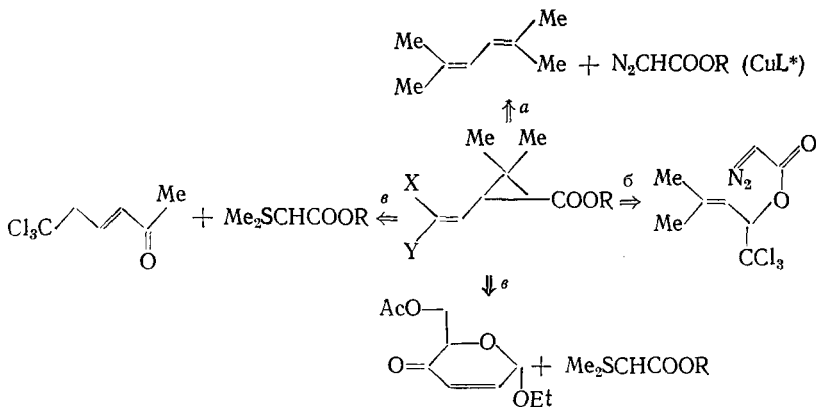
Кислый гидролиз спироаддукта приводит к образованию аминокислоты [18].

Как известно [1—6], генерируемый в присутствии меди карбен обладает электрофильными свойствами. Тем не менее в некоторых случаях удалось присоединить эту частицу к «активированной» двойной связи акриловых эфиров. Этот результат достигнут [19] благодаря добавке в реакционную смесь, содержащую сульфат меди и акцептор карбена, диметилсульфида. При добавлении диазоэфира получался сульфониевый илид [20], который явился переносчиком нуклеофильного алкоксикарбонилкарбена [21]. Аналогичный результат получен при взаимодействии «активированных» двойных связей с диметилсульфонийметилидами, приготовленными заранее другими методами [22—24], что позволяет рассматривать эти соединения как синтетический эквивалент алкоксикарбонилкарбена.

III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИЙ [1+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЦИКЛОПРОПАНОВОГО ФРАГМЕНТА ОСТОВА МОЛЕКУЛЫ

Известно немало природных соединений, остов которых содержит трехуглеродное кольцо. Для создания этого структурного фрагмента широко используются реакции [1+2]-циклоприсоединения карбонилкарбенов.

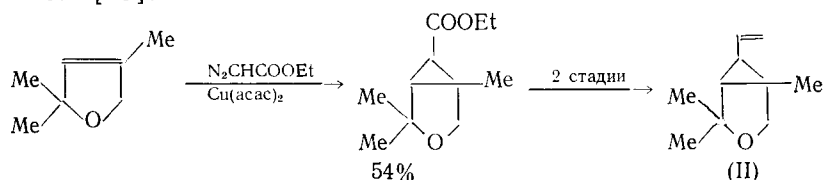
Карбеновый путь синтеза имеет наибольшее значение для получения разнообразных пиретроидов, в основе которых лежит хризантемовая кислота и ее производные [25]. Известны различные пути синтеза кислот этой группы с помощью эквивалентов алкоксикарбонилкарбена:



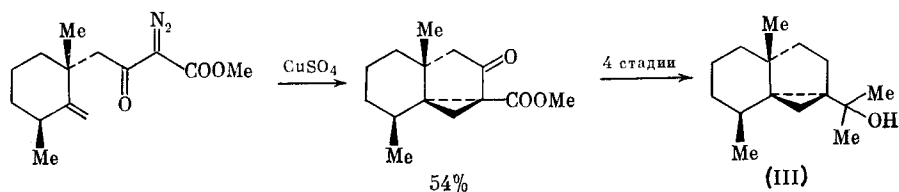
а) стереоселективный [26, 27] и асимметрический [11—14] синтез на основе использования объемного радикала в диазоуксусном эфире и (или) применения в качестве катализатора комплексов меди с хираль-

ными лигандами; б) стереоконтролируемое внутримолекулярное циклоприсоединение карбенового С-атома к слабо нуклеофильной двойной связи [15, 28]; в) использование сульфониевых илидов для циклопропанирования «активированной» двойной связи [22—24].

Межмолекулярное циклопропанирование алкена диазоуксусным эфиром было использовано при встречном синтезе артемизеола (II), природного монотерпена со скелетом, противоречащим изопреновому правилу биосинтеза [29]:

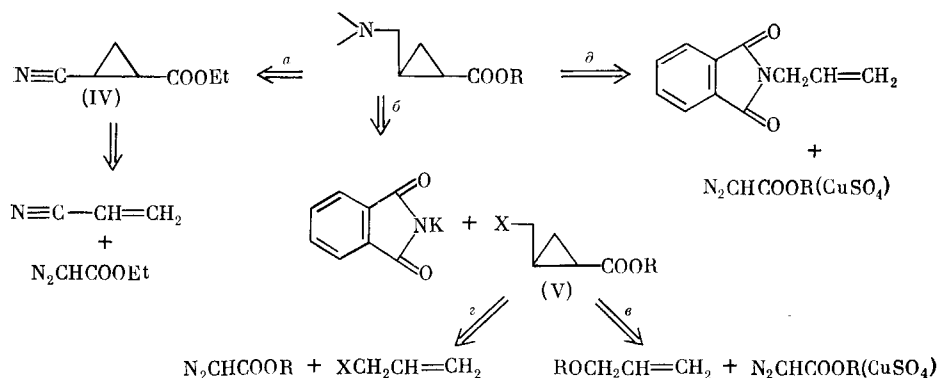


Внутримолекулярное циклопропанирование явилось ключевой стадией синтеза антибиотика сесквитерпенового типа — циклоэудесмола (III), причем с помощью этого метода удалось ввести четвертичный С-атом, общий для трех конденсированных колец и обладающий необходимой конфигурацией [30]:



Жесткость системы в данном случае привела к образованию лишь одного стереоизомера соединения. Межмолекулярное циклопропанирование двойной связи с помощью диазоуксусного эфира [катализатор $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OMe})_3$, выход 74%] использовалось в синтезе 23,24-дигидрокалестерола [31].

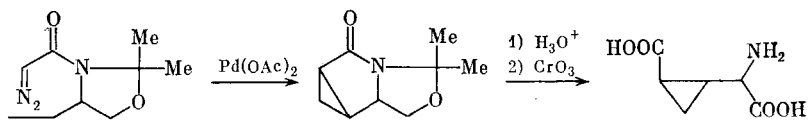
Среди биологически активных природных соединений видное место занимают аминокислоты циклопропанового ряда [32]. На нижеприведенной схеме показаны различные подходы к синтезу циклоаналога γ -аминомасляной кислоты (ГАМК):



а) присоединение диазоуксусного эфира к акрилонитрилу, пиролиз полученного при этом пиразолина и гидрирование нитрила (IV) [33]; б) алкилирование фталимида калия эфиром галогенметилциклопропан-карбоновой кислоты (V) [34]. Эфир (V) может быть получен (в) при действии диазоуксусного эфира на аллилацетат [35] или аллиловый спирт [36] с последующим замещением гидроксильной группы в (V), ($\text{X}=\text{OH}$) на галоген [37]. Иначе этот же эфир получают (г) при взаимодействии диазоуксусного эфира с хлористым аллилом в присутствии сульфата меди [38]. Побочно при этом образуется эфир 2-хлор-3-буте-

новой кислоты в результате перегруппировки промежуточно возникшего хлорониевого илида [39]. Образование илида и, вместе с тем, непредельного эфира можно избежать, если вести реакцию диазоэфира с хлористым аллилом в условиях фотосенсибилизированного деазотирования, т. е. с участием триплетного этоксикарбонилкарбена [40], или если в качестве катализатора разложения диазоэфира использовать ацетат родия [41]. Наконец, циклоаналог ГАМК можно получить циклопропанацией N-аллилфталимида, в котором благодаря влиянию фталимидной группы нуклеофильность азота понижена, и образование илида и реакция внедрения поэтому не имеют места [42] (путь *δ*).

Аналог глутаминовой кислоты, содержащий трехуглеродный цикл, получен [43] при внутримолекулярном циклоприсоединении диазоамида к двойной связи и дальнейшем гидролизе и окислении спиртовой группы:



IV. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ [1+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

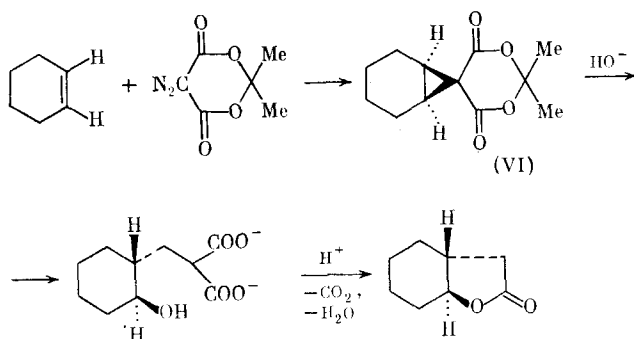
Соединения с трехуглеродным кольцом, получаемые в результате реакции [1+2]-циклоприсоединения карбонилкарбенов к двойным углерод-углеродным связям, часто оказываются удобными синтонами для построения разнообразных структурных элементов. Это связано, с одной стороны, с легкостью получения карбонилциклопропанов карбеновым синтезом, а с другой — с большим запасом энергии этих соединений и отсюда часто с высокой склонностью к раскрытию цикла, протекающему регио- и стереоселективно.

