

СОВРЕМЕННЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНА

© 2024 г. К. А. Барашкова, Г. В. Латышев, Ю. Н. Котовщиков*,
Н. В. Лукашев, И. П. Белецкая

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3

*e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 17.04.2023 г.

После доработки 24.04.2023 г.

Принята к публикации 29.04.2023 г.

Обзор обобщает достижения последних лет в синтезе 3-азабицикло[3.1.0]гексанов (3-АБГ) – гетероциклических систем, часто встречающихся в структуре молекул, способных воздействовать на разнообразнейшие биологические мишени и активно используемых в дизайне лекарственных препаратов. Проведены классификация и анализ современных подходов к 3-АБГ, основанных на использовании комплексов переходных металлов, рассмотрены механизмы ключевых процессов. Представленные реакции включают создание 3-АБГ в результате аннелирования трех- или пятичленного циклов, а также многочисленные одностадийные синтезы из ациклических предшественников с помощью тандемных циклизаций.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, циклопропаны, пирролидины, бициклические структуры, металлокомплексный катализ

DOI: 10.31857/S0514749224010011, **EDN:** EOGGKV

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ЦИКЛИЗАЦИИ 1,N-ЕНИНОВ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

АННЕЛИРОВАНИЕ К ЦИКЛОПРОПЕНАМ

CН-АКТИВАЦИЯ

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИЗ

ДРУГИЕ ПОДХОДЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Развитие новых рациональных подходов к синтезу биологически активных веществ является одним из наиболее важных направлений современной органической химии. Успехи в этой области в значительной степени

связаны с разработкой доступных и эффективных методов молекулярного дизайна сложных органических молекул. Фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана (3-АБГ) довольно часто встречается в структуре различных природных и синтетических биоактивных соединений (схема 1).

Среди веществ природного происхождения можно назвать алкалоид спорыньи циклоклавин [1] и антибиотик индолизомидин [2]. Примечательны также соединения группы дуокармицинов, [3], включающие и синтетические аналоги (например, адозелезин [4]), которые обладают высокой цитотоксичностью и выступают перспективными противоопухолевыми средствами. Известен также фторхинолоновый антибиотик широкого спектра действия trovafloxacin [5].

Достаточно простые по структуре 1-арилзамещенные 3-АБГ являются эффективными ингибиторами обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина. К этой группе относятся анальгетик бицифадин [6], препарат для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности центанафадин [7] и антидепрессант амитифадин [8]. Противовирусным действием обладают ингибиторы протеаз на основе родственных по структуре псевдопептидов, среди которых боцепревир (*Виктрелис*) [9] и нарлапревир (*Арланса*) [10], использующиеся при лечении гепатита С. Нирматрелвир [11] входит в состав лекарства *Паксловид*, одобренного FDA в 2021 г. для терапии пациентов с COVID-19.

Среди исследуемых производных 3-АБГ можно также отметить потенциальный иммуномодулятор — ингибитор Янус-киназы [12]; ингибиторы моноацилглицероллипазы [13] и киназы MAP3K12 [14], которые могут найти применение при лечении неврологических и нейродегенеративных заболеваний; препарат GSK598809 [15], являющийся ингибитором дофаминового рецептора D3 и способствующий преодолению алкогольной и наркотической зависимостей; перспективное средство VI-2545 [16] для лечения идиопатического легочного фиброза — редкого и на данный момент неизлечимого заболевания.

Помимо медицины, соединения на основе 3-АБГ находят применение в сельском хозяйстве. В частности, сукцинимидное производное процимидон (*Сумилекс*) [17] широко используется в качестве фунгицида уже около полувека.

Учитывая весьма богатый спектр физиологической активности производных 3-АБГ, неудивительно, что подходы к синтезу данных структур являются предметом пристального внимания хи-

миков и освещены в двух обзорах [18, 19], последний из которых датируется 2016 г. Помимо этого, подходы к ним довольно часто обсуждаются в обзорных статьях, посвященных синтезу циклопропанов [20]. Анализ как архивной, так и текущей литературы показывает, что основной фокус усилий в этой области направлен на разработку реакций, катализируемых комплексами переходных металлов. Поэтому в данном обзоре мы сосредоточились на последних каталитических методах создания этого каркаса. В обзоре представлены достижения в этой области, начиная с 2017 г. и заканчивая началом 2023 г.

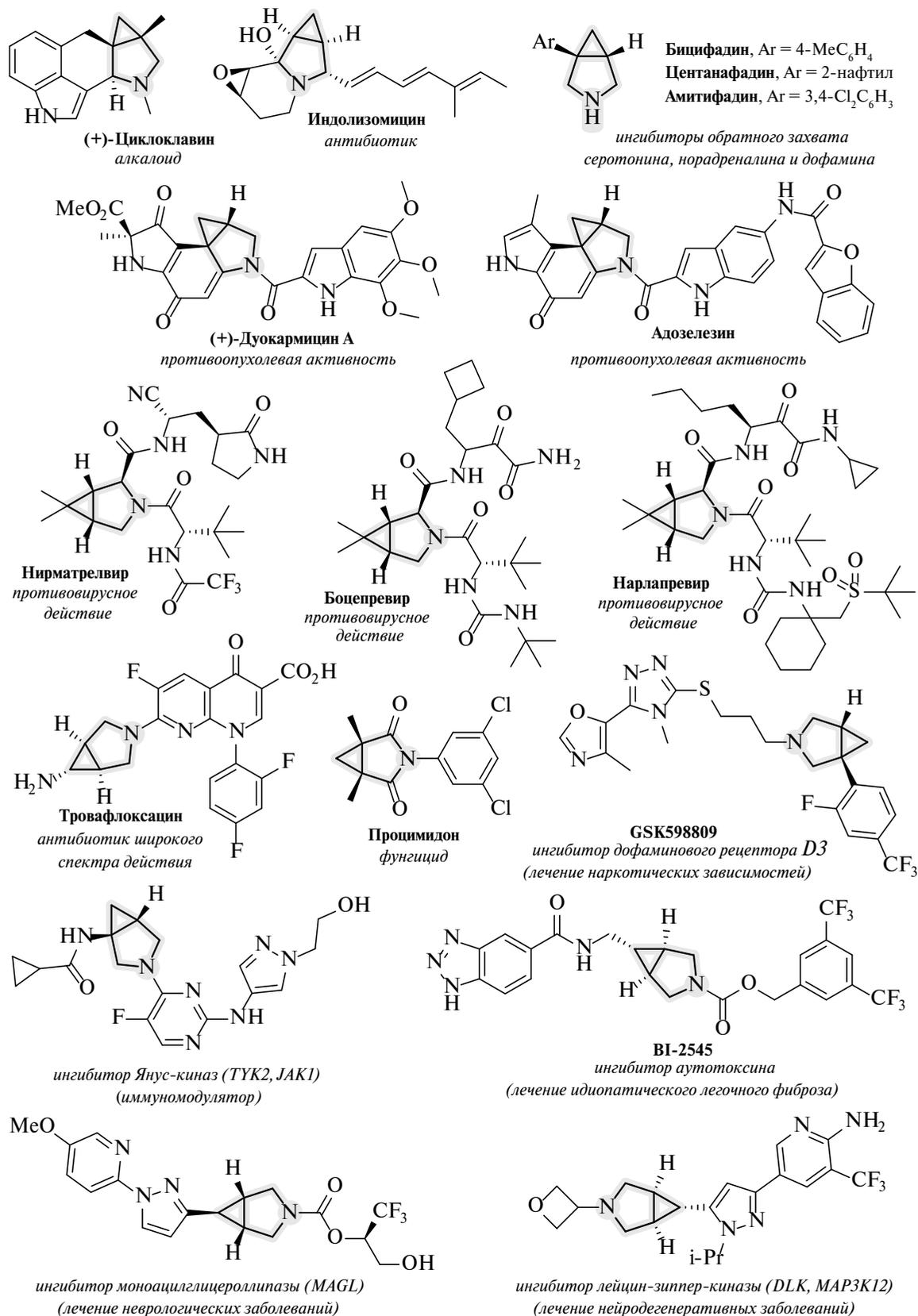
ЦИКЛИЗАЦИИ 1,N-ЕНИНОВ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

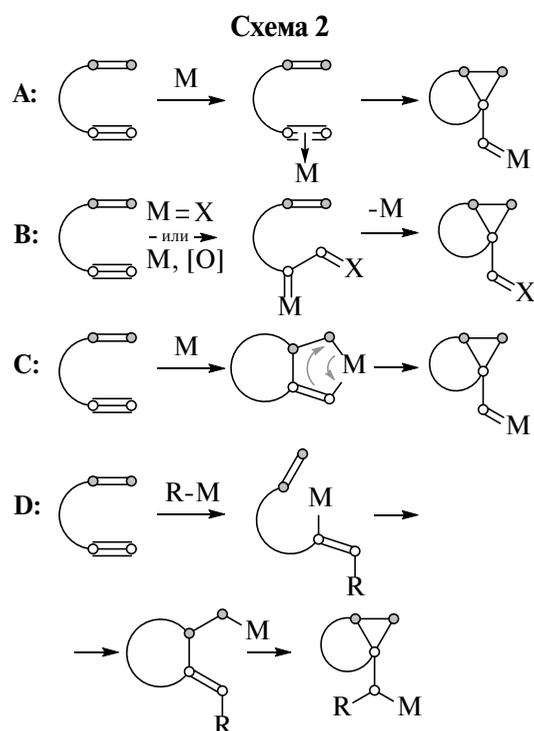
Металл-катализируемая циклизация 1,5- и 1,6-енинов является одним из наиболее популярных методов создания 3-азабицикло[3.1.0]гексанового скелета. Это связано с удобством создания сразу двух циклов в одной реакции, а также с высокой доступностью исходных соединений. Как правило, взаимодействие металлокомплексных катализаторов с енинами протекает через образование металлокарбенов по нескольким основным путям (схема 2, А-С). В первом случае (путь **A**), характерном, например, для катионных комплексов золота, координация π-кислоты по тройной связи приводит к синхронной циклоизомеризации с образованием циклопропилкарбенового комплекса. Во втором случае (путь **B**), этот процесс асинхронный и генерация интермедиата — металлокарбена, содержащего двойную связь, происходит за счет реакций метатезиса или окисления π-комплекса металла с алкином. (2+2+1)-Циклоприсоединение комплекса металла с енином с образованием металациклопентенов (путь **C**) является типичным путем реакции для соединений кобальта, рутения и родия. Наконец, тандемное тройное присоединение по Хеку, не включающее образование металлокарбеновых интермедиатов (путь **D**), характерно для палладия.

Циклопропилкарбеновые комплексы золота являются высокореакционноспособными интермедиатами [21], способными вступать в реакции, характерные как для карбенов, так и карбокатионов. Вследствие сильной делокализации заряда в циклопропилкарбеновом комплексе присоединение

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

Схема 1





нуклеофильных частиц может происходить как с раскрытием циклопропанового цикла, так и без него.

Перехват циклопропилкарбенового комплекса золота, полученного из 1,6-енинов, можно осуществить при взаимодействии с дополнительной двойной связью, присутствующей в субстрате. Примеры подобного превращения в синтезе 3-АБГ были представлены с использованием содержащих терпеноидный фрагмент *N*-пропаргилтозиламинов (схема 3) [22]. В качестве катализатора использовался комплекс золота с трифенилфосфин-содержащим каликс[6]ареном, который, впрочем, не оказывал какого-либо специфического для макроциклического каркаса воздействия на ход реакции.

Диазосоединения также способны перехватывать циклопропилкарбеновые комплексы золота. Эта реакция протекает очень быстро, что позволяет практически полностью подавить нежелательные процессы изомеризации и получить винилзамещенные 3-АБГ (схема 4) [23, 24].

Циклопропилкарбеновые комплексы золота, так же как и другие типы золотых карбенов [25–27], вступают в реакцию внедрения по связи В–Н ад-

дуктов борана с аминами, что позволяет получать 3-АБГ, содержащие борильную группу (схема 5) [28].

Присоединение пиридин-*N*-оксидов к тройным связям, активированным Au(I), является удобным способом генерации α -оксо-золотых карбенов. В данном процессе довольно часто наблюдается переокисление карбена, приводящее к α -дикетону (схема 6). Использование слабонуклеофильных и стерически нагруженных *N*-оксидов препятствует этой побочной реакции [29]. Так, хорошие выходы 3-АБГ были получены при окислительном циклопропанировании 1,5-енинов в присутствии *N*-окиси метилпиколината (схема 7). Реакция протекает даже в том случае, когда двойная связь является частью ароматического кольца, хотя этот процесс осложняется перегруппировкой продукта в норкарадиен.

Циклоизомеризация диинил-инамидов прекрасно проходит и при использовании более доступной *N*-окиси пиридина (схема 8) [30].

Использование в качестве субстратов в этом процессе *N*-бензил-диинил-инамидов, содержащих электронодонорную группу, инициирует каскад реакций, включающий образование 3-АБГ с наруше-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

Схема 3

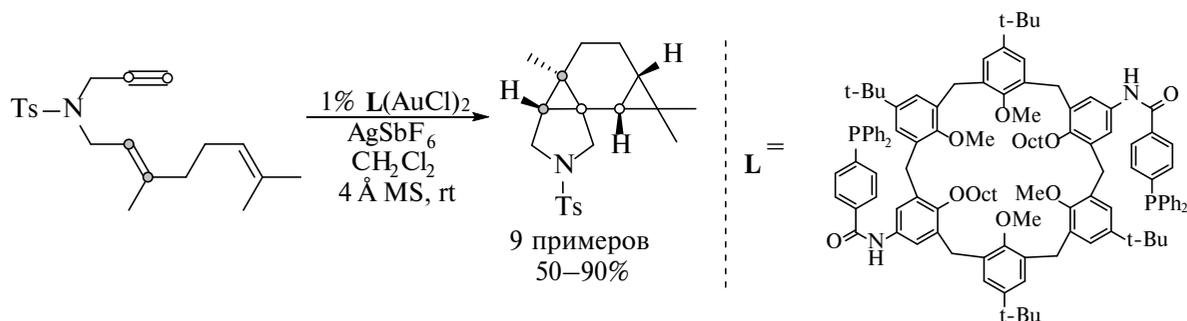


Схема 4

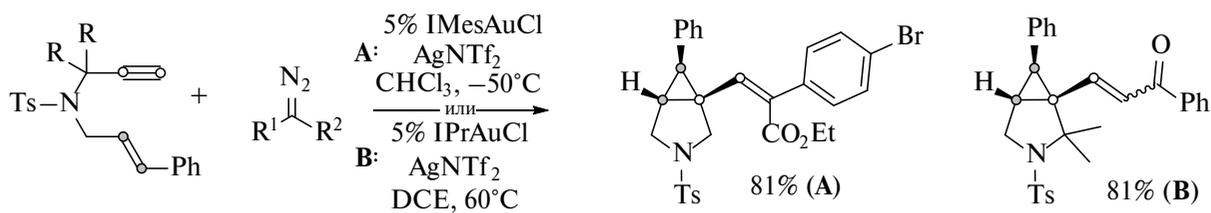


Схема 5

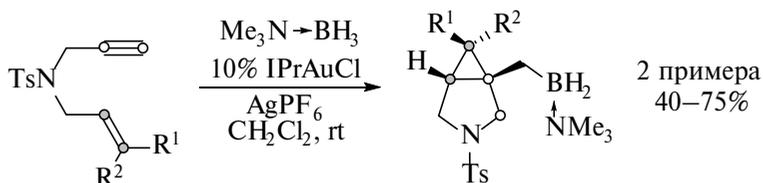


Схема 6

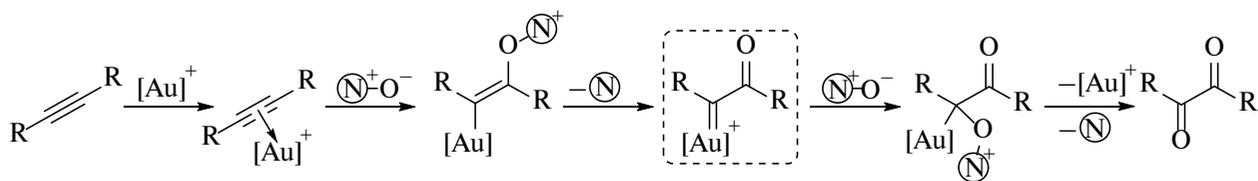
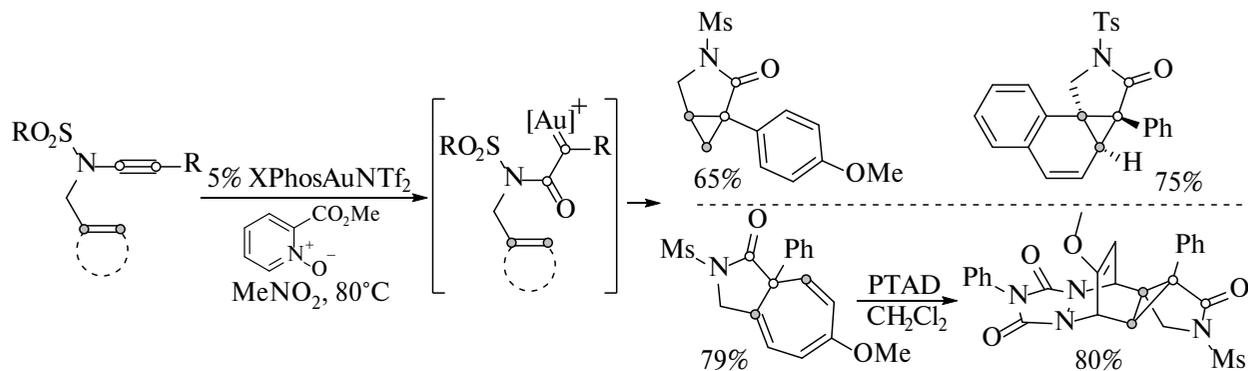


Схема 7



нием ароматичности и последующее электрофильное винилирование эфира енола (схема 9) [31].

