

А. Ю. Сухоруков, А. Д. Дильман, С. Л. Иоффе*

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ НИТРОНАТЫ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ И БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В обзоре рассмотрены известные стратегии использования шестичленных циклических нитронатов в направленном органическом синтезе.

Ключевые слова: алкалоиды, циклические нитронаты, циклические эфиры оксидов, восстановление, силилирование, циклоприсоединение.

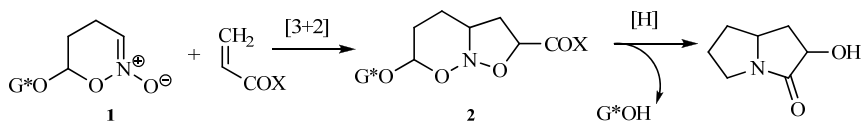
Из множества производных нитросоединений шестичленные циклические нитронаты **1** (или 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-*N*-оксиды) [1, 2] являются на сегодняшний день наиболее эффективными предшественниками при получении стереохимически сложных ациклических и гетероциклических продуктов. Ценность нитронатов **1** для направленного синтеза определяется несколькими факторами. Во-первых, они легкодоступны и могут быть синтезированы в виде индивидуальных диастерео- и энантиомеров по реакции [4+2]-циклоприсоединения нитроалкенов к олефинам [3]. Во-вторых, 1,2-оксазиновый цикл является синтетическим эквивалентом пирролидина и 1,4-аминобутанола – фрагментов, составляющих основу многих природных и фармакологически активных соединений [4]. Наконец, многообразная реакционная способность нитронатной группы открывает целый ряд возможностей для дальнейшей функционализации шестичленных циклических нитронатов **1** и построения новых С–С связей [5].



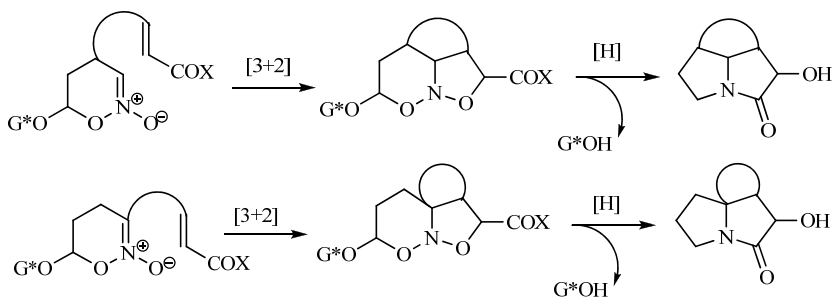
Классическое применение циклических нитронатов **1** в направленном синтезе, развитое профессором Денмарком, состоит в использовании их как 1,3-диполей в циклоприсоединении с функционализированными олефинами [3]. Этот процесс может быть реализован как в межмолекулярном, так и во внутримолекулярном вариантах [3, 6–9]. Во всех случаях результирующие би- или же полициклические нитрозоацетали **2** образуются с высокой стереоселективностью, что позволяет использовать их в качестве ближайших предшественников диастереомерно и энантиомерно чистых природных соединений и их аналогов [3, 6–13]. Так, восстановление связей N–O в этих нитрозоацеталах, в зависимости от их структуры, приводит к тем или иным полициклическим насыщенным гетероциклам, содержащим пирролизидиновый каркас. Эта стратегия эффективно зарекомендовала себя в полных асимметрических синтезах целого ряда природных пирролизидиновых и индоли-

зиновых алкалоидов [10–12], а также напряжённых азафенестранов [13]. Некоторые из синтезированных молекул показаны в нижней части схемы.

Межмолекулярное [3+2]-циклоприсоединение



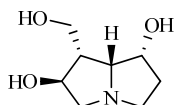
Внутримолекулярное [3+2]-циклоприсоединение в синтезе конденсированных и спирочленённых гетероциклов