Использованию циклопропанкарбоновых кислот, их производных и циклопропилкетонов в органическом синтезе посвящены монография [44, гл. 4] и обзор [45]. Здесь будут приведены лишь отдельные примеры.

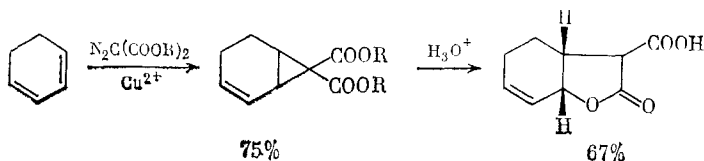
1. Раскрытие кольца в циклопропанах и проблема обращения полярности синтонов

Известно [46], что электронная плотность в циклопропанах, содержащих электроакцепторную карбонильную группу, распределена неравномерно таким образом, что С—С-связь кольца, противолежащая заместителю, оказывается более прочной, чем связь, прилежащая к нему. Именно связь С(1)—С(2) претерпевает разрыв при действии на карбонилциклопропаны электрофильных, нуклеофильных реагентов или каталитически возбужденного водорода. Нуклеофильная частица всегда присоединяется ко второму углеродному атому трехчленного кольца с инверсией конфигурации этого атома; электрофильная частица оказывается при первом углеродном атоме. Этот атом обычно испытывает рацемизацию [47].

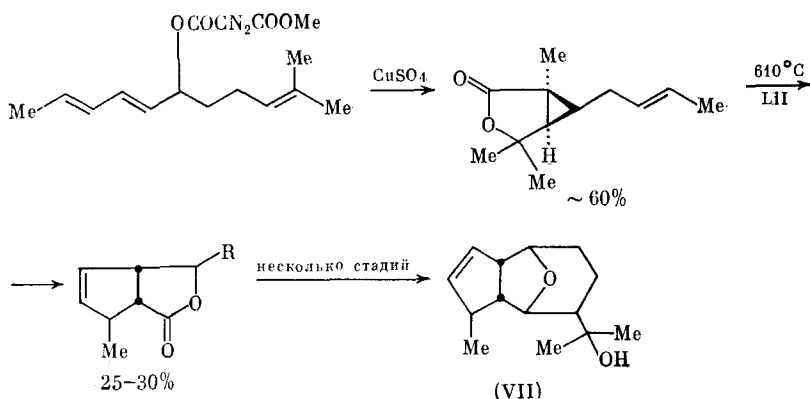
Нуклеофильное раскрытие кольца или гомосопряженное присоединение к карбонилциклопропанам идет в наиболее мягких условиях, если соединение содержит две электроноакцепторные группы при одном углеродном атоме, причем оптимальной является бисекторная конформация обеих групп. Это достигается в спирановых соединениях типа (VI) [47]:



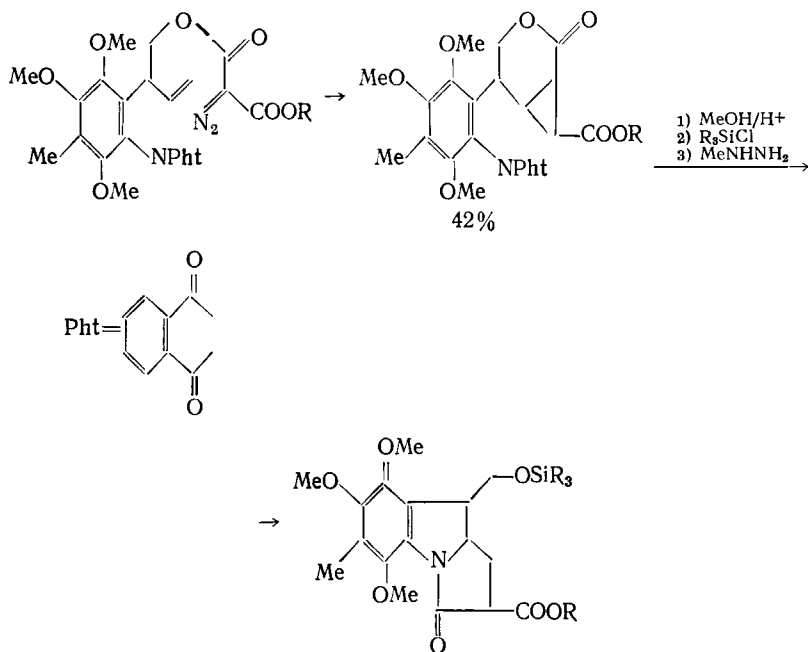
В состав многих природных соединений входит фрагмент γ -бутиро- лактона, конденсированного с циклом большего размера [48]. Известны соединения как с *цис*-, так и с *транс*-сочлененными циклами. Стратегия [47], состоящая в образовании спироактивированного циклопропана и раскрытии трехчленного кольца в нем с помощью основания, позволяет получать *транс*-сочлененные лактоны (см. выше). Раскрытие кольца циклопропанкарбоновых кислот в кислой среде, напротив, приводит к образованию *цис*-сочлененных лактонов [49, 50]:



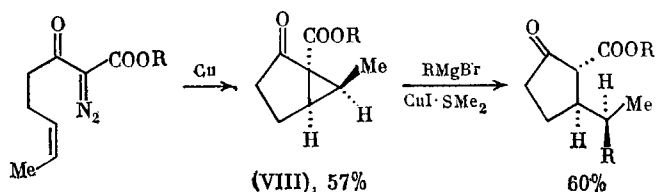
цис-Сочлененные лактоны могут быть получены также при внутри- молекулярном циклопропанировании эфиров непредельных спиртов. Со- четание этой методики и винилциклопропан-циклопентеновой перегруп- пировки (см. ниже) дало возможность [51] подойти к созданию гвайя- новой системы (VII):



Если нуклеофильный центр находится в боковой цепи циклопропан- карбоновой кислоты или циклопропилкетона, то гомосопряженное при- соединение его к активированному трехуглеродному циклу идет в мяг- ких условиях под строгим стереоконтролем и приводит, в зависимости от характера нуклеофильного центра, к получению карбо- или гетероцик- лов [47]. Ниже показано использование этой реакции для синтеза пред- шественника алкалоида митомцина [52]:

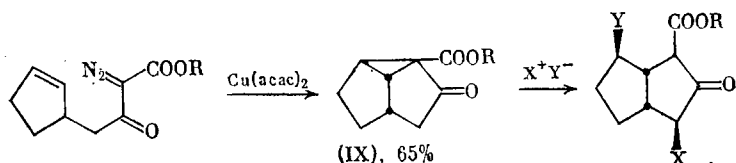


Внутримолекулярное циклопропанирование двойной связи и последующее гомосопреженное присоединение алкилкупрата к полученному бицикло[3.1.0]гексанону-2 (VIII) представляет собой удобный метод образования цикlopentanов с контролем стереохимии боковых цепей [53]:



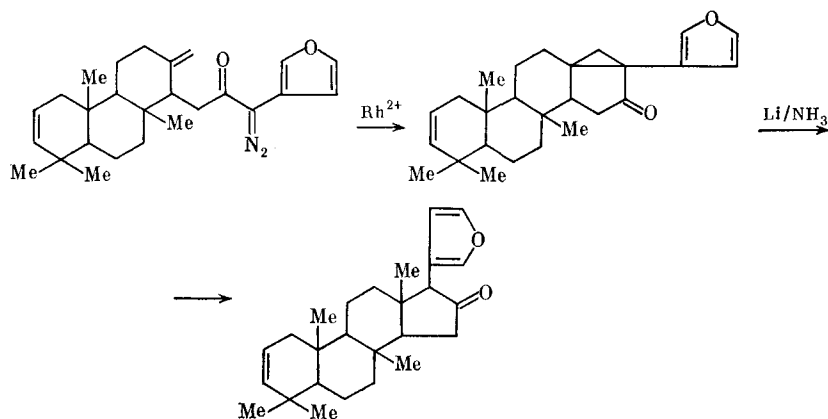
Эта стратегия находит применение в синтезе простагландинов, терпеноидов и других природных соединений (см., например, [54]).

Внутримолекулярное циклоприсоединение карбонилкарбена по двойной связи цикlopentenового фрагмента и последующее электрофильное или нуклеофильное раскрытие трехчленного кольца трициклического соединения (IX) дает конденсированную систему из двух пятичленных колец с определенной стереохимией [55]:



Эта реакция представляет интерес в связи с синтезом полихинанов и иридоидных монотерпенов [56].

Наконец, раскрытие кольца в циклопропилкетонах, полученных также путем внутримолекулярного циклопропанирования, с помощью лития в жидком аммиаке было использовано в синтезе циклической системы лимонидов [57]:

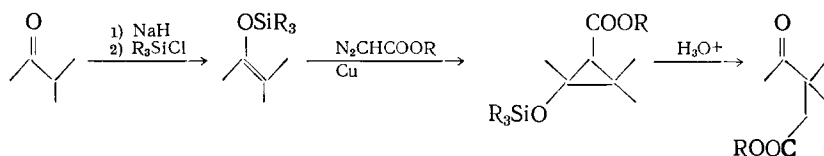


а также в синтезе пенталенена [58].