В качестве окислителей комплексов алкинов с золотом можно использовать и другие частицы, содержащие уходящую группу, непосредственно связанную с нуклеофильным центром. К примеру, показано, что реакция 1,5-енинов в присутствии антрилинов приводит к 3-АБГ, содержащим амидиновый фрагмент (схема 10) [32]. Процесс катализируется различными соединениями золота(I), но наиболее активным оказался комплекс золота(III)

$\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, дающий лучший выход продукта и лишь следовые количества замещенного 2-аминоиндола, являющегося продуктом внедрения золотого α -иминокарбена по ароматической связи C–H. Реакция проходит в очень мягких условиях, а выходы продуктов приближаются к количественным (>95%).

Аналогичную реакционную способность в окислении комплексов золота показывают и фуросаны (схема 11) [33]. Формальный перенос нитрена протекает под действием комплекса $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ при умеренном нагревании.

Схема 8

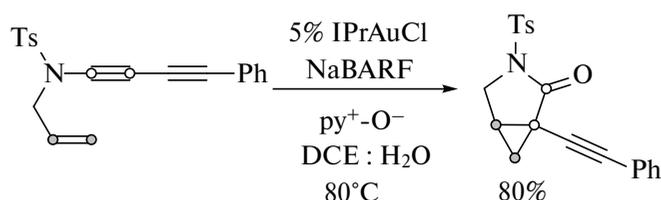


Схема 9

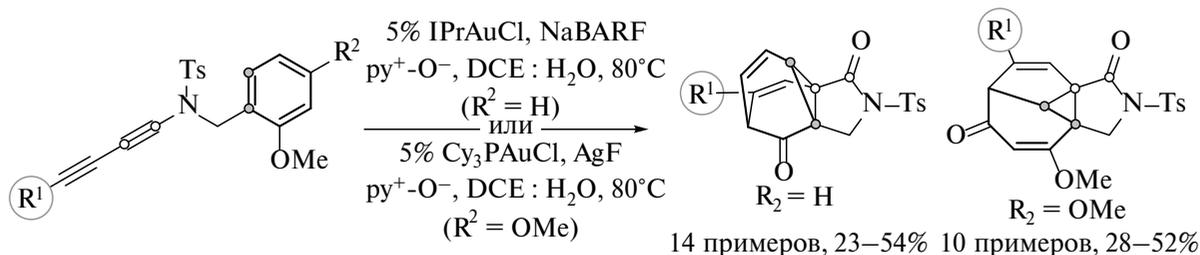


Схема 10

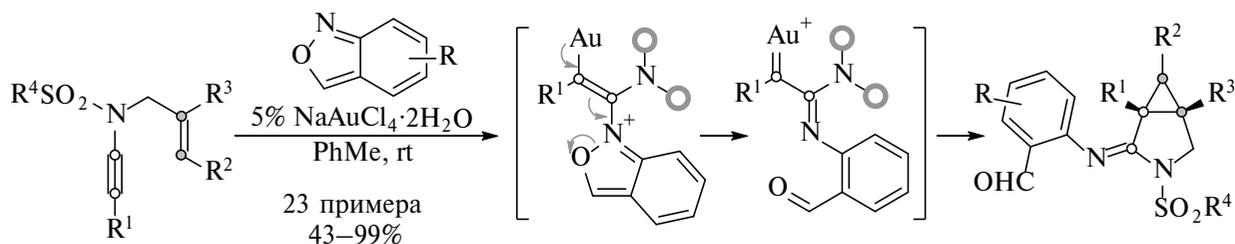
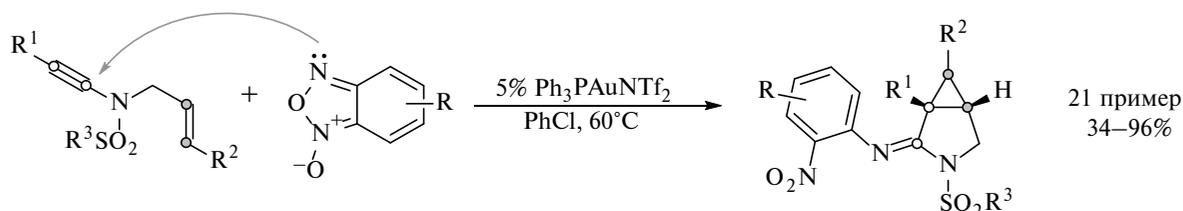


Схема 11



Оба представленных метода переноса нитрена удачно дополняются реакцией 1,5-енинов с сульфилиминами, катализируемой комплексом PicAuCl_2 (схема 12) [34]. Эти реагенты позволяют получать продукты переноса произвольно замещенного арилнитрена.

Образование α -оксометаллокарбенов в реакциях алкинов с переходными металлами характерно не только для золота, но и для других элементов 11-й группы — меди и серебра. Так, нитрат серебра в присутствии окислителя (хлорной кислоты) оказывается более эффективным катализатором окислительного циклопропанирования диенонов, чем комплексы золота, меди и родия (схема 13) [35].

Похожий процесс протекает с содержащими алкеновый фрагмент пропиолимидами, которые при нагревании в присутствии нитрата серебра в DMSO

на воздухе образуют 3-АБГ (схема 14) [36]. Предполагается, что источником кислорода в продукте является не DMSO или вода, а воздух. Из ограничений процесса стоит отметить необходимость наличия заместителя при α -углероде акриламидного фрагмента, а также резкое снижение выхода при наличии в нем же β -заместителя.

Окислительное циклопропанирование инамидов с успехом протекает при катализе катионным комплексом меди (схема 15) [37]. Несмотря на относительно высокие (по сравнению с типичными количествами для комплексов золота) количества катализатора, реакция протекает довольно хорошо с широким кругом субстратов и обладает высокой диастереоселективностью.

Возможности алкин-селективного метатезиса 1,6-енинов на рутениевых катализаторах, ранее

Схема 12

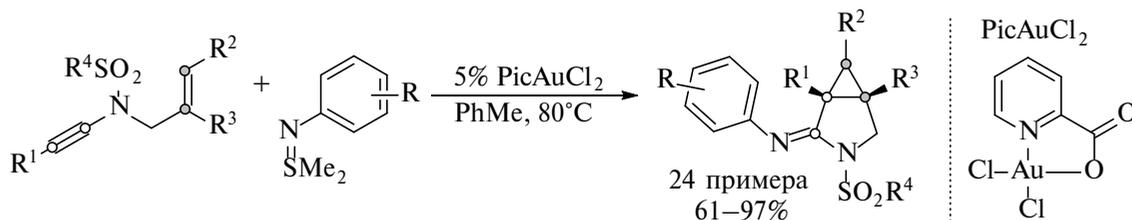


Схема 13

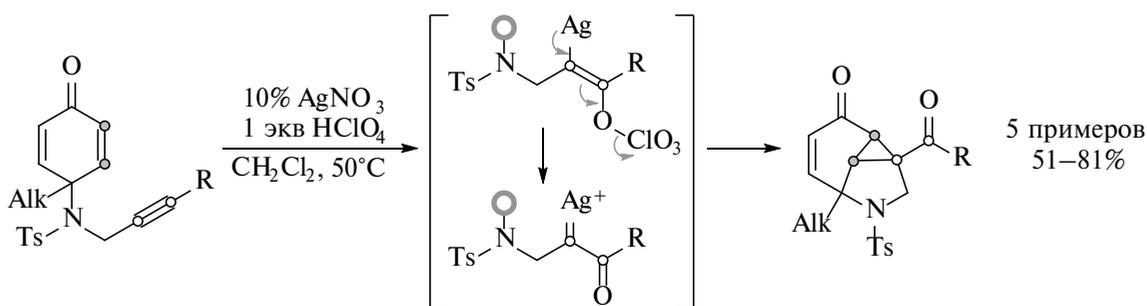
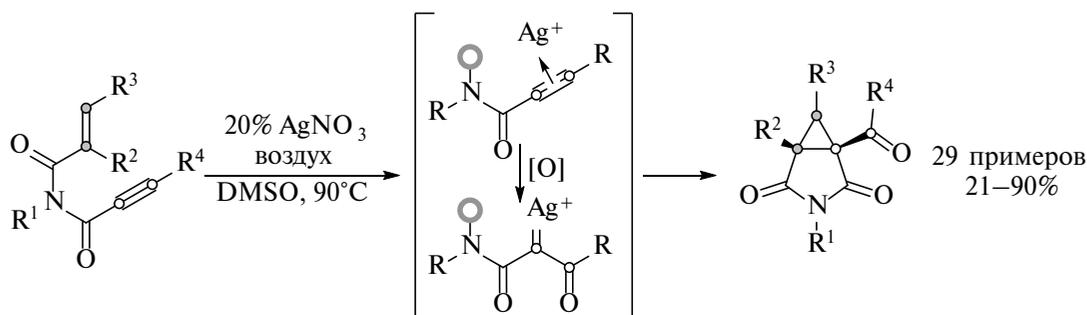


Схема 14



успешно примененного для синтеза 3-АБГ [38, 39], были расширены новой реакцией димеризации-циклоизомеризации 1,6-енинов (схема 16) [40]. Взаимодействие рутениевого комплекса с алкином приводит к образованию винилиденметаллокарбена, вступающего в метатезис с тройной связью другой молекулы субстрата.

Рутениевая каталитическая система ($[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$), способная стереоселективно гидрировать алкины в *E*-алкены, в некоторых случаях дает с 1,6-енинами продукты циклопропанирования (схема 17) [41–43]. Предположительно, реакция протекает через нечасто встречающийся процесс *гем*-дигидрирования алкина с образованием металлокарбена. Процесс циклопропанирования осложняется внутримолекулярным метатезисом ключевого интермедиата с элиминированием карбенового комплекса рутения, становящимся преобладающим

для 1,2-дизамещенных алкенов. Данный подход к синтезу 3-АБГ на текущий момент ограничивается тремя примерами с енинами, содержащими аллильную и металлильную группы.

Этот же комплекс рутения катализирует образование борзамещенных 3-АБГ в реакции 1,6-енинов с пинаколбораном (НВРin) (схема 18). Квантовохимическое моделирование этого процесса на 1, *N*-енинах показало, что механизм образования конденсированной системы зависит от размера цикла [44]. Способность рутения образовывать стабильные металалициклопентены в случае 1,6-енинов приводит к преобладанию этого направления реакции (схема 19, путь А). Последующая изомеризация комплекса и внедрение металлокарбена по связи В–Н приводит к 3-АБГ. В случае 1,7- и 1,8-енинов такой путь превращения оказывается менее выгодным, чем взаимодействие НВРin с ко-

Схема 15

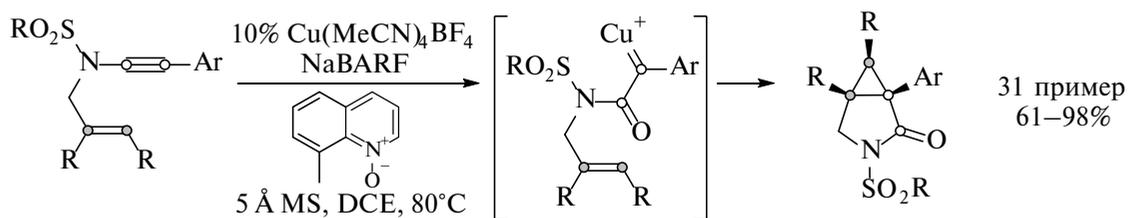


Схема 16

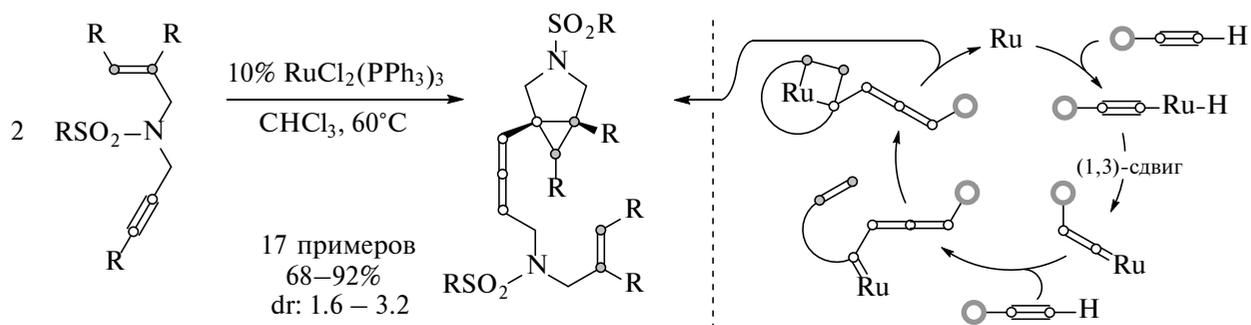
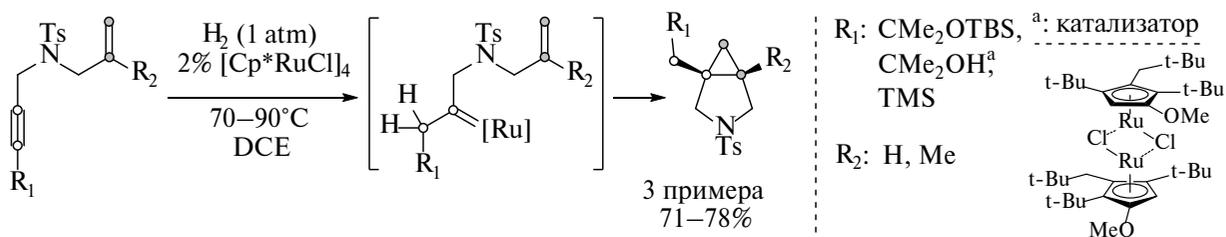


Схема 17



ординированным по тройной связи комплексом, приводящее к вторичному металлокарбену и дальнейшему внутримолекулярному циклопропанированию (схема 19, путь В).