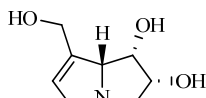
G*OH – хиральный спирт

X – уходящая группа

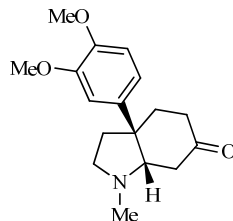
Полные синтезы



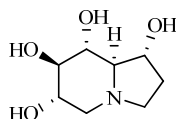
(-)-Розмарицеин



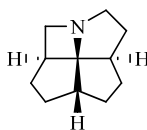
(+)-Кротанеин



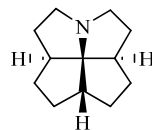
(-)-Мезембрин



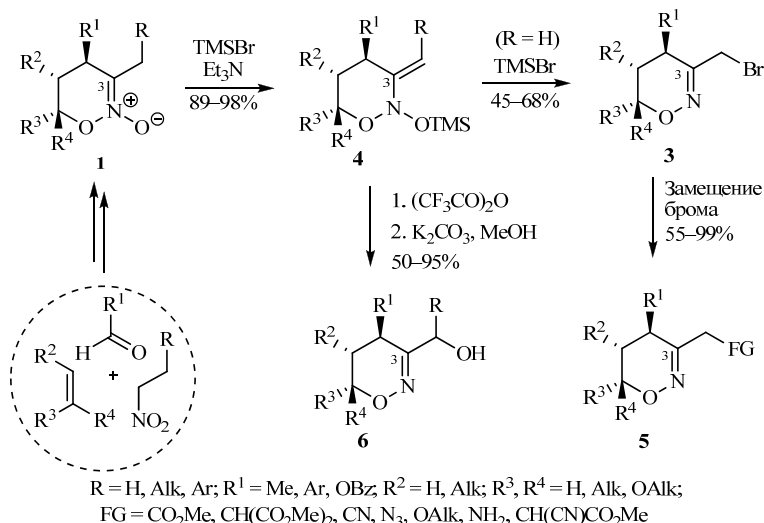
(-)-1-Эпикастаноспермин



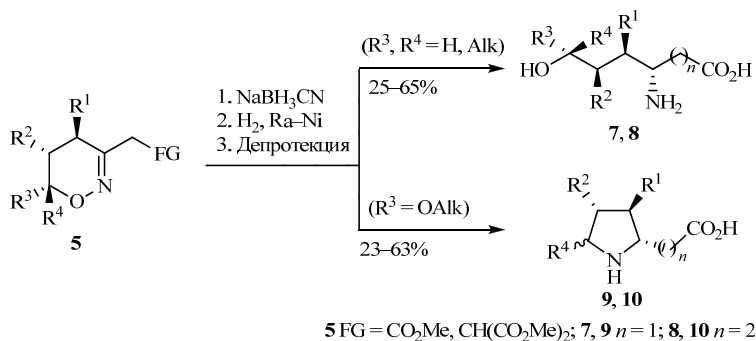
Азафенестраны



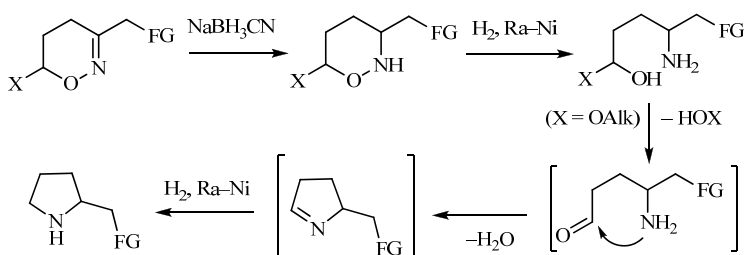
Недавно предложена другая стратегия использования циклических нитронатов **1** в направленном синтезе, основанная на процессе их силилирования [14–25]. Здесь силилирование используется как инструмент функционализации алкильной группы, связанной с атомом С-3, приводя к трансформации нитронатов **1** в 3-бромметил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины **3** через промежуточную генерацию циклических *N,N*-бис(окси)енаминов **4** [14, 15]. Продукты **3** посредством нуклеофильного замещения атома брома или каталитического карбонилирования могут быть трансформированы в диастеремерно чистые шестичленные циклические эфиры оксимов **5**, содержащие функциональную группу в боковой цепи заместителя при атоме С-3 [16, 17]. Ещё одним вариантом функционализации заместителя при атоме С-3 является перегруппировка *N,N*-бис(окси)енаминов **4** при действии трифторуксусного ангидрида [18]. Продуктами этой трансформации являются циклические эфиры оксимов **6**, содержащие α -гидроксиалкильную группу при атоме С-3.



Циклические эфиры оксимов **5** и **6** можно рассматривать в качестве предшественников малодоступных функционализированных пирролидинов и 1,4-аминоспиртов, а также их производных. Так, путём двухступенчатого восстановления циклических эфиров оксимов **5** ($\text{FG} = \text{CO}_2\text{Me, CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$) реализован синтез четырёх типов неприродных β - и γ -аминокислот **7–10**, содержащих до четырёх смежных стереоцентров в молекуле [19–21]. Стереоселективное формирование стереоцентра при атоме углерода, связанном с азотом, осуществляется на стадии восстановления двойной связи $\text{C}=\text{N}$ циано-боргидридом натрия [19]. Дальнейшее каталитическое гидрирование связи $\text{N}-\text{O}$ приводит к раскрытию 1,2-оксазинового цикла и, в случае $\text{R}^3 = \text{OAlk}$, последующему замыканию ациклической структуры в пирролидиновый цикл [4].