Кислотно-катализируемое раскрытие кольца в производных циклопропана, полученных карбеновым синтезом [59—64], широко используется в синтезе сескви- и дитерпенов, гиббереллинов, стероидов. Реакция особенно легко, часто самопроизвольно проходит при комнатной температуре или при небольшом нагревании в тех случаях, когда при втором углеродном атоме карбонилциклопропана находится электронодонорная группа.

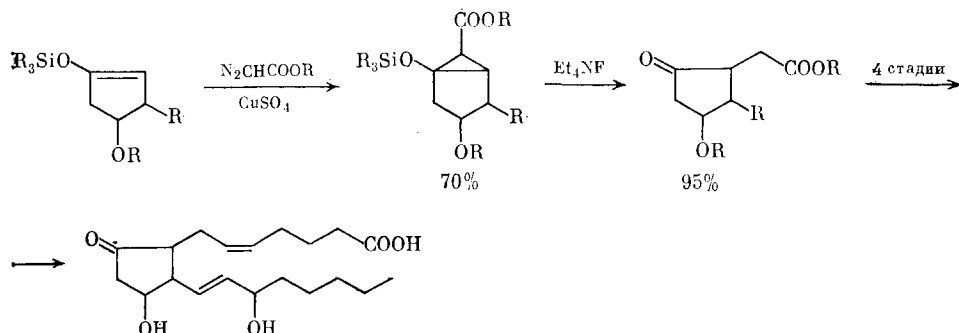
Как известно [65], в органическом синтезе определенную проблему составляют дифункциональные фрагменты, в которых функции разделены четным числом углеродных атомов, поскольку обычные изогипсические конструктивные реакции приводят к получению соединений с нечетным числом атомов углерода между функциями. Карбонилциклопропаны являются синтетическими эквивалентами синтона $+C-C-C=O$ с обращенной полярностью на γ -углеродном атоме. Очень полезными в синтезе с этой точки зрения оказываются производные 2-оксициклопропанкарбоновых кислот [66].

Кислотно-катализируемое раскрытие кольца в силоксициклопропане дает результат, эквивалентный реакции α -алкилирования карбонильного соединения:

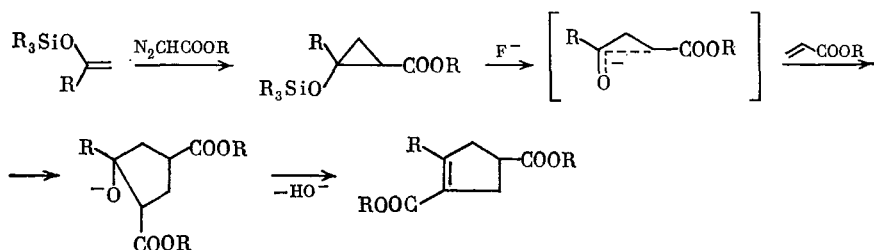


Так можно получать четвертичные центры в α -положении кетона.

Катализируемое сульфатом меди присоединение алкоксикарбонилкарбена к силиловым эфирам енолов и последующее раскрытие кольца с помощью фторид-иона составляет новую стратегию синтеза 1,4-дикарбонильных соединений. Она была, в частности, использована в синтезе дигидрокомпактина [67], простагландинов [68] и родственных соединений [69], например:

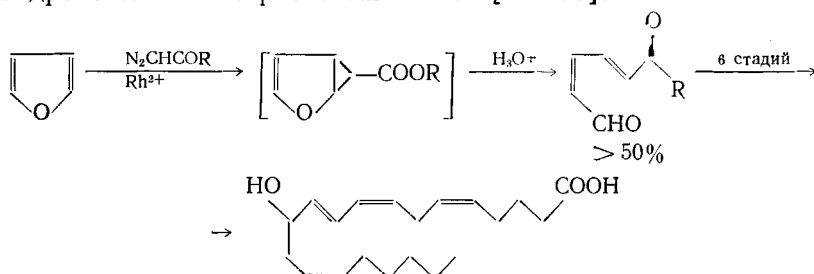


На взаимодействии фторид-иона с силоксициклопропанкарбоновыми кислотами основана новая стратегия [2+3]-аннелирования [70]. Суть этой стратегии состоит в осуществлении трех последовательных превращений: циклопропанировании силилового эфира енола, раскрытии кольца в нем с помощью фторид-иона и перехвата образовавшегося при этом карбоаниона электрофильным алкеном:



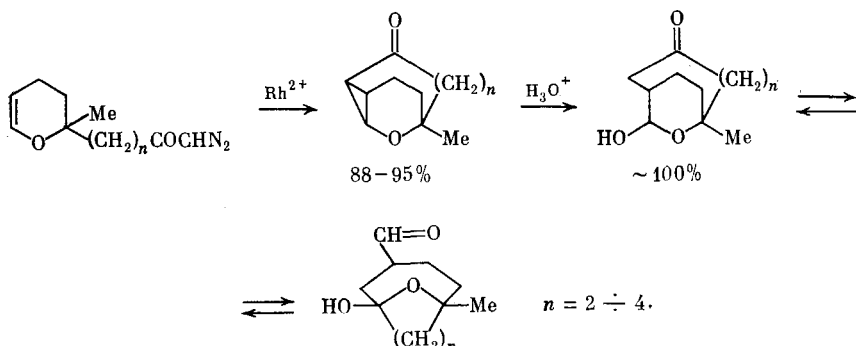
Результатом реакции является образование производного цикlopентена.

Уникальную возможность стереоселективного синтеза *Z*, *E*-изомеров диеновых альдегидов дает реакция кетокарбенов с фураном и его гомологами. Эта методика была с успехом применена для получения изомерных гидроксизйкозантетраеновых кислот [71—73]:



Аналогичная реакция с сивланом позволила получить (7*E*, 9*Z*)-7,9-додекадиенил-1-ацетат [74] — феромон одного из вредителей виноградников.

Раскрытие кольца в 2-алкоксициклопропилкетонах представляет собой путь к средним (семи-, десятичленным) циклам [75], в частности к видролу:

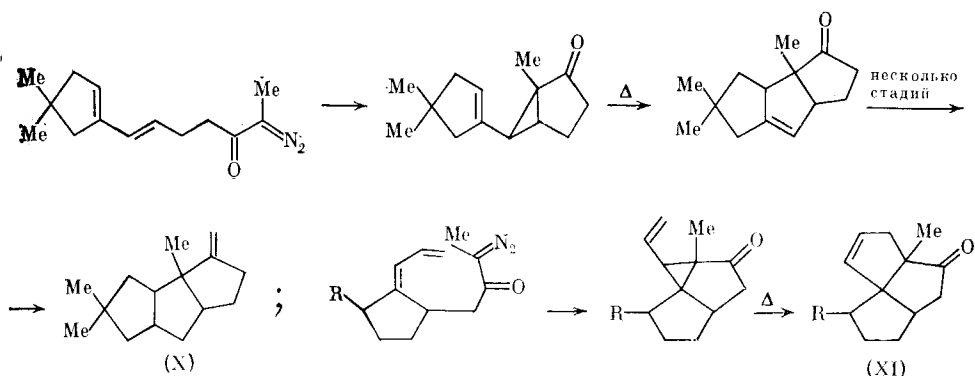


Термическая изомеризация аддуктов этоксикарбонилкарбена с пиримидинами и изохинолинами привела к синтезу модифицированных нуклеозидов и алкалоидов [76].

2. Винилциклопропан-циклопентеновая перегруппировка

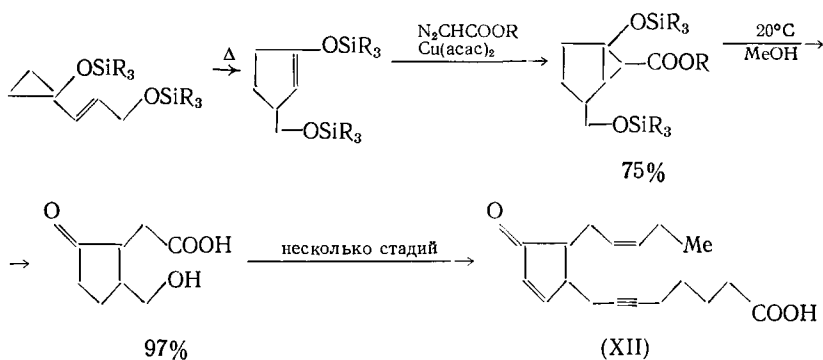
Циклопропанирование сопряженных диенов дает винилциклопропаны, которые способны при нагревании изомеризоваться в цикlopентены [77]. Эта перегруппировка представляет еще один способ получения по-

лициклических систем. Ниже приведены примеры получения с ее помощью сесквитерпенов гирсутена (X) и изокомена (XI):