Образование металациклопентенов в качестве интермедиатов было предложено в родий-катализируемой реакции 1,6-енинов, содержащих винилоксирановый фрагмент. Последующее восстановительное элиминирование, протекающее с участием эпоксидного кольца, приводит к продукту формального гетеро-(5+2)-циклоприсоединения (схема 20) [45]. Последующая самопроизвольная перегруппировка Кляйзена завершает образование 3-АБГ. Реакция катализируется карбеновыми и диеновыми комплексами Rh(I), про-

текает быстро в мягких условиях и обеспечивает получение полифункциональных соединений с высокими выходами и диастереоселективностью.

Реакция акцепторно-акцепторных диазосоединений с комплексом родия $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ в присутствии лиганда dpprr приводит к образованию 3-АБГ, содержащих винильную группу (схема 21) [46]. Интересно, что ни другие металлы (Ru, Ni, Pd), ни аналогичные предшественники родиевого катализатора ($[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$) не являются эффективными в этом процессе. С донорно-акцепторными диазосоединениями реакция протекает медленнее, что приводит к заметному снижению выходов. Предполагаемый механизм реакции включает селективный метатезис алкина с родиевым карбе-

Схема 18

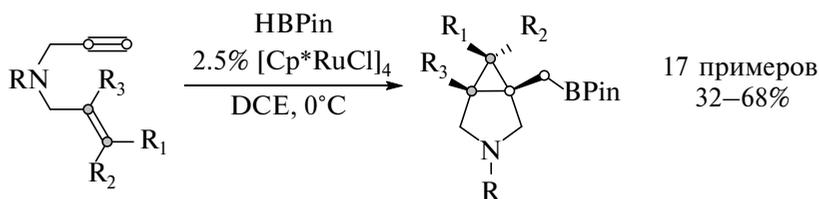


Схема 19

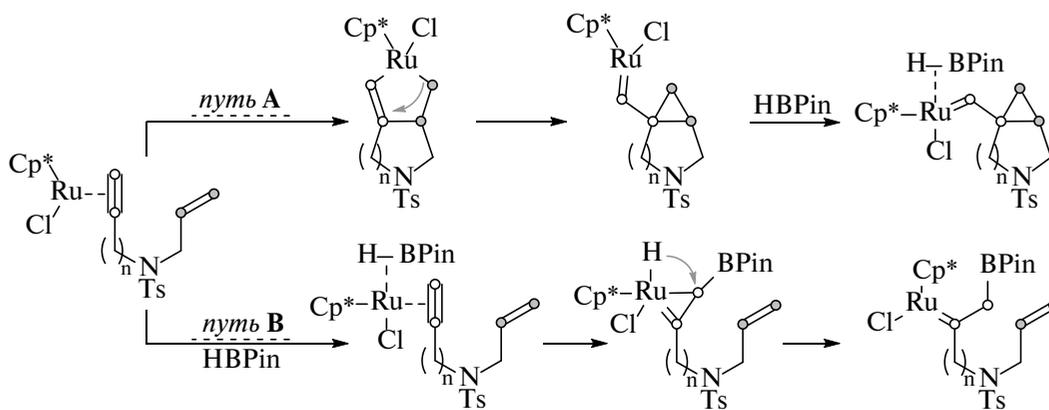
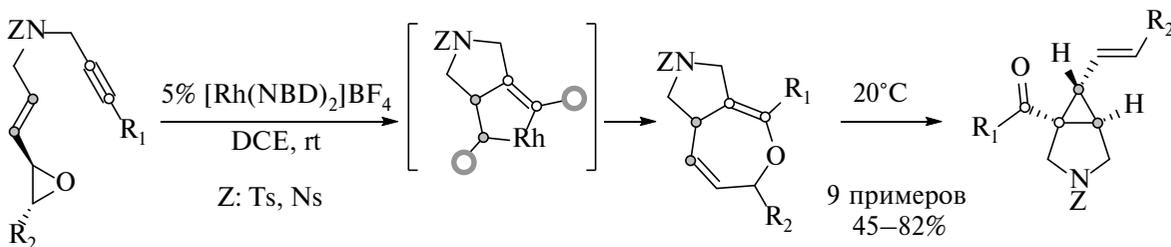


Схема 20



(5+2)-Циклоприсоединение

Перегруппировка Кляйзена

ноидом, образующимся из диазосоединения, и перехват металлокарбена двойной связью.

Внутримолекулярный перехват металациклопентена, образующегося в результате взаимодействия 1,6-енина с родиевым катализатором, циклобутановым фрагментом приводит к раскрытию напряженного цикла (схема 22) [47]. Направление последующего карбородирования удается контролировать выбором фосфинового лиганда. Примечательно, что оба превращения удастся провести с высокой диастерео- (обычно >20 : 1) и энантиоселективностью.

Интересный пример дивергентного тандемного аннелирования в присутствии катализатора Co(I) был показан для 1,11-диен-6-инов (схема 23) [48].

При уменьшении стерических требований лиганда ключевые интермедиаты — металациклы — приобретают способность подвергаться β -гидридному элиминированию, что, в случае использования *dprr*, приводит к эквимольной смеси изомерных 3-АБГ с высоким выходом. К сожалению, на текущий момент возможности этого превращения сильно ограничены чрезвычайно сильной чувствительностью к строению субстрата: добавление заместителей в исходные диенины приводит либо к смене основного продукта реакции, либо к полному подавлению процесса.

Аналогичная anomalous реакционная способность каталитической системы Co(I)-*dprr* приводит к региоизомерной смеси 3-АБГ при взаимодей-

Схема 21

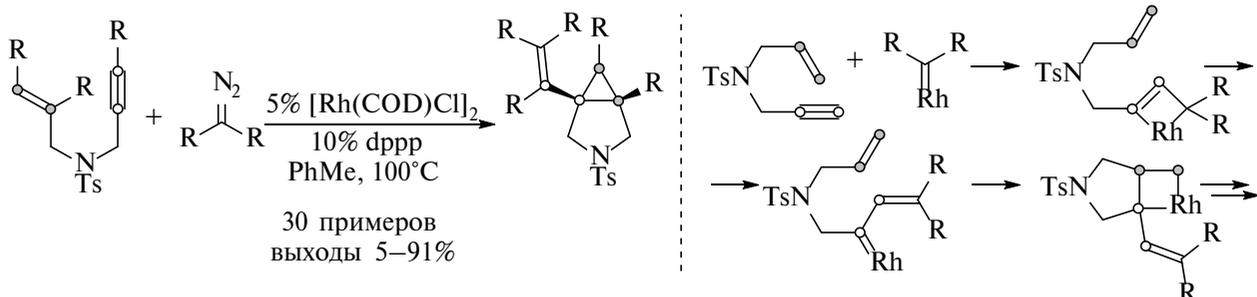
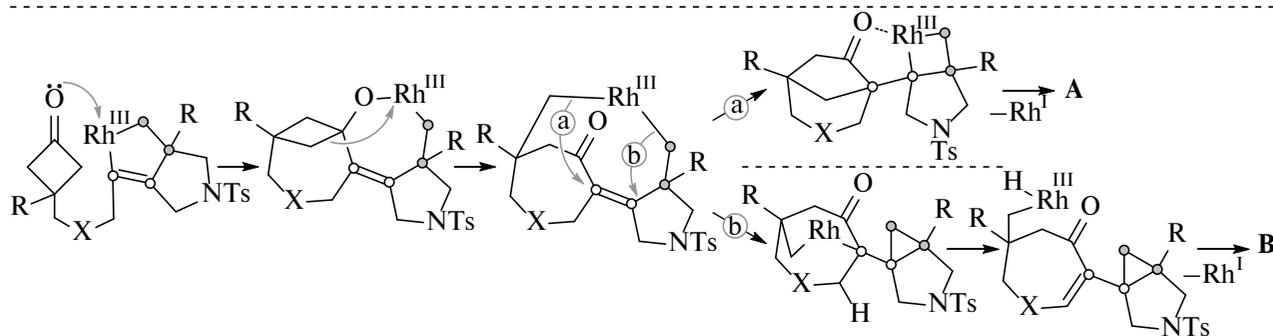
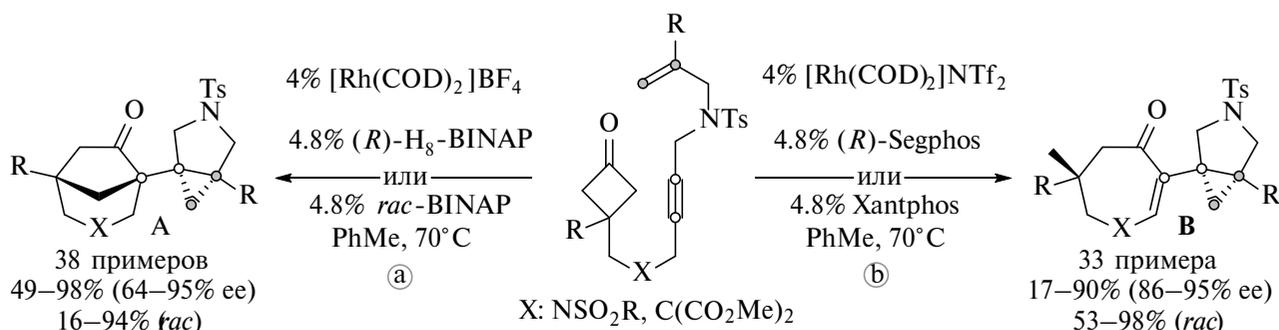


Схема 22



ствии этилена с незамещенным 1,6-енином [49]. В случае субстратов с интернальной тройной связью в качестве основного продукта образуется пирролидин с экзоциклическим 1,3-диеновым фрагментом.

Тандемное присоединение по Хеку комплексов винилпалладия к алкенам может приводить к обра-

зованию циклопропанового кольца. Этот процесс может быть продемонстрирован на примере циклизации 2-галоген-1,6-диенов, окислительное присоединение Pd(0) к которым инициирует каскад присоединения к двойным связям субстрата, завершающийся борированием (схема 24) [50, 51].

Схема 23

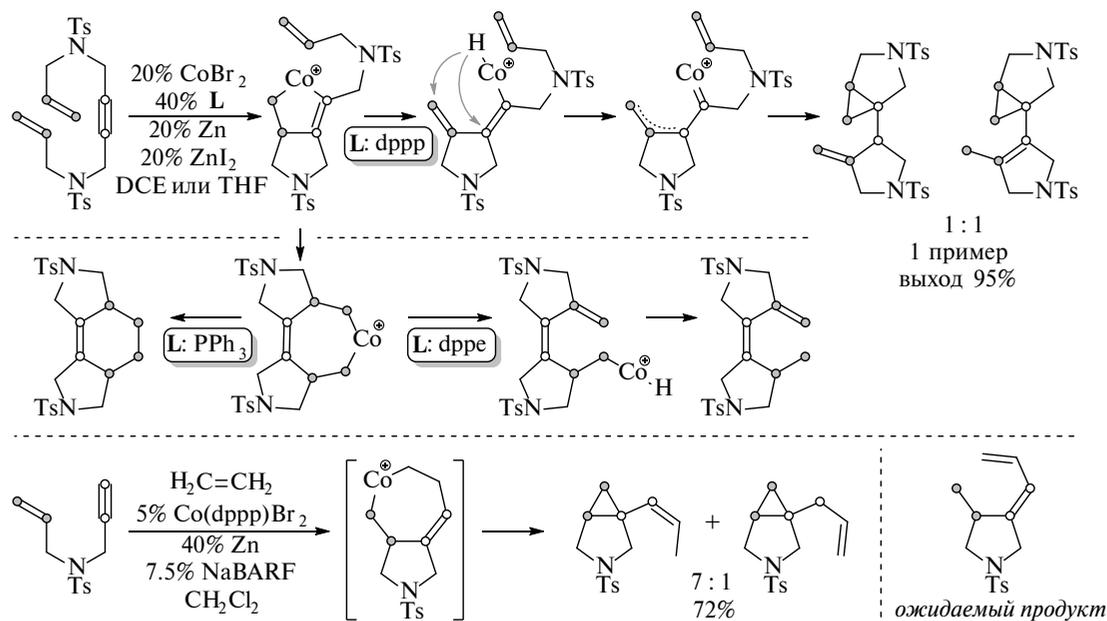
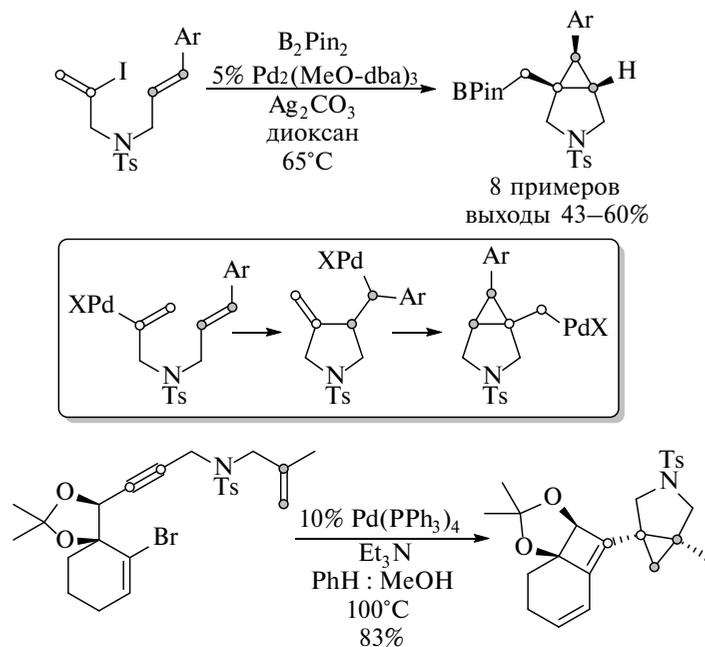


Схема 24



Генерировать ключевой винилпалладиевый комплекс можно и из 1,6-енинов за счет селективного гидропалладирования тройной связи [52]. В тандемный процесс циклопропанирования — борирования вступает широкий круг субстратов, что позволяет получать различные производные 3-АБГ, в том числе каркасного строения (схема 25). Следует, однако, отметить, что выбор донора гидрида палладия существенно влияет на возможность протекания двойного присоединения по Хеку. Так, ранее было показано, что использование менее кислого метанола вместо уксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к перехвату циклопентенового комплекса Pd(II) пинаколдибором [53].

По-видимому, последовательность гидропалладирования — циклизация [54] протекает и при образовании побочного продукта в полном синтезе (\pm)-грасиламина (схема 26) [55]. В этом случае наряду с целевым продуктом внутримолекулярной

Pd-катализируемой еновой реакции Альдера [56] образуются существенные количества 3-АБГ.

Аналогичную последовательность стадий можно продемонстрировать и на каталитическом цикле, включающем Pd(IV) (схема 27). Обработка 1,6-енинов комплексом Pd(II) в присутствии уксусной кислоты и окислителя (PIFA: $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$) приводит к образованию 5-ацилзамещенных 3-АБГ [57]. Реакция протекает с хорошими выходами и энантиоселективностью (60–90% ee) в присутствии хирального бис(изоксазолинового) лиганда для субстратов, содержащих электронодефицитный алкен. Наилучшие выходы достигаются при синтезе исходных соединений *in situ* из соответствующих пропаргилсульфонамидов и аллилкарбонатов. Предполагаемый механизм реакции включает анти-ацетоксипалладирование тройной связи с последующим внедрением Pd(II) по двойной связи. Окисление Pd(II) до Pd(IV) способствует присоединению палладиевого комплекса к электронообогащенной двойной связи винилацетата.