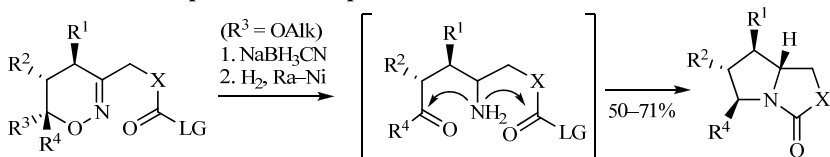


Восстановительный процесс



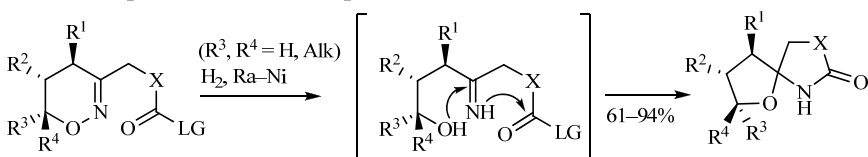
Функционализованные циклические эфиры оксимов **5** и **6** могут быть использованы для конструирования стереохимически сложных конденсированных и спироциклических систем, производных пирролизидинона [22], пирролоимидазолон [23] и оксаазапиронанона [24]. В этих процессах помимо восстановительного сужения 1,2-оксазинового цикла (в пирролидиновый или тетрагидрофурановый) происходит замыкание второго цикла с участием функционализованного заместителя при атоме С-3 и аминогруппы.

Синтез конденсированных гетероциклов



X = CH(CO₂Me), NH; LG (уходящая группа) = OMe, O*t*-Bu; R¹ = Ar; R² = H; R⁴ = H, Me

Синтез спирочленённых гетероциклов

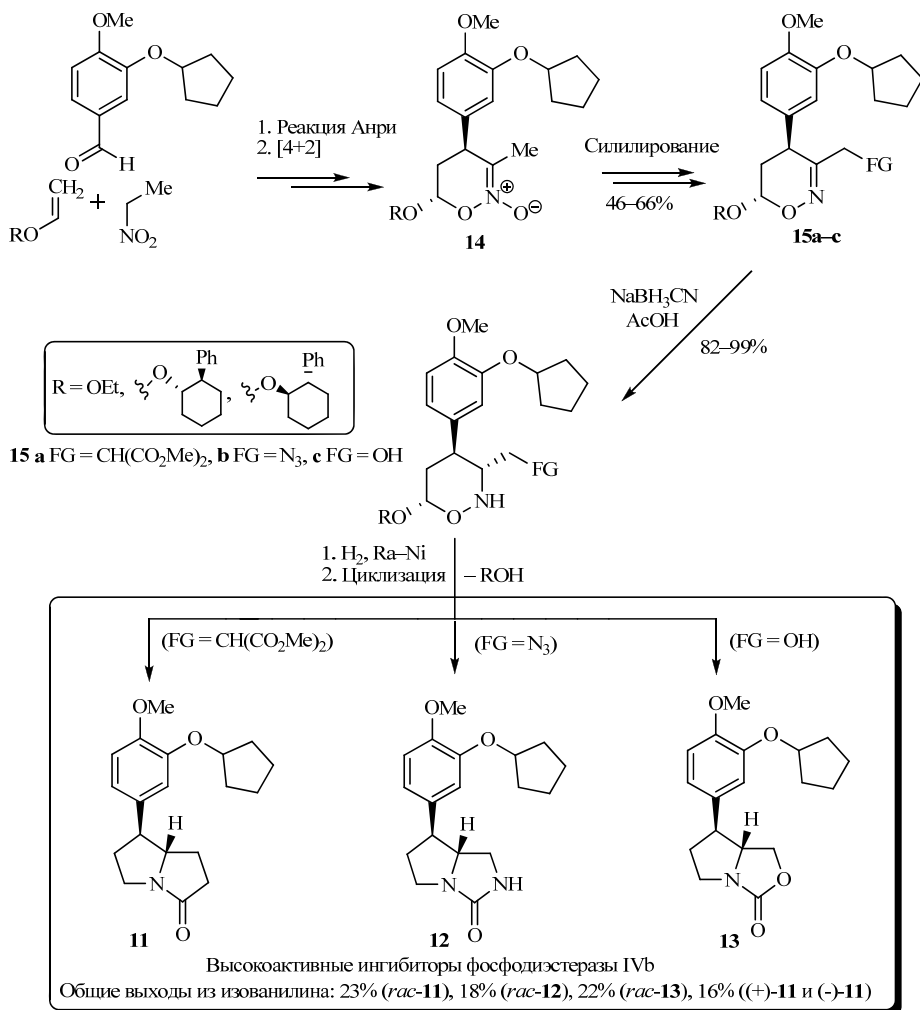


X = CH(CO₂Me); LG = OMe; R¹ = Me, Ar; R² = H, Alk

Успешным примером использования стратегии силилирования циклических нитронатов является стереоселективный синтез высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) IVb **11–13** [22, 23, 25]. Эти соединения предложены компанией GlaxoSmithKline как высокоактивные аналоги лекарственных препаратов Ролипрам и Циломиласт. Ключевым интермедиатом в синтезе всех трёх соединений **11–13** является нитронат **14**, который с помощью описанных выше процедур силилирования трансформируется в серию функционализованных циклических эфиров оксимов **15a–c**. Ступенчатое восстановление этих полупродуктов и циклизация приводят к диастеремерно чистым ингибиторам ФДЭ **11–13**. Во всех трёх случаях выходы конечных веществ заметно превышают выходы в оригинальных синтезах, осуществлённых ранее GlaxoSmithKline [22, 23].