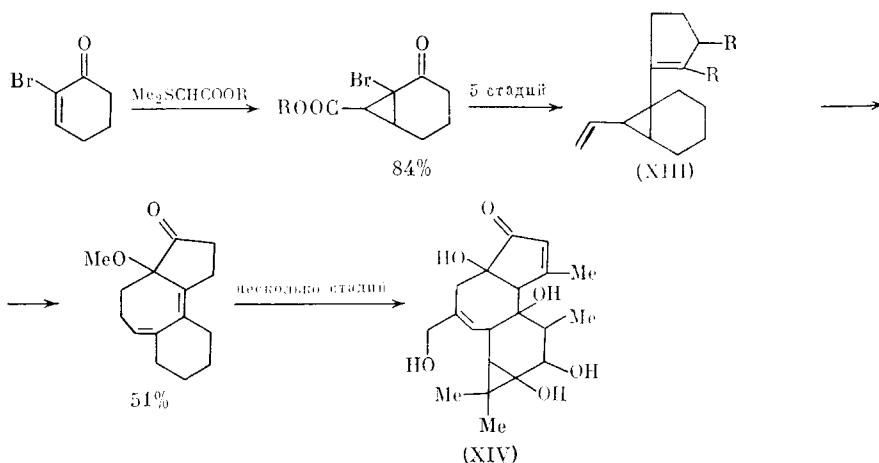
Двухступенчатый процесс циклоприсоединения карбенового фрагмента и перегруппировки, который может быть осуществлен без выделения промежуточного винилциклопропана, является эквивалентом [4+1]-циклоприсоединения, позволяющий одновременно замыкать несколько циклов, вводить четвертичные углеродные атомы, принадлежащие одновременно нескольким циклам. Винилциклопропан-циклопентеновая перегруппировка обеспечивает хороший стереоконтроль реакции: образуются *цис*-сочлененные кольца. Реакция может быть катализирована иодистым литием [78].

В синтезе дикраненона А — жирной кислоты, родственной простагландинам (XII), для построения фрагмента, содержащего цикlopentanовое кольцо, две карбонильные группы в 1,4-положении и *транс*-расположение заместителей кольца, использованы две описанные выше методологии: винилциклопропан-циклопентеновая перегруппировка, циклопропанирование и раскрытие кольца силоксидциклопропанкарбоновой кислоты [69]:



3. Перегруппировка Коупа дивинилциклопропанов

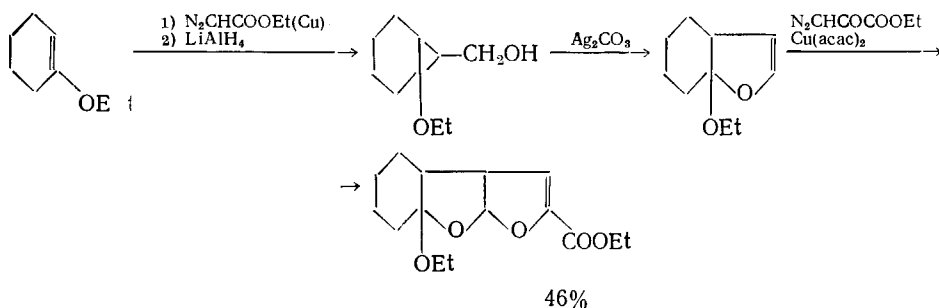
Перегруппировка Коупа *цис*-дивинилциклопропана происходит самопроизвольно и приводит к образованию циклогептадиена. Подобное превращение соединения (XIII), полученного циклопропанированием соответствующего бромвинилкетона диметилсульфонийметилидом, использовано в синтезе три- и тетрациклических дитерпенов, в частности форбола (XIV), обладающего интересными фармакологическими свойствами [79]:



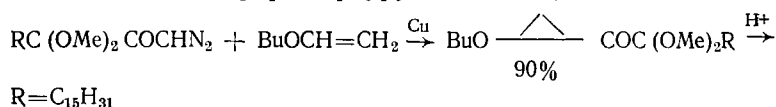
Названная перегруппировка лежит в основе превращения бицикло[4, 1, 0]гептадиенов в циклогептатриены и таким образом позволяет получать семичленные циклы через реакции карбенов с одноядерными ароматическими соединениями. Издавна известен карбеновый метод синтеза азуленов. Этот метод получил новое развитие в работах последних лет. Оказалось, что реакция может быть проведена внутримолекулярно, открывая новый простой путь синтеза соединений этого класса [80, 81]. Ядернозамещенные арилдазокетоны в присутствии трифторацетата родия циклизуются региоселективно; полученные бициклические кетоны могут быть превращены в замещенные азулены или в тетралоны. Авторы [82] предполагают использовать описанный ими метод для синтеза сесквитерпенов ряда пергидроазулена.

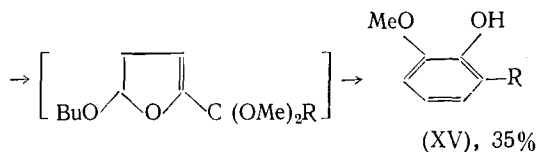
V. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДРУГИХ РЕАКЦИЙ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ

Карбонилциклопропаны способны перегруппировываться в производные дигидрофуранов. В некоторых случаях дигидрофураны непосредственно образуются в реакции карбонилкарбена с алкеном [8, 45]. Это формальное [2+3]-циклоприсоединение 1,3-диполярной формы карбонилкарбена нашло применение в органическом синтезе. Так были получены эфиры дигидрофуранкарбоновых кислот, имеющие структуру, сходную с афлатоксином [83]:

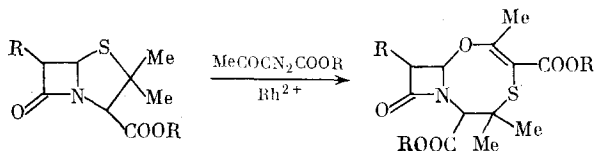


Тем же методом удалось получить ряд природных соединений, содержащих фурановое кольцо [84], интермедиаты в синтезе эбурнамона и некоторых других алкалоидов [85], а также природное производное катехола, монометилловый эфир гидроурушиола (XV) [86]:



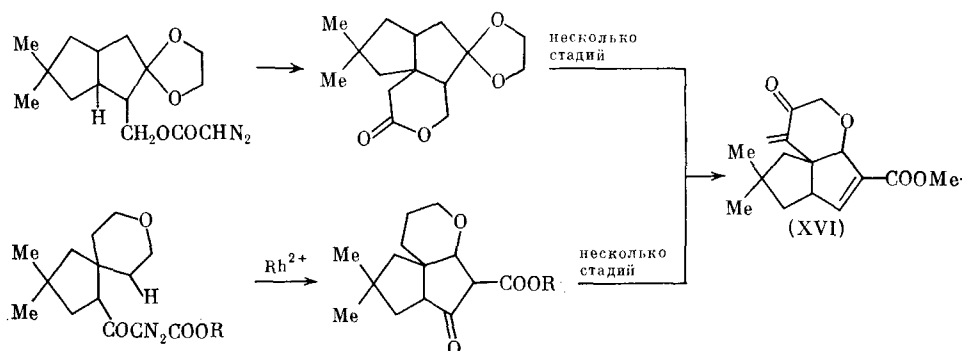


В работе [87] описано внедрение 1,3-диполярной формы карбонилкарбена в связь углерод—сера пенициллиновой кислоты, в результате чего был получен новый антибиотик из группы β -лактамов:



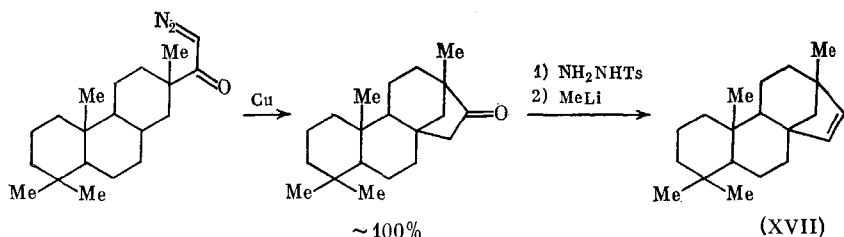
VI. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ВНЕДРЕНИЯ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ В СВЯЗЬ С—Н

В последнее время широкое синтетическое использование нашли реакции внутримолекулярного внедрения карбонилкарбенов и их эквивалентов в связи С—Н. Реакции приводят к образованию производных цикlopentана. Жесткость переходного состояния реакции внедрения обеспечивает высокий регио- и стереоконтроль. В работе [88] использовано внедрение карбенового С-атома в третичную связь С—Н в синтезе пенталенолактона (XVI); впоследствии то же соединение было получено [9] по реакции внедрения во вторичную связь С—Н:



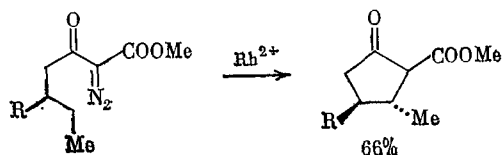
Достоинство такого метода синтеза цикlopentанов очевидно: в отличие от других методов замыкания цикла, для которых требуется наличие в соединении двух функциональных групп, здесь достаточно одной, причем за одну стадию удастся достичь значительного усложнения молекулы.

С помощью реакции С—Н-внедрения получают мостиковые структуры, например хибан (XVII) [89, 90].