Схема 25

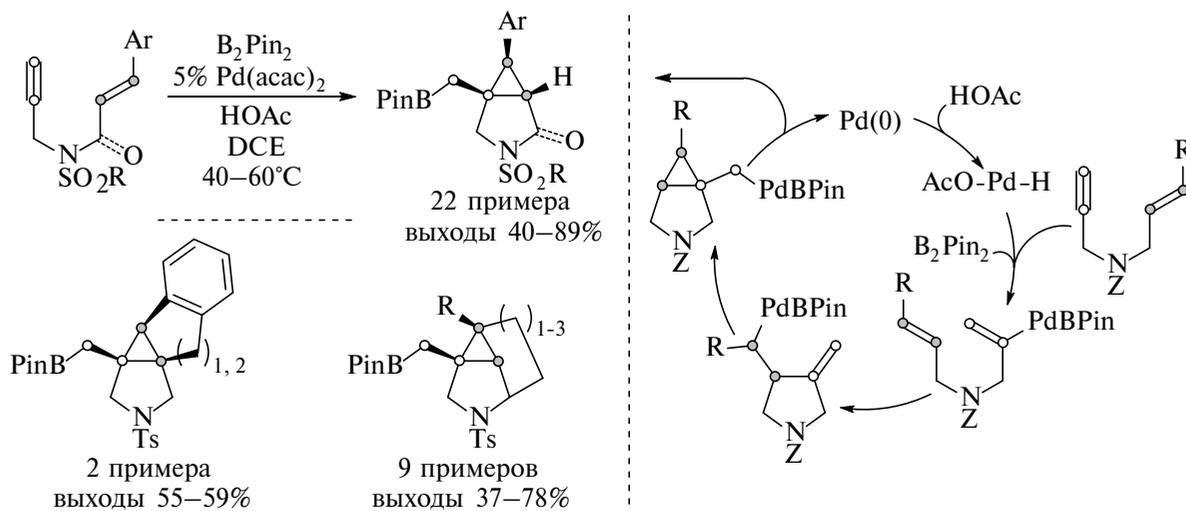
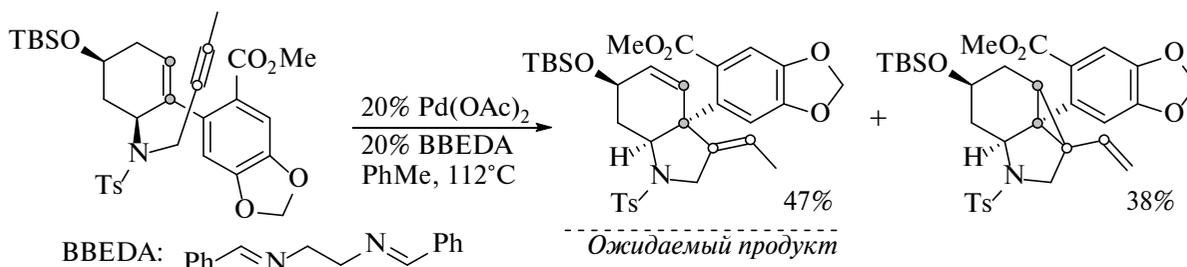


Схема 26



Процесс присоединения алленилпалладия к алкенам, приводящий к производным циклопропанов [58–60], удалось провести с высокой энантиоселективностью (обычно более 90% ee) и очень хорошими выходами при использовании лиганда (*S,S*)-Norphos (схема 28) [61]. Прекурсорами алленилпалладиевых интермедиатов в данном методе выступают ацетаты пропаргильных спиртов, как правило, третичных. В качестве перехватчика палладия для завершения каталитического цикла можно использовать как дифенилсилан (восстановительный вариант), так и различные терминальные алкины.

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ
И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ
ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

Реакция каталитического циклопропанирования алкенов, использующая в качестве предшественника металлокарбена диазосоединения и их стабильные синтетические эквиваленты, является одним из базовых методов создания трехчленного цикла. Вовлечение в реакцию переходных металлов позволяет не только перейти к более мягким условиям, но и добиться высокой стереоселективности с помощью хиральных лигандов.

Схема 27

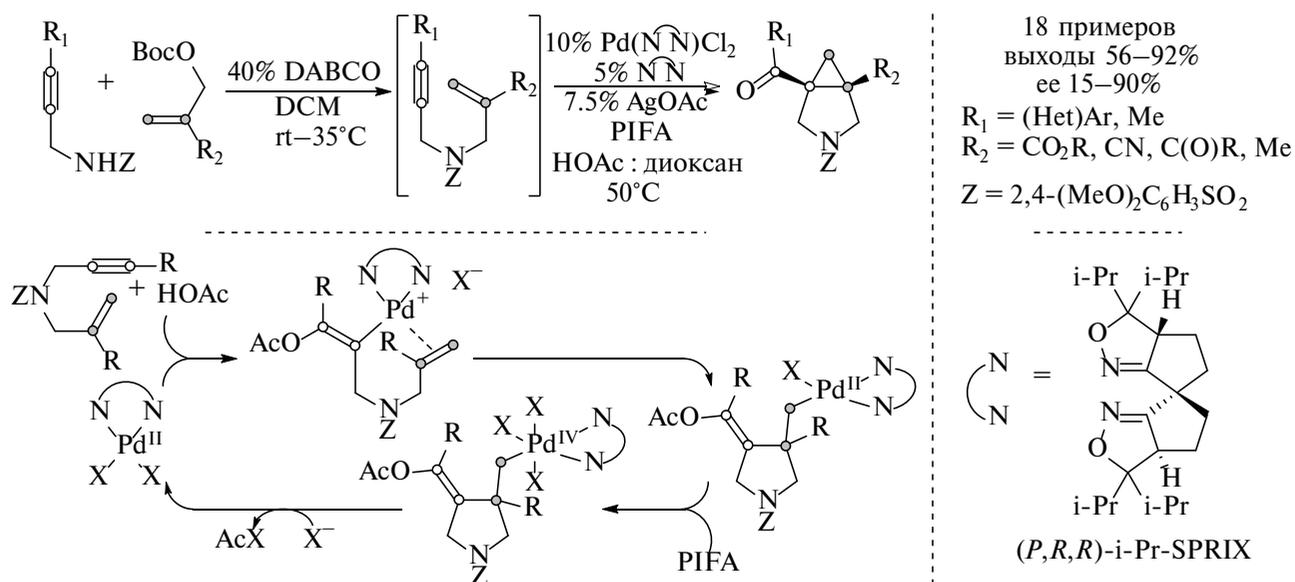
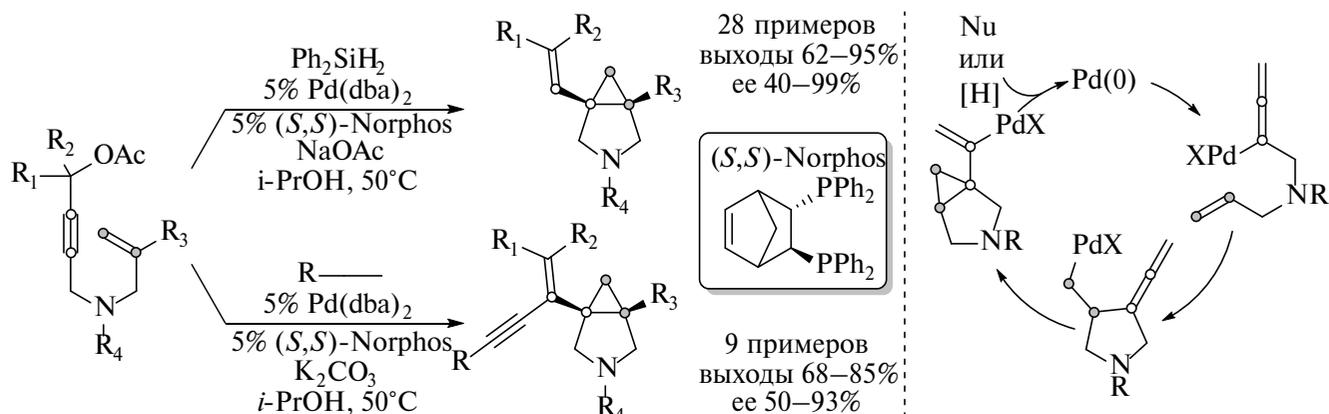


Схема 28



Классическим реагентом для создания циклопропанового фрагмента является диазометан. Несмотря на серьезные проблемы, связанные с его взрывоопасностью и токсичностью, в ряде случаев они компенсируются хорошей воспроизводимостью реакции и возможностью масштабирования. Так, приготовление борзамещенных циклопропанов на декаграммовые количества из диазометана в присутствии каталитических количеств $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [62] оказывается более удобным, чем двухстадийный подход на основе реакции Симмонса-Смита [63], дополнительно затрудненный сложной очисткой продукта от исходного соединения (схема 29А).

N-Тозилгидразоны являются легкодоступными реагентами, в основной среде легко превращающимися в диазосоединения. *One-pot* реакция палладий-катализируемого циклопропанирования малеимидов *N*-тозилгидразонами позволяет с высокими выходами и диастереоселективностью получать 6,6-дизамещенные 3-АБГ (схема 29В) [64]. Подход показал эффективность при масштабировании и был успешно применен для синтеза цен-

трального фрагмента антагониста μ -опиоидных рецепторов CP-866087.

В отличие от тозилгидразонов и диазоацетатов, с участием диазоамидов известно не так много примеров реакций циклопропанирования [65–69]. Внутримолекулярная реакция непредельных диазоамидов Вайнреба в условиях рутениевого катализа позволяет разработать подход к бициклическим производным, открытым для дальнейших модификаций (схема 30) [70]. Высокая энантиоселективность циклопропанирования достигается при помощи фенилоксазолинового лиганда, содержащего тетраалкиламмонийную группу [71]. Растворимость этого комплекса в воде открывает возможность проведения реакции асимметрического внутримолекулярного циклопропанирования в двухфазной системе вода- Et_2O . Простота выделения целевого продукта циклопропанирования из органической фазы позволяет повторно использовать катализатор до шести раз с минимальным снижением активности и стереоселективности [72].

Схема 29

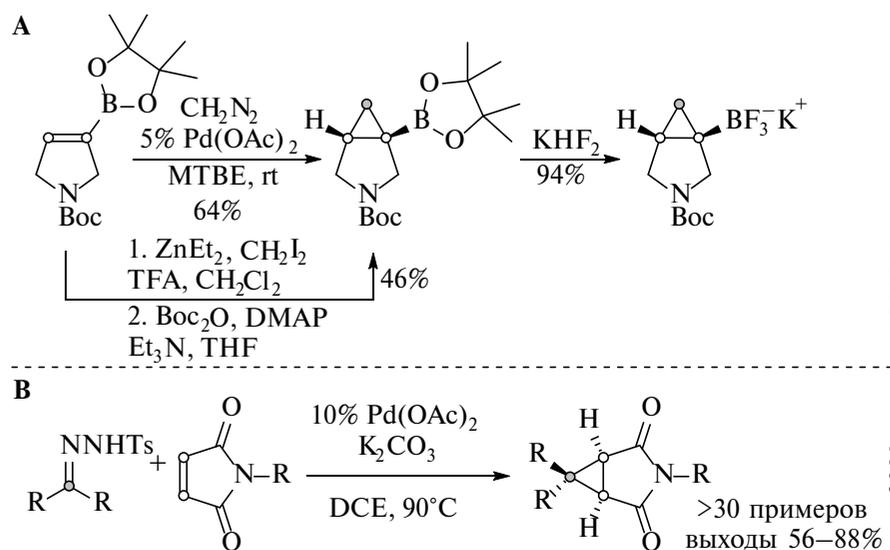
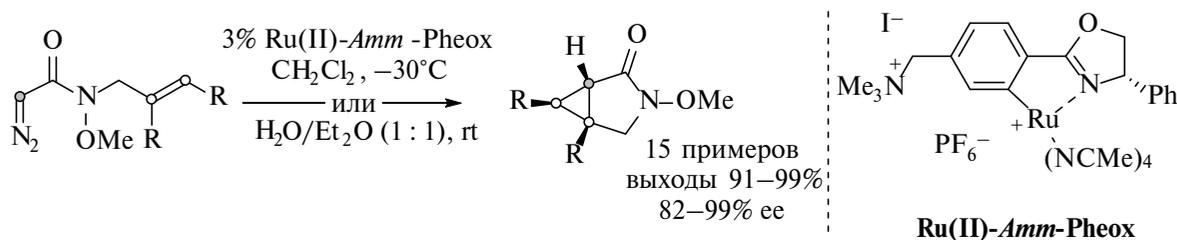


Схема 30



В последнее время большой интерес проявляется к биокатализаторам на основе синтетических миоглобинов и металлоферментов. В частности, данные катализаторы показали эффективность в реакциях межмолекулярного циклопропанирования [73–75]. Недавно была продемонстрирована возможность участия мутантных миоглобиновых карбентрансфераз в стереодивергентных циклизациях аллилдиазоуксусных эфиров, протекающих с высоким выходом и энантиоселективностью [76]. Аналогичная внутримолекулярная циклизация *N*-аллилдиазоацетамидов потребовала дополнительной оптимизации, поскольку как различные природные катализаторы (миоглобин и другие гемопротеины), так и мутантные миоглобины, показали низкую каталитическую активность и энантиоселективность (схема 31) [77]. В результате систематической модификации аминокислотных остатков полости гема был разработан новый мутантный миоглобин Mb-(F43Y, H64V, V68A, I107V), обеспечивающий высокие выходы и прекрасную энантиоселективность (до >99% ee) циклопропанирования при использовании суспензии клеток в мягких условиях. Различные третичные амиды успешно вступают в реакцию без значительного влияния на выходы и стереоселективность процесса. В реакцию с низким выходом, но высокой энантиоселективностью могут вступать и вторич-

ные амиды, которые часто являются проблематичными субстратами из-за отравления катализатора за счет прочной координации амида с металлом и конкуренции внедрения карбена по связи N–H.

Внутримолекулярная реакция Бюхнера может быть использована для асимметрического синтеза циклогептатриенов и их валентных таутомеров — норкарадиенов — в условиях родиевого катализа (схема 32) [78]. Объемные заместители в *meta*-положении, такие как сложноэфирная или фенильная группы, приводят к единственному норкарадиеновому региоизомеру с хорошим выходом и высокой энантиоселективностью. Продукт отвечает присоединению карбена с более замещенной стороны из двух доступных положений бензолного кольца.

Пример аналогичной внутримолекулярной дезароматизации показан на диазоацетамидном производном β-нафтола в условиях катализа комплексами родия (схема 33) [79]. В то время как родиевый и медный карбеноиды имеют преимущественно ковалентный характер и приводят в значительной степени к продуктам циклопропанирования, аналогичный комплекс с серебром более электрофильный и имеет повышенную тенденцию к *inco*-атаке ароматического кольца.