Эта схема синтеза ингибиторов ФДЭ **11–13** может быть реализована асимметрически за счёт использования оптически чистого винилового эфира (виниловый эфир (+)- или (-)-*транс*-2-фенилциклогексанола) на стадии формирования структуры циклического нитроната **14**. При этом на стадии гидрирования 1,2-оксазинового цикла значительная часть хирального 2-фенилциклогексанола регенерируется. Совсем недавно по этой схеме были впервые получены индивидуальные энантиомеры пирролизидинона **11** [25].

Таким образом, описанные в литературе примеры демонстрируют эффективность стратегий на основе шестичленных циклических нитронатов для направленного синтеза природных и фармакологически активных азотистых соединений. Тем не менее возможности циклических нитронатов как ключевых интермедиатов в полных синтезах пока реализованы далеко не в полной мере и можно ожидать, что в дальнейшем эта их роль будет только возрастать.



Авторы благодарят РФФИ (грант 11-03-00737а) и Совет по грантам Президента РФ для поддержки молодых российских учёных и ведущих научных школ (грант МК-1361.2011.3) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О первом синтезе шестичленных циклических нитронатов **1** см.: A. Risaliti, M. Forchiassin, E. Valentin, *Tetrahedron*, **24**, 1889 (1968).
2. О синтезе шестичленных циклических нитронатов **1** по реакции циклизации δ -галонитросоединений см.: И. Е. Членов, В. И. Худак, Л. М. Колымагина, Н. С. Морозова, В. А. Тартаковский, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1867 (1970). [*Bull. Acad. Sciences USSR*, 1757 (1970).]
3. S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.*, **96**, 137 (1996).
4. A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.*, **111**, 5004 (2011).
5. S. L. Ioffe, in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, H. Feuer (Ed.), 2nd ed., Wiley, Hoboken, 2008, p. 435.
6. S. E. Denmark, Y.-C. Moon, C. B. W. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 311 (1990).
7. S. E. Denmark, J. A. Dixon, *J. Org. Chem.*, **63**, 6167 (1998).

8. S. E. Denmark, V. Guagnano, J. A. Dixon, A. Stolle, *J. Org. Chem.*, **62**, 4610 (1997).
9. S. E. Denmark, L. Gomez, *Org. Lett.*, **3**, 2907 (2001).
10. S. E. Denmark, E. A. Martinborough, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3046 (1999).
11. S. E. Denmark, A. Thorarensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 125 (1997).
12. S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.*, **62**, 1675, (1997).
13. S. E. Denmark, J. I. Montgomery, L. A. Kramps, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11620 (2006).
14. M. S. Klenov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, I. D. Nesterov, S. L. Ioffe, *Synthesis*, 1159 (2004).
15. A. A. Tishkov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, Yu. A. Strelenko, I. D. Nesterov, M. Yu. Antipin, S. L. Ioffe, S. E. Denmark, *J. Org. Chem.*, **68**, 9477 (2003).
16. A. Yu. Sukhorukov, M. S. Klenov, P. E. Ivashkin, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, *Synthesis*, 97 (2007).
17. O. L. Eliseev, P. E. Ivashkin, A. G. Ostapenko, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, A. L. Lapidus, *Synlett*, 2239 (2006).
18. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, S. L. Ioffe, *Synthesis*, 3099 (2009).
19. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, *Synthesis*, 741 (2009).
20. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, O. L. Eliseev, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, *Synthesis*, 2570 (2009).
21. A. Yu. Sukhorukov, S. O. Andryushkevich, G. G. Chilov, A. A. Zeifman, I. V. Svitanko, S. L. Ioffe, *Mend. Commun.*, **21**, 183 (2011).
22. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, *Synthesis*, 1999 (2009).
23. П. А. Жмуров, А. А. Таболин, А. Ю. Сухоруков, М. С. Кленов, А. В. Лесив, С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2343 (2011).
24. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, Yu. V. Khomutova, *Synthesis*, 1205 (2008).
25. A. Yu. Sukhorukov, Y. D. Boyko, Yu. A. Khomutova, Yu. V. Nelyubina, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.*, **76**, 7893 (2011).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: iof@ioc.ac.ru

Поступило 18.10.2011