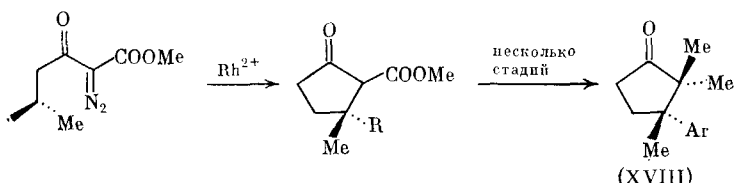
Внутримолекулярное внедрение карбонилкарбена идет с высокой степенью региоселективности в сторону образования пятичленных циклов

[91, 92]. Внедрение в диастереотопные С—Н-связи характеризуется, кроме того, стереоселективностью [93]:



Образуется преимущественно *транс*-3,4-дизамещенный цикlopентанон.

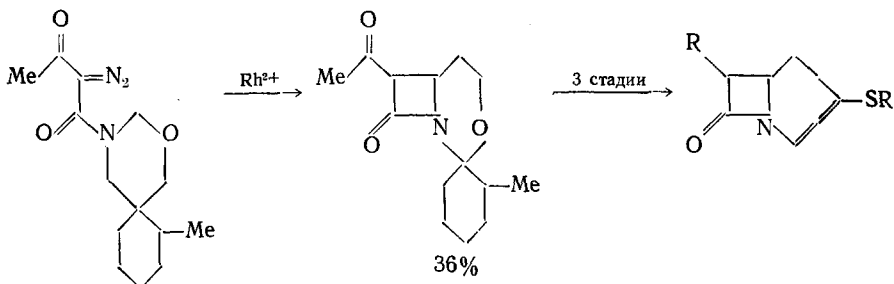
При деазотировании 2-диазо-3-кетозэфира в присутствии родиевого катализатора внедрение в С—Н-связь может идти с сохранением конфигурации, как это имело место в синтезе α -купаренона (XVIII) [96]:



Таким образом, эта реакция представляет собой общую стратегию энантиоселективного конструирования карбоциклов, обладающих хиральным центром.

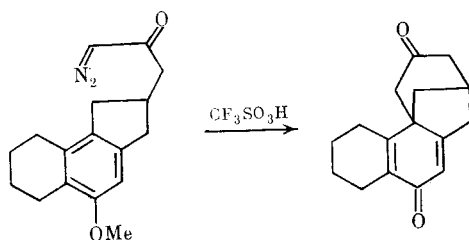
Использование комплекса двухвалентного палладия с бензонитрилом в качестве катализатора разложения диазоэфира дает возможность получать продукты С—Н-внедрения даже при наличии в реагирующей молекуле двойной С=С-связи [95]. Внедрение идет региоселективно с убывающей скоростью в ряду: $CH > CH_2 > CH_3$. Аллильные и бензильные С—Н-связи оказались менее активными, чем С—Н-связи насыщенных соединений. Успешно осуществляется внедрение в ароматические связи С—Н [96, 97]. В присутствии родиевого катализатора внедрение в третичные С—Н-связи преобладает над циклоприсоединением, но вторичные и первичные С—Н-связи менее активны, чем связи С=С. Замена катализатора на медный приводит к преобладанию циклоприсоединения во всех случаях [98].

Реакция С—Н-внедрения использовалась не только для получения карбоциклов; этим методом были получены гетероциклы [99], интермедиаты в синтезе аналогов тиеномицина [100]:



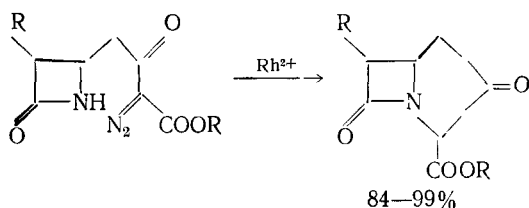
пенициллина [101], цефалоспорина [102, 103]. При попытке осуществить ту же реакцию фотолитически [103] оказалось, что она идет недостаточно селективно.

Необычная реакция наблюдалась у кетокарбенов, содержащих в δ -или в ε -положении ароматическое кольцо с алкоксигруппой в пара-положении, способное к превращению в хинон. При действии на эти кетоны сильной кислоты были получены мостиковые системы, использованные далее в синтезах гиббереллинов и дитерпеноидов [104]:

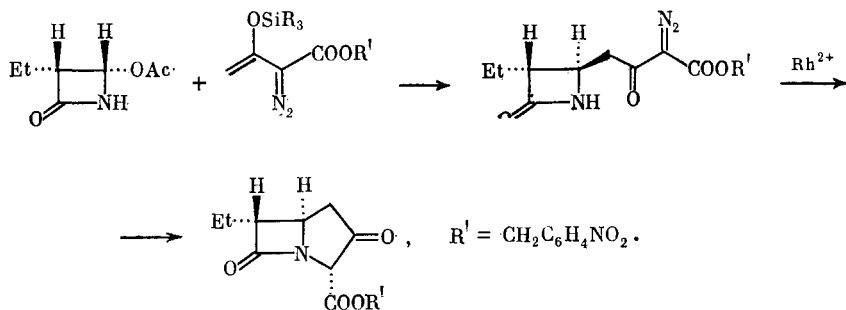


VII. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ВНЕДРЕНИЯ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ В СВЯЗЬ N—H

Внедрение карбонилкарбенов в связи N—H используется в синтезе β -лактамных антибиотиков [105, 106]:

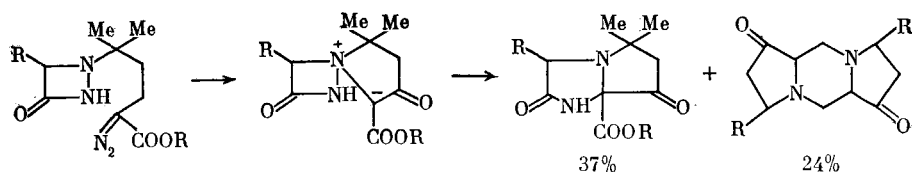


Таким же способом получены фосфорные аналоги тиеномицина [107] и ядерные аналоги β -лактамных антибиотиков [108]. Удаётся получать чистые энантимеры β -лактамов и карбапенемов, если исходить из чистого энантиомера β -лактама и диазоэфира с объёмным спиртовым радикалом [109]:



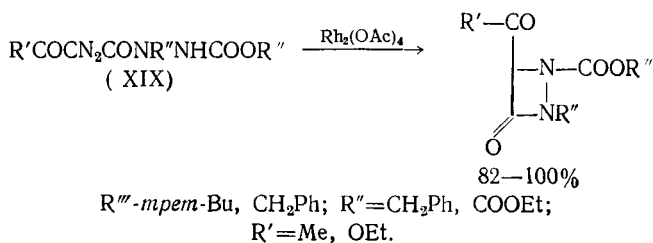
Реакции N—H-внедрения использовались также и в других асимметрических синтезах, в частности для получения чистого энантиомера аланина [110].

Программа создания аза-аналогов β -лактамных антибиотиков методом внедрения карбена в связь N—H привела к неожиданному результату [111]: были получены трициклические соединения в результате карбенной атаки не на лактамный, а на аминный атом азота диазетидинов и последующей перегруппировки илида. Это дало выход к новой группе фармакологически интересных соединений:



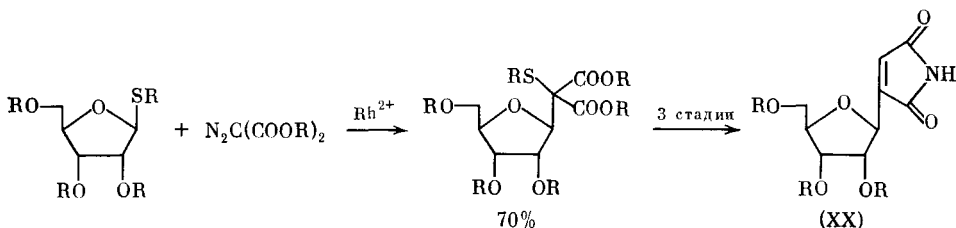
Вместе с тем, разложение диазодигидразида (XIX) в присутствии родиевого катализатора сопровождалось почти количественным внедрением

карбена в амидную связь N—H [112]:

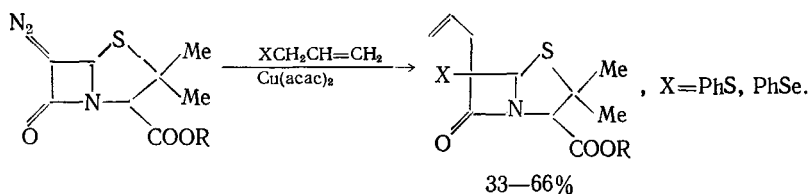


VIII. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ВНЕДРЕНИЯ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ В СВЯЗИ C—X

Как известно, взаимодействие карбенов с соединениями, содержащими гетероатомы, приводит к образованию илидов. Особенно легко образуются илиды серы [21]. Перегруппировка илидов может дать синтетически интересный результат [39]. Внедрение в связь C—S при аномерном углеродном атоме пентоз открывает путь к синтезу противоопухолевого препарата шоудомидина (XX) [113]:

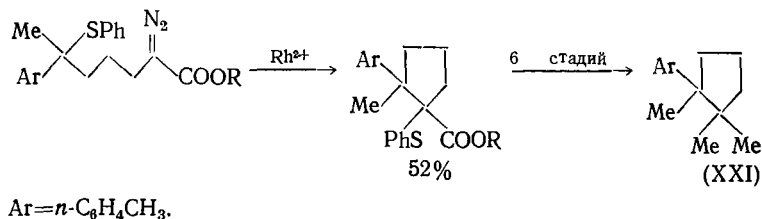


Перегруппировка илидов, образованных при внутримолекулярной атаке медного карбеноида на атом серы пенициллинов, составляет общую методику образования новой C—C-связи в соединениях этого класса [114]. Перегруппировка илидов лежит в основе получения пенемов и карбопенемов из диазопенициллина [115, 116]:

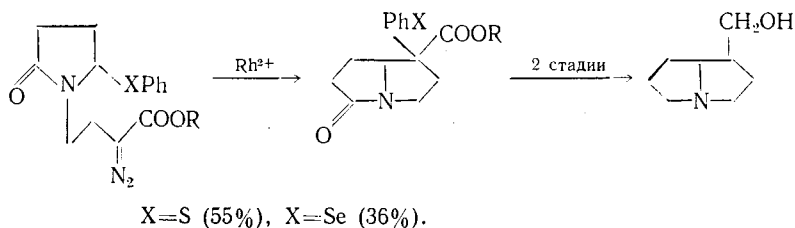


Другой источник карбонилкарбена для получения пенемов и карбопенемов с помощью реакции внедрения в связь C—S был приведен выше (см. с. 1251).