Схема 31

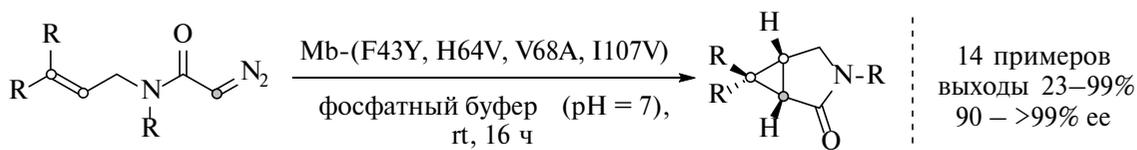
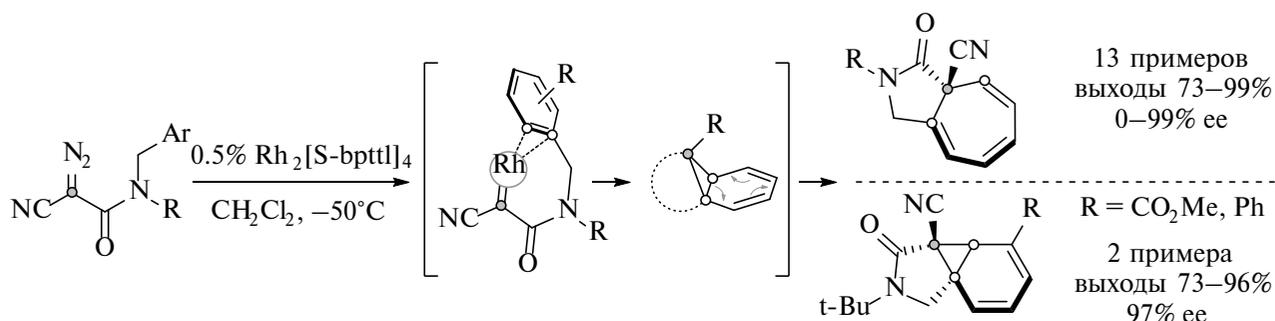


Схема 32



Процесс раскрытия 1-сульфонил-1,2,3-триазолов с выделением азота, катализируемый комплексами родия, в последние годы привлекает все больший интерес, поскольку является мощным инструментом в синтезе различных карбо- и гетероциклов. Отдельное внимание было уделено каскадным циклизациям, приводящим к замещенным индолам и бензофуранам. Циклогексадиенон-содержащие *N*-сульфонил-1,2,3-триазолы при взаимодействии с карбоксилатами Rh(II) образуют высокореакционноспособные α -иминокарбеноиды, претерпевающие внутримолекулярное циклопропанирование. Последующий гидролиз имина приводит к формил-замещенным каркасным системам на основе 3-АБГ [80, 81] (схема 34). Следует отметить, что соответствующие трициклические производные 3-оксабицикло[3.1.0]гексана в условиях реакции претерпевают фрагментацию, приводящую в конечном итоге к производным бензофурана.

Наряду с диазосоединениями и их предшественниками, в качестве циклопропанирующих агентов можно использовать *gem*-дигалогениды в присутствии цинка (реакция Симмонса–Смита). Однако эффективность этого процесса сильно падает для реакций диметилциклопропанирования, которые протекают быстро и с высокими выходами только с субстратами, содержащими направляющие группы [82, 83]. Кобальтовые катализаторы позволяют решить эту проблему. Так, реакция 2,2-дихлорпропана с защищенным пирролином (схема 35) в присутствии металлического цинка, ZnBr₂ и дииминного комплекса кобальта приводит к 3-АБГ с высоким выходом [84]. Метод применим и к другим циклическим и ациклическим алкенам, а также диенам, в случае которых селективно затрагивается лишь терминальная двойная связь.

Схема 33

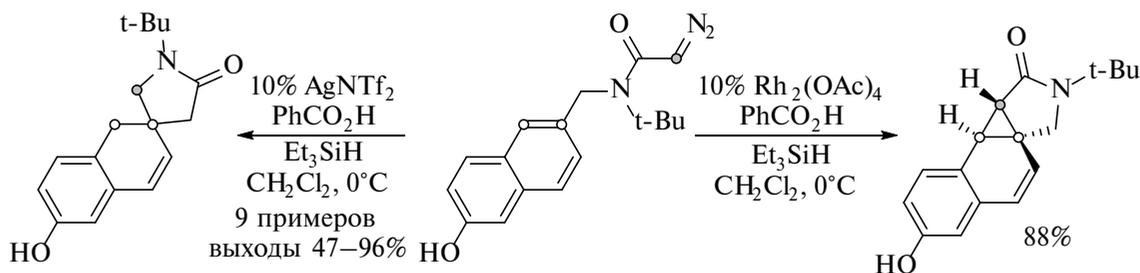


Схема 34

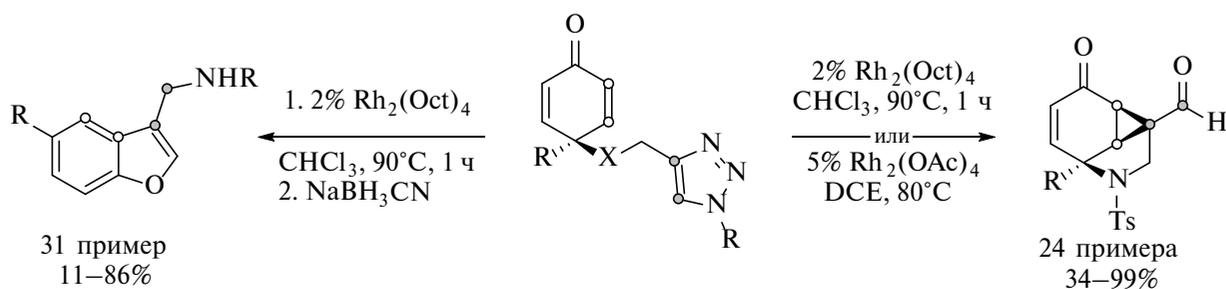
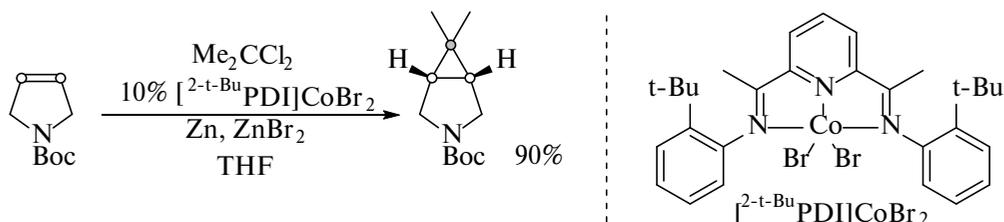


Схема 35



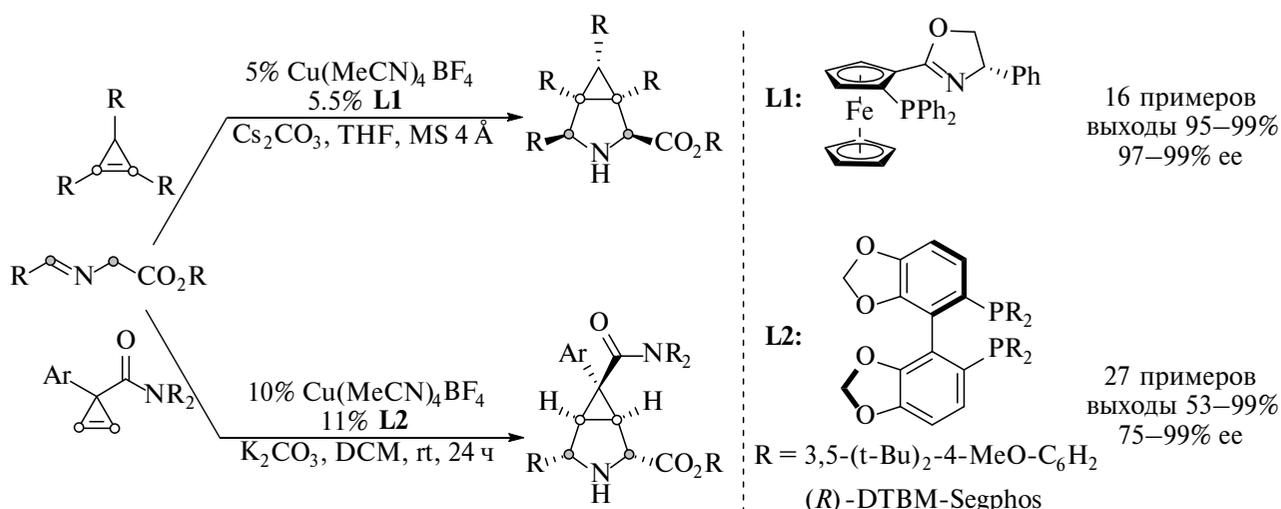
АННЕЛИРОВАНИЕ К ЦИКЛОПРОПЕНАМ

Циклопропены являются сильнонапряженными и, как следствие, очень активными соединениями, склонными к присоединению 1,3-диполей, электрофилов и нуклеофилов по двойной связи. В синтезе 3-АБГ широкое применение нашли реакции (3+2)-циклоприсоединения с азометинидами [85–89], которые протекают довольно легко. Существенной проблемой этого подхода является необходимость контроля над конфигурацией пяти образующихся стереоцентров. В то же время катализ этого процесса комплексами переходных металлов позволяет проводить их с большей диастереоселективностью, а также в асимметричном варианте. Так, медь-катализируемое (3+2)-циклоприсоединение замещенных циклопропенов с азометин-идами открывает подход к оптически активным производным 3-АБГ (схема 36). Было показано, что использование хиральных лигандов фосфинооксазолинового [90] или дифосфинового [91] типа позволяет контролировать стереоселективность процесса. Реакция циклоприсоединения оказывается совместима практически со всеми функциональными группами. Хорошие выходы и энантиоселективность достигаются даже для стерически затрудненного трифенилциклопропена.

Близость свойств тройной связи и крайне напряженной двойной связи в циклопропене позволяют использовать его как источник металло-

карбенов при реакции с комплексами переходных металлов. Наличие в молекуле субстрата двойной связи в подходящем положении позволяет использовать такие соединения для синтеза 3-АБГ. Раскрытие трехчленного цикла может происходить с различной региоселективностью в зависимости от природы переходного металла. Так, комплексы золота атакуют 1-замещенные циклопропены с образованием терминального металлокарбена, что формально можно объяснить большей стабильностью третичного карбокатиона (схема 37) [92]. В случае же комплексов рутения дополнительная координация двойной связи в аддукте катализатора с циклопропеном приводит к региоселективному внедрению рутения по ближней более замещенной связи. Последующее раскрытие металлациклобутена приводит к более замещенному металлокарбену. На основе этих региодивергентных процессов был разработан подход к синтезу как производных метиленбицикло[4.1.0]гептанов (катализ AuCl), так и 3-АБГ (катализ $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$). В зависимости от длины линкера рутениевый катализ также позволяет получать конденсированные с циклопропаном пяти-, шести- и семичленные бициклические производные с выходами от умеренных до высоких. Ограничением реакции является наличие двух заместителей у дистального положения двойной связи, приводящее исключительно к продуктам димеризации металлокарбена, а также введение двух групп в положение 3 циклопропенового кольца.

Схема 36



СН-АКТИВАЦИЯ

Функционализация неактивированных связей C(sp³)-H и C(sp²)-H является довольно сложной, но успешно решаемой в настоящее время задачей [93–95]. Наиболее часто для этого применяются палладиевые катализаторы, способные проводить такие превращения за счет внутримолекулярного циклометаллирования. Большинство подобных реакций внедрения основаны на использовании Pd(0) и электрофильных агентов, в качестве которых выступают арилгалогениды и арилтрифлаты [96, 97], более редко встречаются примеры использования винилгалогенидов, винилтрифлатов, хлорацетамидов и карбоамилхлоридов [98, 99]. Окислительное присоединение Pd(0) к (псевдо)галогениду генерирует активный комплекс Pd(II), выступающий металлирующим агентом. При этом

в роли «встроенного» основания, удаляющего реагирующий протон, как правило, выступает карбоксилатный лиганд на Pd(II) (схема 38).

Внутримолекулярная СН-активация циклопропанового фрагмента с участием имидоилхлорида в присутствии комплекса Pd с хиральным диамидофосфитом открывает доступ к бициклическим кетиминам с высокой хемо- и энантиоселективностью. Получаемые соединения легко реагируют с широким спектром нуклеофилов, обеспечивая подход к важным строительным блокам, содержащим фторированные радикалы (схема 39) [100]. Интересно отметить, что хемоселективностью СН-активации для арилзамещенных субстратов можно управлять, выбирая подходящий лиганд.

Межмолекулярная СН-активация требует наличия в субстрате направляющих групп, способ-

Схема 37

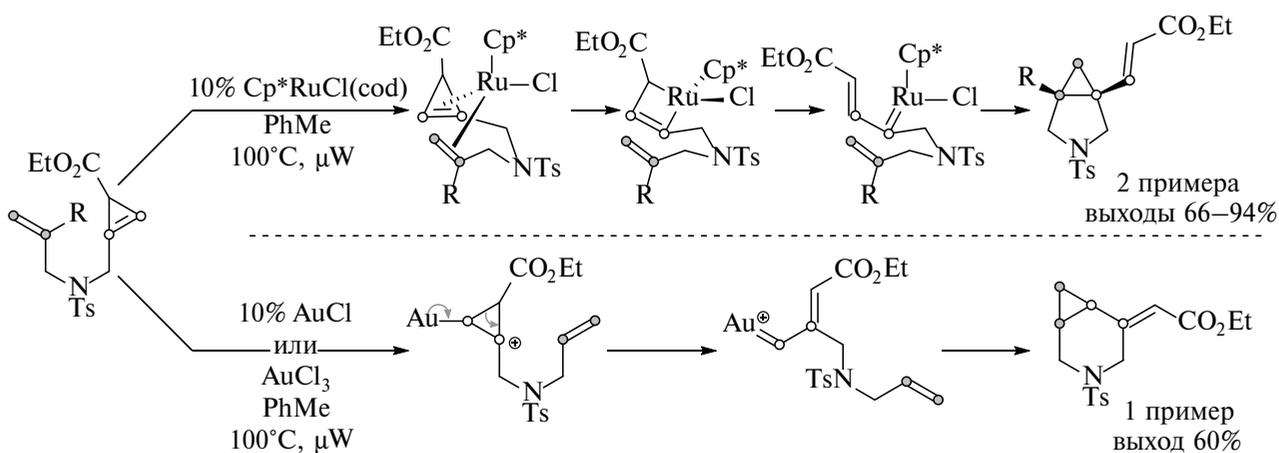
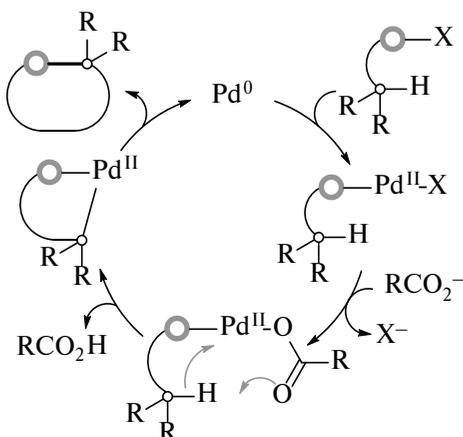


Схема 38



ных координироваться с переходным металлом. Как правило, в их число входят различные азотсодержащие гетероциклы, содержащие донорный атом азота (хинолины, пиридины, 1,2,3-триазолы и т.д.), имины, оксимы и амиды. Так, в присутствии $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ и хирального амидно-сульфоксидного лиганда можно энантиоселективно арилировать *N*-пентафторфениламид циклопропанкарбоновой кислоты (схема 40) [101]. Также впервые была показана возможность прямого алкинилирования циклопропанов при использовании в качестве электрофилов 1-алкинилиодидов. При этом реакция с 1-алкинилбромидом неожиданно приводит продукту присоединения амида к тройной связи алкинилциклопропана с образованием 3-АБГ.

Использование незащищенной алифатической аминогруппы субстрата в качестве направляющей группы в Pd-катализируемом внедрении по связи C–N является проблематичным. Это обусловлено легким образованием малореакционноспособных и прочных бис(аминных) комплексов Pd(II), а так-

же склонностью аминов к окислительной деструкции (с превращением в имины за счет β -гидридного элиминирования) в условиях реакции. Тем не менее в некоторых случаях реакцию удастся провести, например, для замещенных морфолинонов [102] (схема 41). Однако при использовании циклопропильной группы вместо этильной выход 3-АБГ оказывается низким.