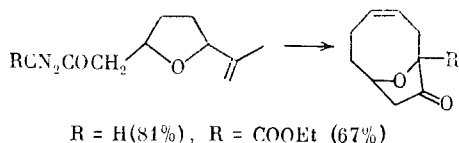
Реакция диазоуксусного эфира с бензильными сульфидами используется для создания четвертичного центра в бензильном положении при синтезе ароматического сесквитерпена купарена (XXI) [117, 118]:



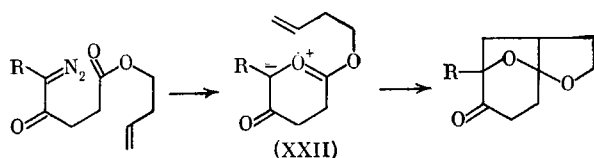
Этот же прием использован в синтезе пирролизидиновых алкалоидов грахелантамидина, изоретронеканола и др. [119—121]:



Образование оксониевых илидов происходит труднее, чем илидов серы. Тем не менее с их участием происходила, по-видимому, перегруппировка тетрагидрофуранового кетокарбена, приведшая к бициклическому гетероциклу оксокана [122]:



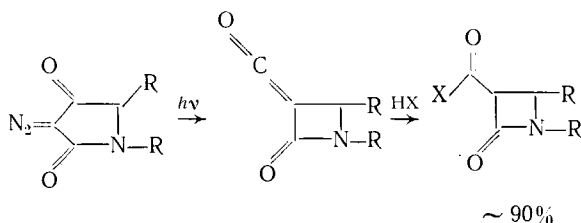
Оксониевые илиды типа (XXII) являются промежуточными соединениями в недавно предложенном [123] методе синтеза сложных гетероциклических систем, встречающихся в различных группах природных соединений:



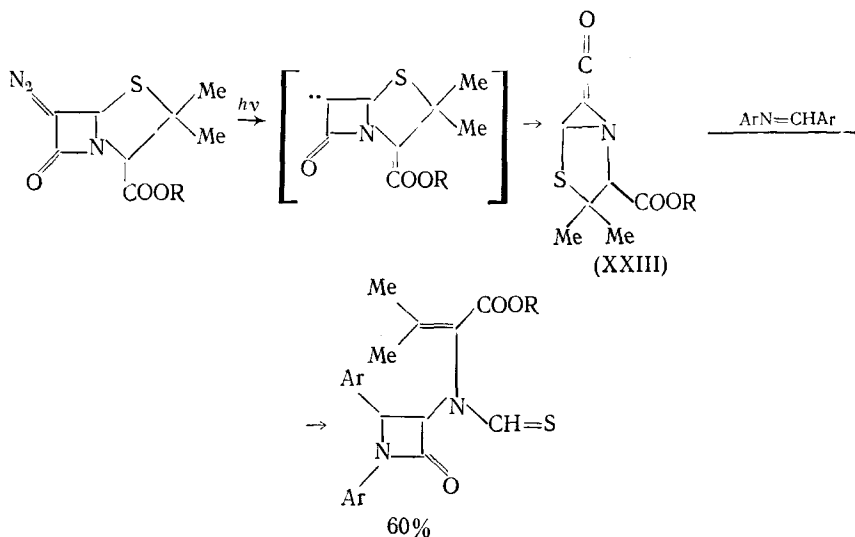
IX. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДРУГИХ РЕАКЦИЙ КАРБОНИЛКАРБЕНОВ

Одно из наиболее интересных свойств кетокарбенов — перегруппировка Вольфа — также нашло применение в направленном синтезе природных соединений. Эта перегруппировка очень широко используется в синтезе гомологичных кислот по Арндту — Эйстерту, в реакциях сужения кольца циклоалканов и их гетероциклических аналогов. Здесь нет возможности излагать этот вопрос подробно. Ограничимся лишь несколькими примерами.

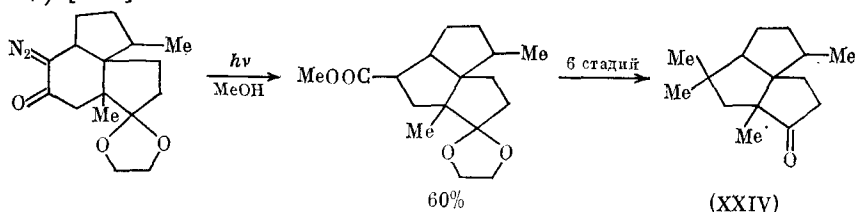
С помощью перегруппировки Вольфа синтезированы некоторые β -лактамы антибиотики [124] и их аза-аналоги [125]: этот метод оказался очень подходящим для создания напряженного β -лактамного кольца:



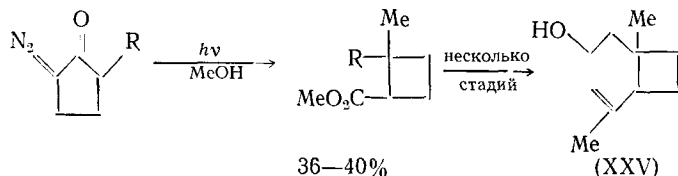
Перегруппировка Вольфа нетрадиционно полученного кетокарбена [17] использовалась, как было показано на с. 1251, для получения гомологов пенициллина. Присоединение кетона — продукта перегруппировки Вольфа амидокарбена (XXIII) — к основанию Шиффа дает (после раскрытия азиридинового кольца) новые соединения с β -лактамным фрагментом, потенциальные антибиотики [126]:



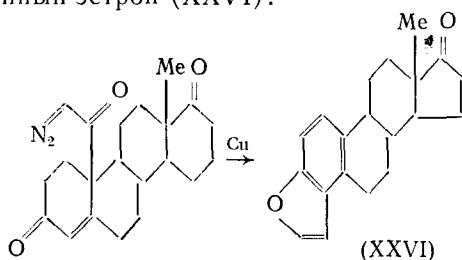
Перегруппировка применяется также в синтезе 3-оксосильфенна (XXIV) [127]:



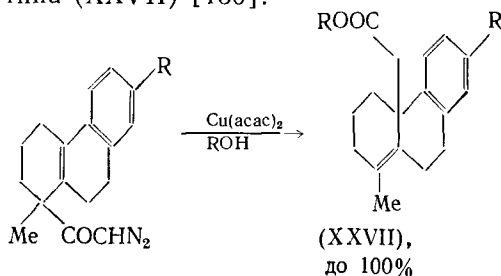
Метод сужения кольца с помощью этой перегруппировки оказался удобным для синтеза предшественников грандизола и фрагранола (XXV) [128]:



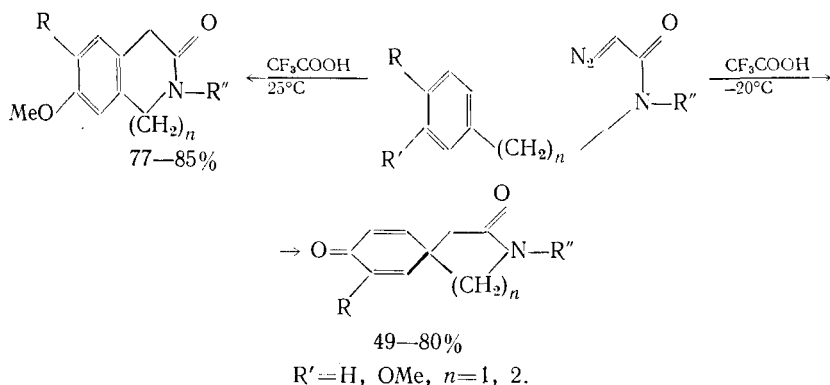
Наконец, винилогичная перегруппировка Вольфа [129] помогла получить модифицированный эстрон (XXVI):



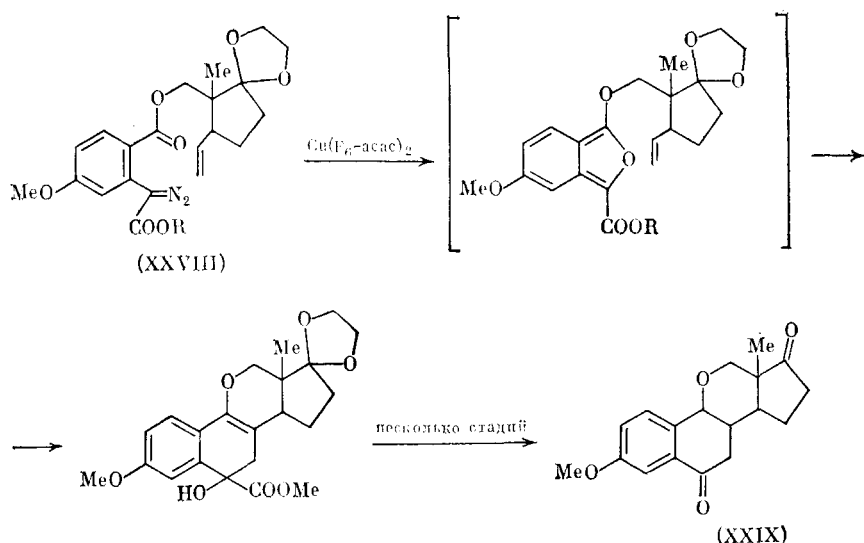
Эта же реакция может служить методом синтеза ангулярно замещенных полициклов типа (XXVII) [130]:



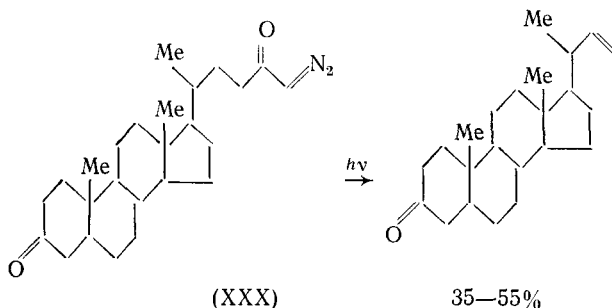
Можно отметить некоторые другие превращения α -дiazокарбонильных соединений, которые использовались в направленном синтезе структурных фрагментов природных соединений и в которых участвовали либо карбонилкарбены, либо их синтетические эквиваленты. Так кислотнокатализируемая циклизация ароматических diaзоацетамидов использовалась [131] для получения изохинолинонов и бензазепинонов, обладающих элементами структуры природных алкалоидов:



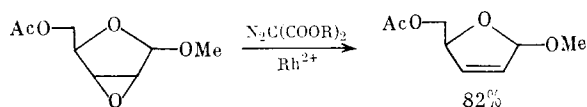
Катализируемое медью разложение diaзоэфира (XXVIII) привело [132] через промежуточное образование производного изобензофурана к 6-кето-11-оксастероиду (XXIX):



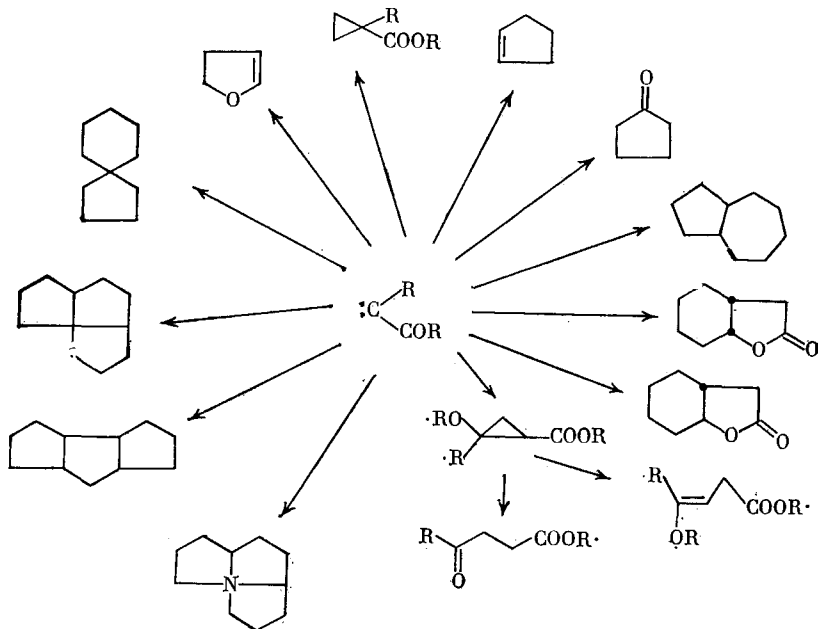
Карбеновые реакции играют в синтезе природных соединений иногда вспомогательную роль. Так, фотолиз α -diazокетона (XXX) в присутствии имидазола приводит к получению норолефинов. Этот метод был использован при деструкции боковой цепи желчных кислот [133]:



Диазомалоновый эфир применялся для снятия оксирановой защиты двойной связи, что было применено в синтезе биологически важных $\Delta^{2,3}$ -нуклеозидов [134]:



На схеме приведены различные структурные фрагменты природных соединений, которые могут быть созданы с помощью карбонилкарбенов и их синтетических эквивалентов:



Разнообразие этих структур показывает, что химия карбонилкарбенов является ценным вкладом в арсенал методов синтетической органической химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирмсе В. Химия карбенов. М.: Мир, 1966.
2. Carbenes/Eds M. Jones, R. A. Moss. N. Y.: Wiley, 1973. V. 1.
3. Marchand A. P., Mac Brockway N.//Chem. Rev. 1974. V. 74. P. 431.
4. Фридман А. Л., Исмагилова Г. С., Залесов В. С., Новиков С. С.//Успехи химии. 1972. Т. 41. С. 722.
5. Dave V., Warnhoff E. W.//Organic Reactions/Eds. W. G. Dauben. N. Y.: Wiley, 1970. V. 18. P. 217.
6. Burke S. D., Grieco P. A.//Ibid. 1979. V. 26. P. 361.
7. Doyle M. P.//Acc. Chem. Res. 1986. V. 19. P. 348.
8. Doyle M. P.//Chem. Rev. 1986. V. 86. P. 919.
9. Taber D. F., Schuchardt J. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 5289.
10. Anciaux A. J., Demonceau A., Noels A. F. et al.//J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 873.
11. Лишанский И. С., Померанцев В. И., Илларионова Н. Г. и др.//Журн. орган. химии. 1971. Т. 7. С. 1803.
12. Aratani T., Yomyoshi Y., Nagase T.//Tetrahedron Lett. 1977. P. 2599.
13. Demonceau A., Noels A. F., Anciaux A. J. et al.//Bull. Soc. Chim. Belg. 1984. T. 93. P. 949.
14. Laidler D. A., Milner D. J.//J. Organomet. Chem. 1984. V. 270. P. 121.
15. Kondo K., Takashima T., Negishi A.//Pestic. Sci. 1980. V. 11. P. 180; C. A. 1981 V. 94. N 102877 z.
16. Kametani T., Chu Sh. D., Itoh A. et al.//Chem. Commun. 1988. P. 544.
17. Maki Y., Sako M., Kurahashi N. et al.//Ibid. 1988. P. 110.
18. Schöllkopf U., Hauptreif M., Dippel J. et al.//Angew. Chem. 1986. B. 98. S. 187.
19. Short R. P., Reval J.-M., Ranu B. C., Hudlicky T.//J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 4453.
20. Николаев В. А., Коробицына И. К.//Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. 1979. Т. 24. № 5. С. 496.