Несмотря на вышесказанное, C–H активация в циклопропане, содержащем первичную аминогруппу, успешно реализована при использовании бидентатного амидно-тиоэфирного лиганда, способствующего формированию активных комплексов типа амин-Pd(L[^]L)OCO₂R, причем в асимметрическом варианте (схема 42) [103]. Энантиоселективная активация циклопропановых связей C–H возможна как в реакции с арилоидидами, предположительно протекающей через каталитический цикл Pd(II)-Pd(IV), так и в идущем через цикл Pd(II)-Pd(0) окислительном циклокарбонилировании, приводящем к 3-АБГ.

Схема 39

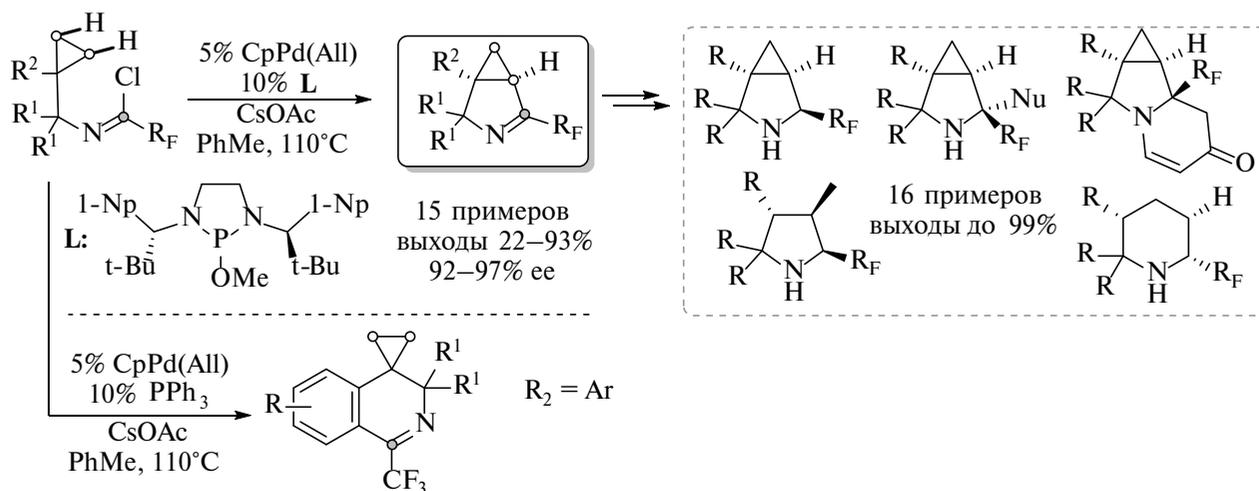
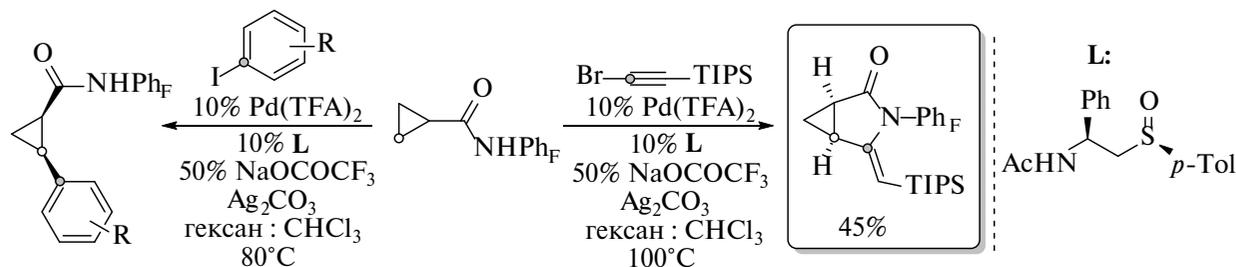


Схема 40



Возможность внутримолекулярного аминкарбонилирования была также показана на амидах циклопропанкарбоновых кислот, содержащих направляющую 8-аминоинолиновую группу, при катализе соединениями кобальта (схема 43) [104–106]. Реакция проходит в довольно жестких условиях в присутствии бензоата натрия и карбоната серебра.

Несмотря на большое разнообразие известных подходов к СН-активации, внутримолекулярное сочетание двух С–Н в *гем*-диалкильных группах долгое время не было реализовано. Недавно этот вариант был впервые использован для синтеза циклопропанов. Реакция основана на склонности соединений *орто*-этилзамещенных производных арилпалладия подвергаться 1,4-миграции [107] с образованием σ -алкилпалладиевого комплекса

(схема 44). Последующая повторная СН-активация и восстановительное элиминирование приводят к производным циклопропана [108]. Использование в качестве основания пивалата является ключевым фактором, способствующим созданию циклопропанового кольца; альтернативные основания приводят к подавлению 1,4-миграции и образованию бензоциклобутенов. Было показано, что этот подход может быть применен и для синтеза 3-АБГ при использовании в качестве исходных соединений 3- и 2-(*o*-бромфенил)пирролидонов.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

Формальное двухэлектронное окисление карбанионов в присутствии алкенов является

Схема 41

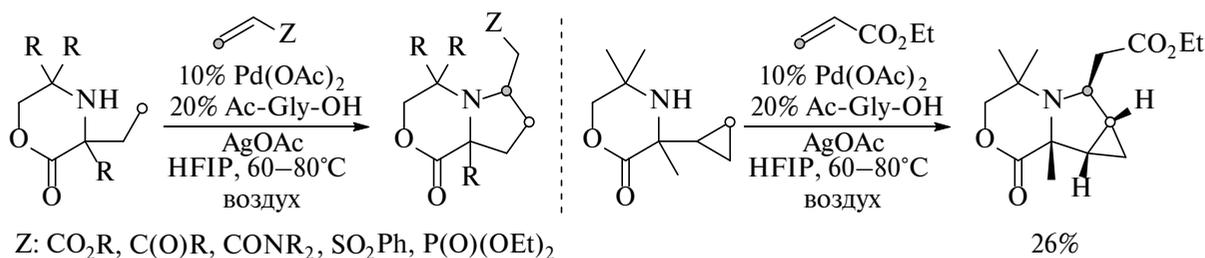


Схема 42

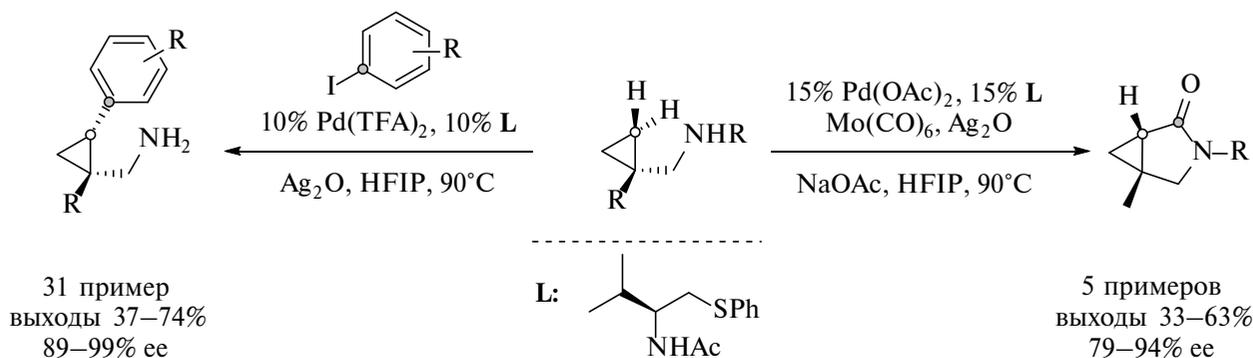
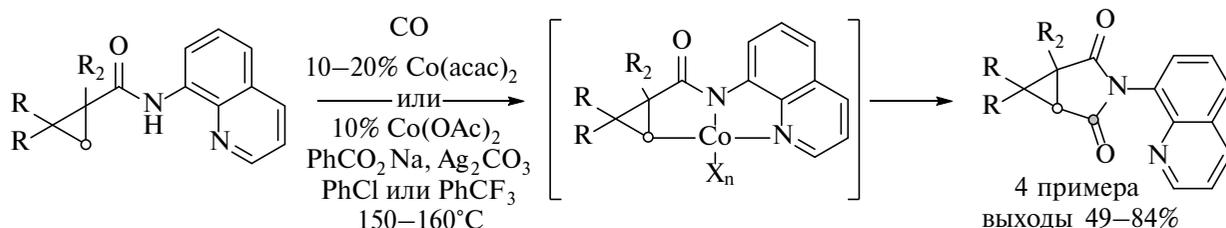


Схема 43



довольно распространенным подходом к синтезу циклопропанов. Для получения циклопропан-конденсированных бициклических амидинов был предложен подход, сочетающий каталитическое окислительное циклопропанирование и медь-катализируемое диполярное циклоприсоединение [109] (схема 45). Реакция электроноакцепторных азидов и алкинов в присутствии каталитических количеств CuCN генерирует кетенимин, присоединяющий аллиламины с образованием амидинов, содержащих алкеновый и CN -кислотный фрагменты. Окисление карбаниона при действии CuBr_2 инициирует радикальную циклизацию, приводящую после депротонирования, повторного окисления промежуточного купрата и восстановительного элиминирования ($\text{Cu(III)} \rightarrow \text{Cu(I)}$), к биологически активным и фармацевтически важным каркасам 3-азабицикло[n.1.0]алканов в мягких условиях.

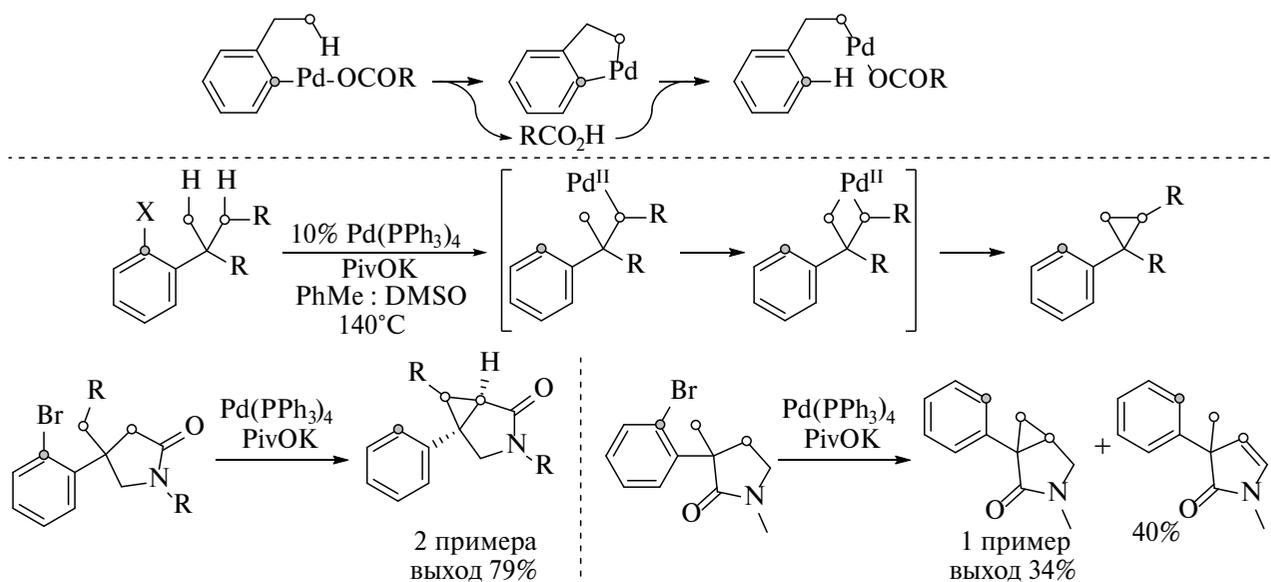
Аналогичный каскад превращений был продемонстрирован при введении в реакцию вместо кетениминов электроноакцепторных алленов [110] в присутствии избытка Cu(I) и кислорода воздуха. В результате образуются 3-АБГ, содержащие енаминовый фрагмент с экзо-циклической двойной связью.

Стехиометрическое количество переходного металла в данных процессах можно уменьшить

до каталитического при использовании в качестве окислителя персульфата калия (схема 46). Эффективность метода может быть дополнительно улучшена за счет добавления иода в качестве активатора. Реакцию можно осуществлять при катализе CuBr_2 [111], а также Ag_2O [112]. Метод также позволяет получать трициклические производные, содержащие скелет 3-АБГ с хорошими выходами.

Круг субстратов реакции окислительного циклопропанирования может быть расширен и на другие CN -кислотные соединения. Так, N,O -, N,S - и N,N -ацетали кетенов вступают в циклизацию при комнатной температуре при действии избытка CuBr_2 в DMF (схема 47) [113]. К сожалению, эту реакцию не удается сделать каталитической при использовании в качестве соокислителя PhIO_2 [114]. В то же время циклизацию сульфонов, содержащих сложноэфирные и амидные функции, удается провести в каталитическом варианте в системе CuBr_2 /ди-*трет*-бутилпероксид без добавления основания [115]. По мнению авторов, подтвержденному расчетами методом функционала плотности, медный катализатор не принимает участия в радикальной 5-экзо-триг циклизации, а способствует лишь замыканию циклопропана за счет восстановительного элиминирования из интермедиата Cu(III) .

Схема 44



ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИЗ

Катализируемые видимым светом процессы в последнее время привлекают пристальное внимание исследователей. Поглощение света фотокатализатором вызывает его возбуждение с последующим одноэлектронным окислением/восстановлением (ET) субстрата или переносом

на него энергии (eT) [116, 117]. Несмотря на прогресс в создании и применении органических фотокатализаторов [118], в том числе для синтеза 3-АБГ [119], комплексы иридия и рутения являются одними из самых популярных и универсальных фотокатализаторов.

Схема 45

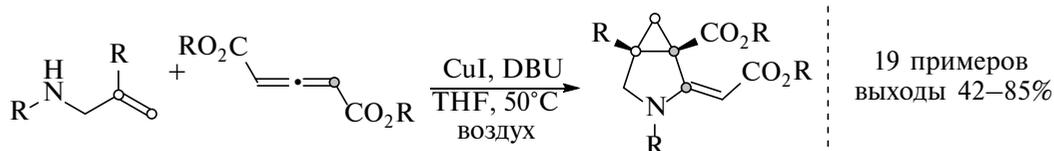
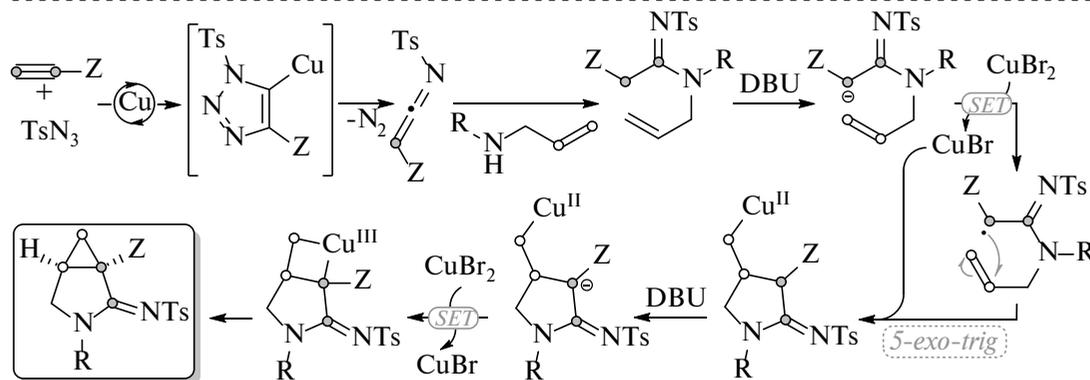
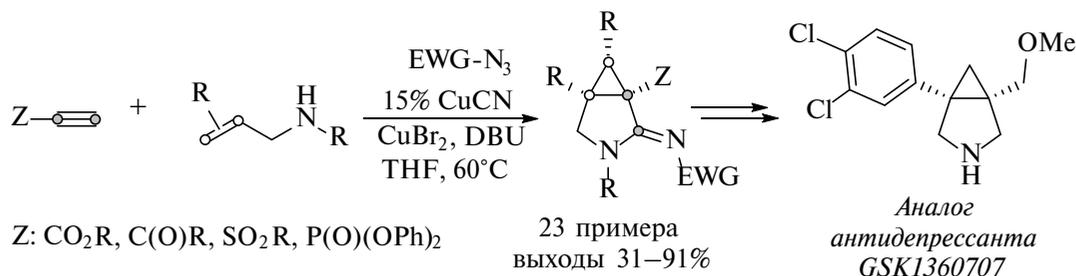
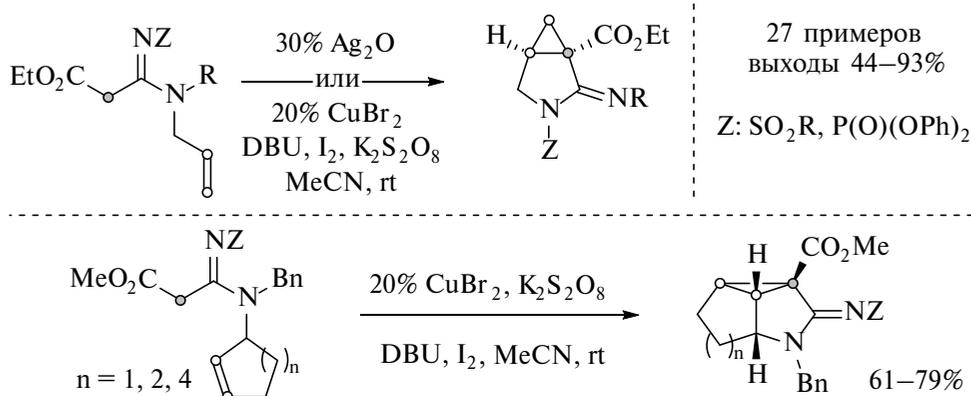


Схема 46



Облучение диенинов белым светом в присутствии комплекса иридия $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{Bubpy})]\text{PF}_6$ инициирует каскад циклизаций, приводящих к производным 3-АБГ в виде смеси 2 диастереомеров (схема 48) [120]. Предполагаемый механизм, подтвержденный расчетами методом функционала плотности, включает необычную двойную активацию субстрата катализатором, сначала за счет переноса энергии, а затем одноэлектронное окисление. После каскада радикальных циклизаций, скорее всего, происходит перенос цепи за счет одноэлектронного окисления субстрата образующимся катион-радикалом.

2-Бромзамещенные β -кетоамиды и кетоэфиры, содержащие двойную связь, под действием фотокатализатора $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ превращаются в бициклические циклопропаны (схема 49) [121]. Реакция протекает в присутствии слабого основания 2,6-лутидина и бромид лития в мягких условиях.

Предполагаемый авторами механизм превращения включает одноэлектронное восстановление субстрата, радикальную циклизацию и последующую атаку катиона, образующегося при окислении радикала комплексом $\text{Ru}(\text{III})$, на двойную связь енольной формы β -кетоамида(эфира).

ДРУГИЕ ПОДХОДЫ

Интересный пример циклопропанирования наблюдался при нагревании диоида, полученного радикальной циклизацией енина, в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и основания. Несмотря на то, что реакции Сузуки и Соногаширы проходят гладко и не затрагивают алкилиодид, в данном случае образуется циклопропан с умеренным выходом (схема 50) [122]. Механизм данного превращения на данный момент не ясен.

Диастерео- и энантиоселективный подход к 3-АБГ был предложен на основе последова-

Схема 47

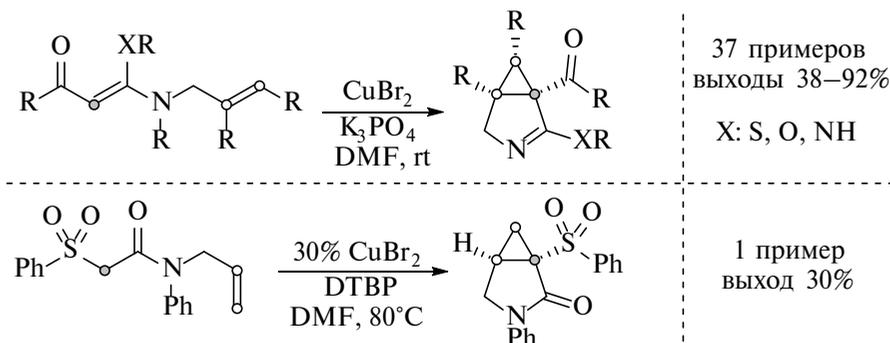
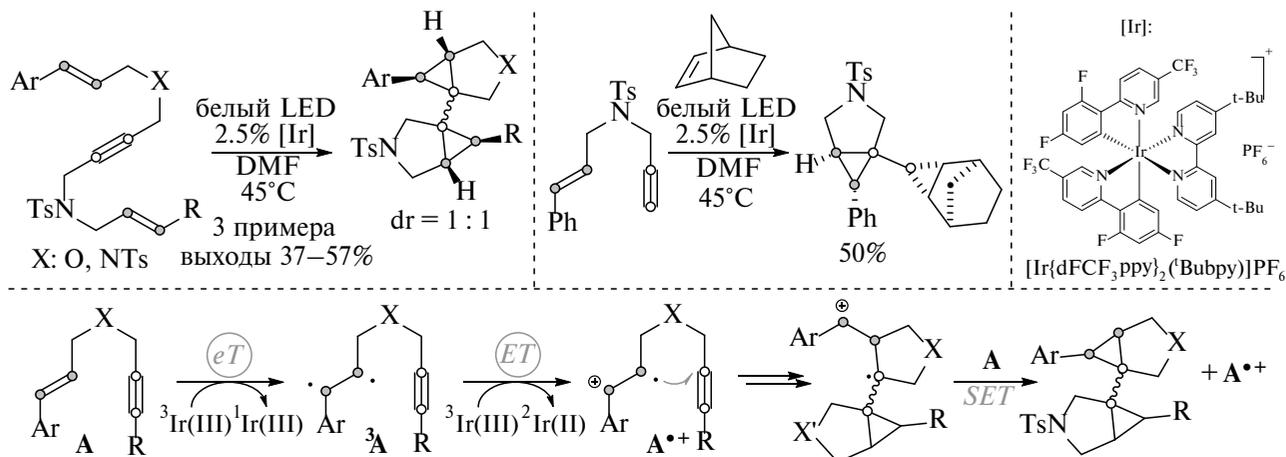


Схема 48



тельных реакций родий-катализируемого циклопропанирования акролеина [123] и иридий-катализируемого восстановительного аминирования (схема 51) [124]. Обе реакции совместимы с широким кругом субстратов, содержащих двойные связи, бензильные, (гетеро)арильные и циклопропильные группы, а также ароматические и алифатические атомы хлора, свободные амины и карбоновые кислоты. Относительная ориентация заместителя в циклопентановом кольце и циклопропанового фрагмента объясняется переносом гидрогена с катализатора на стерически более доступную сторону субстрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные синтетические подходы, основанные на достижениях в области металлокомплексного катализа, предоставляют уникальные

возможности для эффективного конструирования бицикло[3.1.0]гексанов, а также их 3-аза-аналогов, весьма востребованных в медицинской химии. Данные методы активно развиваются в последние годы с привлечением все более широкого круга катализаторов, среди которых соединения Pd, Cu, Ag, Au, Ru, Rh, Co, Ir. Помимо классических реакций циклопропанирования и 1,3-диполярного циклоприсоединения, одними из наиболее интенсивно изучаемых являются тандемные циклизации, позволяющие создать целевой бициклический каркас в одну стадию из ациклического прекурсора. Большинство предложенных методов характеризуются высокой хемо-, регио- и стереоселективностью, при этом использование хиральных катализаторов позволяет достичь, как правило, хорошего, а в ряде случаев превосходного уровня энантиоконтроля. Дальнейшее развитие данной

Схема 49

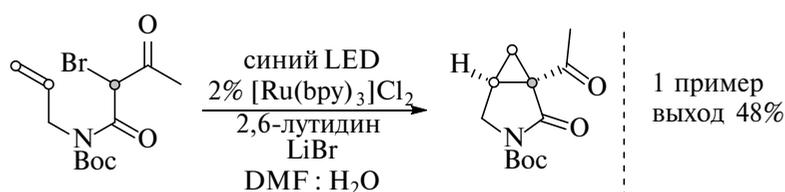


Схема 50

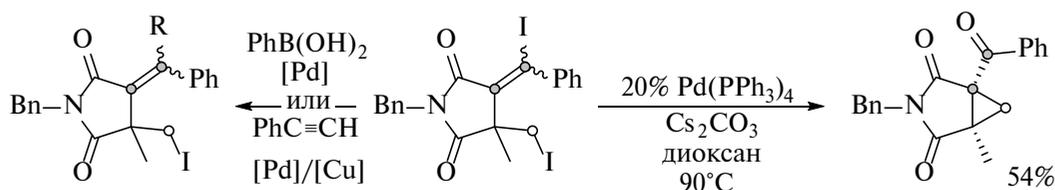
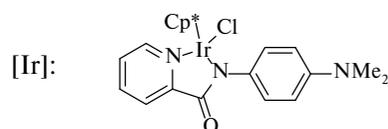
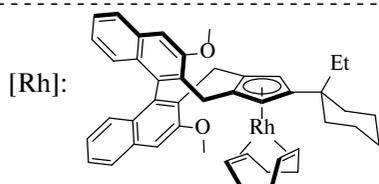
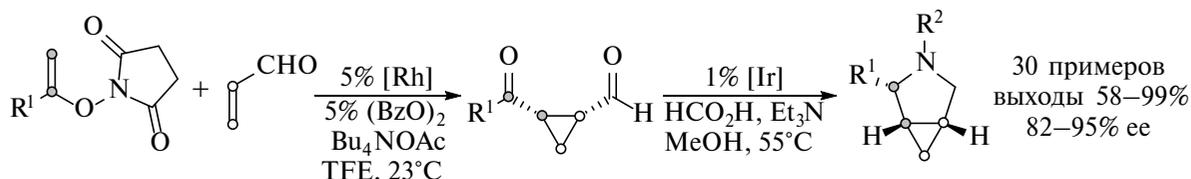


Схема 51



области вполне вероятно будет связано с поиском более дешёвых катализаторов, а также изучением возможности их повторного использования. Другим перспективным направлением, несомненно, выступает фотокатализ, применение которого для синтеза 3-АБГ пока пребывает лишь на начальной стадии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00161).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовщиков Юрий Николаевич, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0003-2103-5985>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stauffacher D., Niklaus P., Tschertter H., Weber H.P., Hofmann A. *Tetrahedron*. **1969**, 25, 5879–5887. doi 10.1016/S0040-4020(01)83095-7
2. Gomi S., Ikeda D., Nakamura H., Naganawa H., Yamashita F., Hotta K., Kondo S., Okami Y., Umezawa H., Iitaka Y. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1491–1494. doi 10.7164/antibiotics.37.1491
3. Takahashi I., Takahashi K.-I., Ichimura M., Morimoto M., Asano K., Kawamoto I., Tomita F., Nakano H. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1915–1917. doi 10.7164/antibiotics.41.1915
4. Li L.H., Kelly R.C., Warpehoski M.A., McGovren J.P., Gebhard I., DeKoning T.F. *Invest. New Drugs*. **1991**, 9, 137–148. doi 10.1007/BF00175081
5. Gootz T.D., Zaniewski R., Haskell S., Schmieder B., Tankovic J., Girard D., Courvalin P., Polzer R.J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 2691–2697. doi 10.1128/AAC.40.12.2691
6. Epstein J.W., Brabander H.J., Fanshawe W.J., Hofmann C.M., McKenzie T.C., Safir S.R., Osterberg A.C., Cosulich D.B., Lovell F.M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481–490. doi 10.1021/jm00137a002
7. Bymaster F.P., Golembiowska K., Kowalska M., Choi Y.K., Tarazi F.I. *Synapse*. **2012**, 66, 522–532. doi 10.1002/syn.21538
8. Skolnick P., Popik P., Janowsky A., Beer B., Lipka A.S. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 99–104. doi 10.1016/S0014-2999(03)01310-4
9. Venkatraman S., Bogen S.L., Arasappan A., Bennett F., Chen K., Jao E., Liu Y.-T., Lovey R., Hendrata S., Huang Y., Pan W., Parekh T., Pinto P., Popov V., Pike R., Ruan S., Santhanam B., Vibulbhan B., Wu W., Yang W., Kong J., Liang X., Wong J., Liu R., Butkiewicz N., Chase R., Hart A., Agrawal S., Ingravallo P., Pichardo J., Kong R., Baroudy B., Malcolm B., Guo Z., Prongay A., Madison V., Broske L., Cui X., Cheng K.-C., Hsieh Y., Brisson J.-M., Prelusky D., Korfmacher W., White R., Bogdanowich-Knipp S., Pavlovsky A., Bradley P., Sak-sena A.K., Ganguly A., Piwinski J., Girijavallabhan V., Njoroge F.G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6074–6086. doi 10.1021/jm060325b
10. Reesink H., Bergmann J., De Bruijne J., Weegink C., Van Lier J., Van Vliet A., Keung A., Li J., O'Mara E., Treitel M., Hughes E., Janssen H., De Knecht R. *J. Hepatol.* **2009**, 50, S35–S36. doi 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
11. Hashemian S.M.R., Sheida A., Taghizadieh M., Memar M.Y., Hamblin M.R., Bannazadeh Baghi H., Sadri Nahand J., Asemi Z., Mirzaei H. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, 162, 114367. doi 10.1016/j.biopha.2023.114367
12. Fensome A., Ambler C.M., Arnold E., Banker M.E., Clark J.D., Dowty M.E., Efremov I.V., Flick A., Gerstenberger B.S., Gifford R.S., Gopalsamy A., Hegen M., Jus-sif J., Limburg D.C., Lin T.H., Pierce B.S., Sharma R., Trujillo J.I., Vajdos F.F., Vincent F., Wan Z.-K., Xing L., Yang X., Yang X. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115481. doi 10.1016/j.bmc.2020.115481
13. Zhang L., Butler C.R., Maresca K.P., Takano A., Nag S., Jia Z., Arakawa R., Piro J.R., Samad T., Smith D.L., Nason D.M., O'Neil S., McAllister L., Schildknecht K., Trapa P., McCarthy T.J., Villalobos A., Halldin C. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8532–8543. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00847
14. Patel S., Meilandt W.J., Erickson R.I., Chen J., Deshmukh G., Estrada A.A., Fuji R.N., Gibbons P., Gustafson A., Harris S.F., Imperio J., Liu W., Liu X., Liu Y., Lyssikatos J.P., Ma C., Yin J., Lewcock J.W., Siu M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 8083–8102. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00843
15. Micheli F., Arista L., Bonanomi G., Blaney F.E., Braggio S., Capelli A.M., Checchia A., Damiani F., Di-Fabio R., Fontana S., Gentile G., Griffante C., Hamprecht D., Marchioro C., Mugnaini M., Piner J., Ratti E., Tedesco G., Tarsi L., Terreni S., Worby A., Ashby C.R., Heidbreder C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 374–391. doi 10.1021/jm901319p
16. Kuttruff C.A., Ferrara M., Bretschneider T., Hoerer S., Handschuh S., Nosse B., Romig H., Nicklin P.,