21. *Trost B. M., Melvin L. S.* Sulfur Ylides. Emerging Synthetic Intermediates. Org. Chem. A Series of Monographs. V. 31. N. Y.: Acad. Press, 1975.
22. *Голстиков Г. А., Галин Ф. З., Давлетов Р. Г., Искадарова В. Н.*//Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. С. 1759.
23. *Fitzsimmons B. J., Fraser-Reid B.*//Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 1279.
24. *Mack H., Hanack M.*//Angew. Chem. 1986. V. 98. S. 181.
25. *Хусид А. Х., Нефедов О. М.*//Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. 1988. Т. 3. № 6. С. 653.
26. *Matsumoto T., Nagai A., Takahashi Y.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1963. V. 36. P. 481.
27. *Demonceau A., Noels A. F., Anciaux A. J. et al.*//Bull. Soc. Chim. Belg. 1984. V. 93. P. 945.
28. *Fujita M., Hiyama T., Kondo K.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 2139.
29. *Banthorpe D. V., Christou P. N.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. P. 105.
30. *Chen E. J.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 3245.
31. *Proudfoot J. R., Djerassi C.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1987. P. 1283.
32. *Wagner I., Musso H.*//Angew. Chem. 1983. V. 95. S. 827.
33. *Иванский В. И., Максимов В. Н.*//Журн. орган. химии. 1972. Т. 8. С. 52.
34. *Kennewell P. D., Matharu S. S., Taylor J. B. et al.*//J. Chem. Soc. Berlin Trans. I. 1982. P. 2563.
35. *Дьяконов И. А., Гусева О. В.*//Журн. общ. химии. 1952. Т. 22. С. 1355.
36. *Дьяконов И. А., Пирогова Н. Д.*//Там же. 1951. Т. 21. С. 1979.
37. *Дьяконов И. А., Гусева О. В.*//Сб. статей по общ. химии. 1953. Т. 1. С. 425.
38. *Дьяконов И. А., Виноградова Н. Б.*//Журн. общ. химии. 1952. Т. 22. С. 1349.
39. *Мандельштам Т. В., Комендантов М. И.*//Алифатические диазосоединения в органическом синтезе/Под ред. И. К. Коробицкой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1985. С. 22.
40. *Ando W., Kondo S., Migata T.*//J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 6516.
41. *Golding B. T., Mwesigye-Kibende S.*//Chem. Commun. 1983. P. 1103.
42. *Мандельштам Т. В., Балычева А. В.*//Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. С. 232.
43. *Yamanai K., Ohjune Y.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 1181.
44. *Яновская Л. А., Домбровский В. А., Хусид А. Х.* Циклопропаны с функциональными группами. М.: Наука, 1980.
45. *Мандельштам Т. В.*//Современные проблемы органической химии/Под ред. К. А. Орлоблина. Л.: Изд-во ЛГУ, 1987. С. 87.
46. *Июффе А. И., Святкин В. А., Нефедов О. М.* Строение производных циклопропана. М.: Наука, 1986.
47. *Danishefsky S.*//Acc. Chem. Res. 1979. V. 12. P. 66.
48. *Hoffmann H. M. R., Rabe J.*//Angew. Chem. 1985. V. 97. S. 96.
49. *Мандельштам Т. В., Кристолю Д. Д., Богданова Л. А., Ратникова Т. Н.*//Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. С. 992.
50. *Hudrlík P. F., Chou D. T. W., Stephenson M. A.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 2987.
51. *Hudlicky T., Govindan S. V., Frazier J. O.*//Ibid. 1985. V. 50. P. 4166.
52. *Danishefsky S., Regan J., Doehner R.*//Ibid. 1981. V. 46. P. 5255.
53. *Taber D. F., Krewson K. R., Raman K., Rheingold A. L.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. P. 5283.
54. *Adams J., Belley M.*//Ibid. 1986. V. 27. P. 2075.
55. *Callant P., De Wilde H., Vandewalle M.*//Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 2079.
56. *Callant P., Ongena R., Vandewalle M.*//Ibid. 1981. V. 37. P. 2085.
57. *Corey E. J., Reid J. G., Myers A. G., Hahl R. W.*//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 918.
58. *Ymanishi T., Ninbari F., Yamashita M., Iwata Ch.*//Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 2268.
59. *Singh A. K., Bakshi R. K., Corey E. J.*//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 6187.
60. *Hook J. M., Mander L. N., Urech R.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 3250.
61. *Schiehser G. A., White J. D.*//Ibid. 1980. V. 45. P. 1864.
62. *Daniewski A. R., Kowalczyk-Przewlova*//Ibid. 1985. V. 50. P. 2976.
63. *LaFontaine J., Mongrain M., Ruest L. et al.*//Can. J. Chem. 1980. V. 58. P. 2460.
64. *Corey E. J., Wiss C., Yi Bin Xiang, Singh A. K.*//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 4717.
65. *Seebach D.*//Angew. Chem. Int. Ed. 1979. V. 18. P. 239.
66. *Wenkert E.*//Acc. Chem. Res. 1980. V. 13. P. 27.
67. *Marino J. P., Long J. K.*//J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 7916.
68. *Marino J. P., de la Prodilla R. F., Laborde E.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 5279.
69. *Ollivier J., Salaun J.*//Chem. Commun. 1985. P. 1269.
70. *Marino J. P., Laborde E.*//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 734.
71. *Rokach J., Adams J., Perry R.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 5185.
72. *Adams J., Rokach J.*//Ibid. 1984. V. 25. P. 35.
73. *Leblanc Y., Fitzsimmons B. J., Adams J. et al.*//J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 789.
74. *Шостаковский В. М., Салтыкова Л. Е., Васильвицкий А. Е., Нефедов О. М.*//Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии карбенов. М., 1987. С. 150.
75. *Adams J., Frenette R., Belley M. et al.*//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 5432.
76. *Pandit U. K.*//Heterocycles. 1977. V. 6. P. 1520.
77. *Hudlicky T.*//Organic Reactions/Ed. A. S. Kende. N. Y.: Wiley, 1985. V. 33. P. 247.
78. *Hashimoto Sh., Shinoda T., Kegami Sh.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 2885.
79. *Wender P. A., Hillmann C. L., Szymonika M. J.*//Ibid. 1980. V. 21. P. 2205.
80. *Scott L. T., Minton M. A., Kirms M. A.*//J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 6311.
81. *Kennedy M., McKervey M. A.*//Chem. Commun. 1988. P. 1028.

82. McKervey M. A., Yulandar S. M., Twohig M. F.//Chem. Commun. 1984. P. 129.
83. Alonso M. S., Jano P., Hernandez M. et al.//J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3047.
84. Wenkert E., Alonso M. E., Buckwalter B. L., et al.//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 4778.
85. Wenkert E., Halls T. D. J., Kwari L. D. et al.//Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 3047.
86. Wenkert E., Alonso M. E., Buckwalter B. L., Sanchez E. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 2021.
87. Kametani T., Kanaya N., Mochizuki T., Honda T.//Tetrahedron. Lett. 1983. V. 24. P. 221.
88. Cane D. E., Thomas P. J.//J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 5295.
89. Buckwalter B. L., Burfitt I. K., Felkin H. et al.//Ibid. 1978. V. 100. P. 6445.
90. Maity S. K., Mukherjee D.//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 5919.
91. Stork G., Makatani K.//Ibid. 1988. V. 29. P. 2283.
92. Monteiro H. J.//Ibid. 1987. V. 28. P. 3459.
93. Taber D. F., Ruckle R. E.//Ibid. 1985. V. 26. P. 3059.
94. Taber D. F., Petty E. H., Raman K.//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 196.
95. Taber D. F., Amedeo J. C., Sherrill R. G.//J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 3382.
96. Hrytsak M., Durst T.//Chem. Commun. 1987. P. 1150.
97. Doyle M. P. et al.//J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 1017.
98. Taber D. F., Ruckle R. E.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 7686.
99. Doyle M. P. et al.//J. Org. Chem. 1988 V. 53. P. 3384.
100. Smale T. C.//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. P. 2913.
101. Corey E. J., Felix A. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. P. 2518.
102. Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона. Пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова и М. А. Членова. М.: Химия, 1986. Т. 10. С. 361.
103. Lowe G., Parker J.//Chem. Commun. 1971. P. 577.
104. Marry S. K., Mukherjee D.//Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 757.
105. Ratcliffe R. W., Salzmann T. N., Christensen B. G.//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 31.
106. Fetter J., Lempert K., Gizur T. et al.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1986. P. 221.
107. Mak Ch.-P., Mayerl Ch., Fliri H.//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 347.
108. Heck J. V., Szymonifka M. J., Christensen B. G.//Ibid. 1982. V. 23. P. 1519.
109. Hart D. J., Lee Ch. Sh., Pirkle W. H. et al.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 6054.
110. Nicoud J. F., Kagan H. B.//Tetrahedron Lett. 1971. P. 2065.
111. Taylor E. C., Davies H. M. L.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 113.
112. Moody Ch. J., Pearson Ch. J., Lawton G.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 3171.
113. Kametani T., Kawamura K., Hondo T.//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 3010.
114. Ernst I.//Tetrahedron. 1977. V. 33. P. 547.
115. Fujimoto I., Iwano Y., Hirai K.//Bull. Soc. Chem. Japan. 1986. V. 59. P. 1887.
116. Giddings P. J., John D. I., Thomas E. J.//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 395.
117. Kametani T., Kawamura K., Tsubuki M., Honda T.//Chem. Commun. 1985. P. 1324.
118. Kametani T., Kawamura K., Tsubuki M., Honda T.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. P. 193.
119. Kametani T., Yukawa H., Honda T.//Chem. Commun. 1986. P. 651.
120. Kametani T. et al.//Ibid. 1988. P. 685.
121. Kametani T., Yukawa H., Honda T.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. P. 833.
122. Pirrung M. C., Werner J. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 6060.
123. Padwa A., Carter St. P., Nimmesgern H., Stull P. D.//Ibid. 1988. V. 110. P. 2894.
124. Lowe G., Ridley D. D.//Chem. Commun. 1973. P. 328.
125. Moody C. J., Pearson C. J., Lawton G.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 3167.
126. Elliot J. E., Khalaf M. M., Jephote V. J. et al.//Chem. Commun. 1986. P. 584.
127. Ihara M., Kawaguchi A., Chchiro M. et al.//Ibid. 1986. P. 671.
128. Banerjee U. K., Venkateswaran R. V.//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 423.
129. Mateus J. L., Ceronado V. M.//Rev. Latinoamer. Quim. 1975. V. 6. P. 72. цит. по J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3995.
130. Saha B., Bhattacharjee G., Ghatan U. R.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. P. 939.
131. Rishton G. M., Schwartz M. A.//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 2643.
132. Hildebrandt K., Debaerdemaeker T., Friedrichsen W.//Ibid. 1988. V. 29. P. 2045.
133. Pellicciari R., Natalini B., Cecchetti S., Santucci S.//Ibid. 1984. V. 25. P. 3103.
134. Martin M. G., Ganem B.//Ibid. 1984. V. 25. P. 251.

Ленинградский государственный
университет