- Roth G.J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1252–1257. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00312
17. Zhang S., Li L., Meng G., Zhang X., Hou L., Hua X., Wang M. *Sustainability.* **2021**, *13*, 6712. doi 10.3390/su13126712
18. Krow G.R., Cannon K.C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 103–122. doi 10.1080/00304940009356278
19. Ershov O.V., Bardasov I.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 447–449. doi 10.1007/s10593-016-1910-y
20. Allouche E.M.D., Charette A.B. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3947–3963. doi 10.1055/s-0037-1611915
21. Dorel R., Echavarren A.M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7321–7332. doi 10.1021/acs.joc.5b01106
22. Giovanardi G., Balestri D., Secchi A., Cera G. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6464–6472. doi 10.1039/D2OB01074G
23. Kale B.S., Lee H., Liu R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 402–409. doi 10.1002/adsc.201600980
24. Wang Y.-J., Li X.-X., Chen Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7694–7703. doi 10.1021/acs.joc.0c00146
25. Yang J.-M., Zhao Y.-T., Li Z.-Q., Gu X.-S., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7351–7355. doi 10.1021/acscatal.8b02052
26. Yang J.-M., Li Z.-Q., Li M.-L., He Q., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3784–3789. doi 10.1021/jacs.6b13168
27. Zeineddine A., Rekhroukh F., Sosa Carrizo E.D., Mallet-Ladeira S., Miqueu K., Amgoune A., Bourissou D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1306–1310. doi 10.1002/anie.201711647
28. Wang G., Wang Y., Li Z., Li H., Yu M., Pang M., Zhao X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9425–9430. doi 10.1021/acs.orglett.2c03812
29. Sánchez-Cantalejo F., Priest J.D., Davies P.W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17215–17219. doi 10.1002/chem.201804378
30. Liu J., Zhu L., Wan W., Huang X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3279–3285. doi 10.1021/acs.orglett.0c01086
31. Xia J., Liu J., Yu Y., Zhang J., Huang X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4298–4303. doi 10.1021/acs.orglett.2c01807
32. Song L., Tian X., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9007–9010. doi 10.1039/C9CC04027G
33. Shcherbakov N.V., Dar'in D.V., Kukushkin V.Yu., Dubovtsev A.Yu. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12964–12972. doi 10.1021/acs.joc.1c01654
34. Tian X., Song L., Rudolph M., Rominger F., Oeser T., Hashmi A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3589–3593. doi 10.1002/anie.201812002
35. Munakala A., Gollapelli K.K., Nanubolu J.B., Chegondi R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7019–7024. doi 10.1021/acs.orglett.0c02555
36. Chen X., Luo Z., Chen Y., Zhang Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9200–9204. doi 10.1021/acs.orglett.2c03619
37. Shen W.-B., Tang X.-T., Zhang T.-T., Lv D.-C., Zhao D., Su T.-F., Meng L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1285–1290. doi 10.1021/acs.orglett.0c04268
38. Monnier F., Castillo D., Dérien S., Toupet L., Dixneuf P.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5474–5477. doi 10.1002/anie.200352477
39. Monnier F., Vovard-Le Bray C., Castillo D., Aubert V., Dérien S., Dixneuf P.H., Toupet L., Ienco A., Mealli C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037–6049. doi 10.1021/ja0700146
40. Gao M., Gao Q., Hao X., Wu Y., Zhang Q., Liu G., Liu R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1139–1143. doi 10.1021/acs.orglett.9b04662
41. Guthertz A., Leutzsch M., Wolf L.M., Gupta P., Rummelt S.M., Goddard R., Farès C., Thiel W., Fürstner A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156–3169. doi 10.1021/jacs.8b00665
42. Peil S., Bistoni G., Goddard R., Fürstner A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18541–18553. doi 10.1021/jacs.0c07808
43. Peil S., Guthertz A., Biberger T., Fürstner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8851–8856. doi 10.1002/anie.201904256
44. Tan Y., Li S., Song L., Zhang X., Wu Y., Sun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204319. doi 10.1002/anie.202204319
45. Feng J.-J., Zhang J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1533–1542. doi 10.1021/acscatal.6b03399
46. Huang J., Hu X., Chen F., Gui J., Zeng W. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7042–7054. doi 10.1039/C9OB01028A
47. Hou S.-H., Yu X., Zhang R., Wagner C., Dong G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 22159–22169. doi 10.1021/jacs.2c09814
48. Suleymanov A.A., Vasilyev D.V., Novikov V.V., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 639–643. doi 10.3762/bjoc.13.62

49. Herbort J.H., Lalisce R.F., Hadad C.M., Rajan Babu T.V. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9605–9617. doi 10.1021/acscatal.1c02530
50. Liu W., Tong X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9396–9400. doi 10.1021/acs.orglett.9b03621
51. Ghosh N., Maieranu C., Suffert J., Blond G. *Synlett* **2017**, *28*, 451–455. doi 10.1055/s-0036-1588658
52. Sun D., Zhou B., Liu L., Chen X., Hou H., Han Y., Yan C., Shi Y., Zhu S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4677–4681. doi 10.1021/acs.orglett.3c01551
53. Marco-Martínez J., López-Carrillo V., Buñuel E., Simancas R., Cárdenas D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874–1875. doi 10.1021/ja0685598
54. Mekareeya A., Walker P.R., Couce-Rios A., Campbell C.D., Steven A., Paton R.S., Anderson E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10104–10114. doi 10.1021/jacs.7b05436
55. Gao N., Banwell M.G., Willis A.C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 162–165. doi 10.1021/acs.orglett.6b03465
56. Trost B.M., Lautens M., Chan C., Jebaratnam D.J., Mueller T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636–644. doi 10.1021/ja00002a036
57. Chaki B.M., Takenaka K., Zhu L., Tsujihara T., Takizawa S., Sasai H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1537–1547. doi 10.1002/adsc.202000044
58. Grigg R., Rasul R., Redpath J., Wilson D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4609–4612. doi 10.1016/0040-4039(96)00889-1
59. Oppolzer W., Pimm A., Stammen B., Hume W.E. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, *80*, 623–639. doi 10.1002/hlca.19970800302
60. Böhmer J., Grigg R., Marchbank J.D. *Chem. Commun.* **2002**, 768–769. doi 10.1039/b110890e
61. Huang X., Nguyen M.H., Pu M., Zhang L., Chi Y.R., Wu Y.-D., Zhou J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10814–10818. doi 10.1002/anie.202000859
62. Kleban I., Krokhmaliuk Y., Reut S., Shuvakin S., Pendyukh V.V., Khyzhan O.I., Yarmoliuk D.S., Tymtsunik A.V., Rassukana Y.V., Grygorenko O.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6551–6560. doi 10.1002/ejoc.202000977
63. Harris M.R., Li Q., Lian Y., Xiao J., Londregan A.T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2450–2453. doi 10.1021/acs.orglett.7b01097
64. Chen P., Zhu C., Zhu R., Lin Z., Wu W., Jiang H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1228–1235. doi 10.1039/C6OB02137A
65. Doyle M.P., Loh K.-L., DeVries K.M., Chinn M.S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 833–836. doi 10.1016/S0040-4039(01)81001-7
66. Haddad N., Galili N. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, *8*, 3367–3370. doi 10.1016/S0957-4166(97)00463-1
67. Gross Z., Galili N., Simkhovich L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1571–1574. doi 10.1016/S0040-4039(98)02647-1
68. Muthusamy S., Gunanathan C. *Synlett.* **2003**, 1599–1602. doi 10.1055/s-2003-40996
69. Ueda J., Harada S., Kanda A., Nakayama H., Nemoto T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10934–10950. doi 10.1021/acs.joc.0c01580
70. Mandour H.S.A., Chanthamath S., Shibatomi K., Iwasa S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1742–1746. doi 10.1002/adsc.201601345
71. Chanthamath S., Mandour H.S.A., Tong T.M.T., Shibatomi K., Iwasa S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7814–7817. doi 10.1039/C6CC02498J
72. Mandour H.S.A., Nakagawa Y., Tone M., Inoue H., Otog N., Fujisawa I., Chanthamath S., Iwasa S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 357–363. doi 10.3762/bjoc.15.31
73. Matsuo T., Miyake T., Hirota S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151226. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151226
74. Zetsche L.E., Narayan A.R.H. *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 334–346. doi 10.1038/s41570-020-0191-2
75. Van Stappen C., Deng Y., Liu Y., Heidari H., Wang J. X., Zhou Y., Ledray A.P., Lu Y. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 11974–12045. doi 10.1021/acs.chemrev.2c00106
76. Chandgude A.L., Ren X., Fasan R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9145–9150. doi 10.1021/jacs.9b02700
77. Ren X., Chandgude A.L., Fasan R. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2308–2313. doi 10.1021/acscatal.9b05383
78. Darses B., Maldivi P., Philouze C., Dauban P., Poisson J.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 300–304. doi 10.1021/acs.orglett.0c03774
79. Homma H., Harada S., Ito T., Kanda A., Nemoto T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8132–8138. doi 10.1021/acs.orglett.0c03110
80. Sontakke G.S., Pal K., Volla C.M.R. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12198–12208. doi 10.1021/acs.joc.9b01924
81. Zhu C.-Z., Wei Y., Shi M. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2884–2891. doi 10.1039/C9QO00714H

82. Stahl K., Hertzsch W., Musso H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1474–1484.
doi 10.1002/jlac.198519850718
83. Charette A.B., Wilb N. *Synlett.* **2002**, 176–178.
doi 10.1055/s-2002-19345
84. Werth J., Uyeda C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13902–13906.
doi 10.1002/anie.201807542
85. Huo H., Gong Y. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3847–3869.
doi 10.1039/D1OB02450G
86. Molchanov A.P., Efremova M.M., Kuznetsov M.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 620–650.
doi 10.1007/s11172-022-3460-z
87. Filatov A.S., Knyazev N.A., Molchanov A.P., Panikovsky T.L., Kostikov R.R., Larina A.G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 959–975.
doi 10.1021/acs.joc.6b02505
88. Filatov A.S., Wang S., Khoroshilova O.V., Lozovskiy S.V., Larina A.G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7017–7036.
doi 10.1021/acs.joc.9b00753
89. Shmakov S.V., Latypova D.K., Shmakova T.V., Rubinshtein A.A., Chukin M.V., Zhuravskii S.G., Knyazev N.A., Stepanov A.V., Galagudza M.M., Boitsov V.M. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10759.
doi 10.3390/ijms231810759
90. Deng H., Yang W.-L., Tian F., Tang W., Deng W.-P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4121–4125.
doi 10.1021/acs.orglett.8b01686
91. Yuan Y., Zheng Z.-J., Ye F., Ma J.-H., Xu Z., Bai X.-F., Li L., Xu L.-W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2759–2764.
doi 10.1039/C8QO00761F
92. López-Rodríguez A., Domínguez G., Pérez-Castells J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 924–933.
doi 10.1021/acs.joc.8b02849
93. Rogge T., Kaplaneris N., Chatani N., Kim J., Chang S., Punji B., Schafer L.L., Musaev D.G., Wencel-Delord J., Roberts C.A., Sarpong R., Wilson Z.E., Brimble M.A., Johansson M.J., Ackermann L. *Nat. Rev. Methods Primers.* **2021**, *1*, 43.
doi 10.1038/s43586-021-00041-2
94. He J., Wasa M., Chan K.S.L., Shao Q., Yu J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
doi 10.1021/acs.chemrev.6b00622
95. Gandeepan P., Müller T., Zell D., Cera G., Warratz S., Ackermann L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
doi 10.1021/acs.chemrev.8b00507
96. Nakanishi M., Katayev D., Besnard C., Kündig E.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441.
doi 10.1002/anie.201102639
97. Saget T., Cramer N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842–12845.
doi 10.1002/anie.201207959
98. Pedroni J., Cramer N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11826–11829.
doi 10.1002/anie.201505916
99. Dailler D., Rocaboy R., Baudoin O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7218–7222.
doi 10.1002/anie.201703109
100. Pedroni J., Cramer N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12398–12401.
doi 10.1021/jacs.7b07024
101. Jerhaoui S., Djukic J.-P., Wencel-Delord J., Colobert F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2532–2542.
doi 10.1021/acscatal.8b04946
102. He C., Gaunt M.J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3586–3592.
doi 10.1039/C7SC00468K
103. Zhuang Z., Yu J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12015–12019.
doi 10.1021/jacs.0c04801
104. Barsu N., Bolli S.K., Sundararaju B. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2431–2435.
doi 10.1039/C6SC05026C
105. Williamson P., Galván A., Gaunt M.J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2588–2591.
doi 10.1039/C6SC05581H
106. Barsu N., Kalsi D., Sundararaju B. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 5963–5969.
doi 10.1039/C8CY02060D
107. Ma S., Gu Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7512–7517.
doi 10.1002/anie.200501298
108. Clemenceau A., Thesmar P., Gicquel M., Le Flohic A., Baudoin O. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15355–15361.
doi 10.1021/jacs.0c05887
109. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16197–16201.
doi 10.1002/anie.201708138
110. Xu H., Han T., Luo X., Deng W.-P. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 666–670.
doi 10.1002/cjoc.202000405
111. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4054–4059.
doi 10.1039/D1OB00416F
112. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7647–7650.
doi 10.1039/C9CC03647D
113. Huang F., Wu P., Yu Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4373–4385.
doi 10.1021/acs.joc.0c00093

114. Toh K.K., Biswas A., Wang Y.-F., Tan Y.Y., Chiba S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6011–6020. doi 10.1021/ja500382c
115. Wang Y., Shen S., He C., Zhou Y., Zhang K., Rao B., Han T., Su Y., Duan X.-H., Liu L. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 6663–6668. doi 10.1039/D3SC01752D
116. Twilton J., Le C., Zhang P., Shaw M.H., Evans R.W., MacMillan D.W.C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052. doi 10.1038/s41570-017-0052
117. Chan A.Y., Perry I.B., Bissonnette N.B., Buksh B.F., Edwards G.A., Frye L.I., Garry O.L., Lavagnino M.N., Li B.X., Liang Y., Mao E., Millet A., Oakley J.V., Reed N.L., Sakai H.A., Seath C.P., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485–1542. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00383
118. Romero N.A., Nicewicz D.A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00057
119. Deng Y., Zhang J., Bankhead B., Markham J.P., Zeller M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5254–5257. doi 10.1039/D1CC02016A
120. Lanzi M., Santacroce V., Balestri D., Marchiò L., Bigi F., Maggi R., Malacria M., Maestri G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6703–6707. doi 10.1002/anie.201902837
121. Ide K., Furuta M., Tokuyama H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9172–9176. doi 10.1039/D1OB01733K
122. Lu Y., Chen C., Zhu H., Luo Z., Zhang Y. *Green Chem.* **2022**, *24*, 8021–8028. doi 10.1039/D2GC02058K
123. Piou T., Rovis T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292–11295. doi 10.1021/ja506579t
124. Lahtigui O., Forster D., Duchemin C., Cramer N. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6209–6215. doi 10.1021/acscatal.2c01827

Recent Catalytic Routes to 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane Derivatives

X. A. Barashkova, G. V. Latyshev, Y. N. Kotovshchikov*, N. V. Lukashev, and I. P. Beletskaya

*Chemistry Department, M. V. Lomonosov Moscow State University,
Leninskiye Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Received April 17, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 29, 2023

The review summarizes recent achievements in the synthesis of 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes (3-ABH). These heterocyclic systems are ubiquitous in the structure of molecules that can act on a variety of biological targets and are actively used in drug design. Classification and analysis of the modern approaches to 3-ABHs based on the use of transition metal complexes are carried out, and the mechanisms of the key processes are considered. The presented reactions include the assembly of 3-ABH by annulation of three- or five-membered rings as well as numerous one-step syntheses from acyclic precursors *via* tandem cyclizations.

Keywords: heterocyclic compounds, cyclopropanes, pyrrolidines, bicyclic structures, metal complex catalysis