

Способы построения 3-азабицикло[3.1.0]гексанового каркаса (микрообзор)

Олег В. Ершов^{1*}, Иван Н. Бардасов¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 19, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступило 30.05.2016
Принято 24.06.2016



Обобщены методы синтеза производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана за последние 5 лет. Способы построения 3-азабицикло[3.1.0]гексанового каркаса можно разделить на следующие группы: аннелирование нового цикла к уже существующему пирролу или циклопропану, tandemное замыкание двух циклов в различной последовательности, одновременное образование двух циклов.

Введение

За последние 5 лет опубликовано более 100 работ по химии 3-азабицикло[3.1.0]гексанов. Интерес к их синтезу связан с тем, что фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана часто встречается в лекарственных препаратах и природных соединениях. Например, его содержат антибиотики тровафлоксацин и индолизомидин, анальгетик бифицадин, противовирусный препарат боцепревир, природный противоопухолевый антибиотик

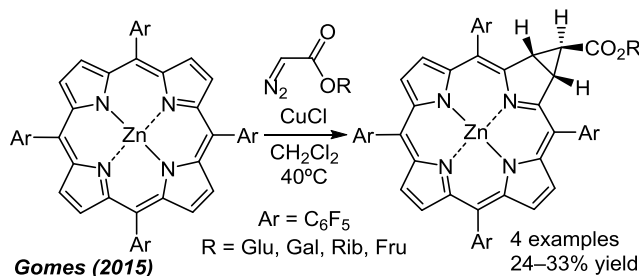
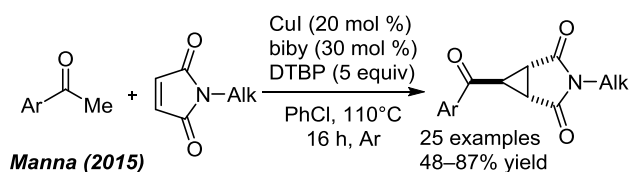
дуокармицин А, алкалоид циклоклавин. В связи с этим методы синтеза соединений, содержащих 3-азабицикло[3.1.0]гексановый каркас, интенсивно разрабатываются уже несколько десятилетий.¹ В данном микрообзоре представлены наиболее значимые публикации пяти последних лет, в которых синтезы 3-азабицикло[3.1.0]гексанов протекают с хорошими выходами и характеризуются многообразием примеров.

Аннелирование циклопропана к пирролу

Один из подходов к построению производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана основан на аннелировании циклопропана к 3-пирролинам, чаще всего малеимидам.² Например, предложен способ прямого окислительного циклопропанирования малеимидов арилметилкетонами на медном катализаторе.^{2a} Реакция протекает стереоселективно с образованием *транс*-производного.

Аннелирование циклопропана к 3-пирролинам осуществляется также с помощью илидов серы^{2b,c} и диазосоединений.^{2d-f} Например, в работе Гомеса показано, что при действии на порфирины углеводных эфиров α -диазоуксусной кислоты происходит аннелирование циклопропана.^{2d}

Еще один метод циклопропанирования основан на внутримолекулярном нуклеофильном замещении.³



Олег Вячеславович Ершов родился в 1975 г. в пос. Петровка, Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, стереохимические особенности протекания реакций, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения, домино-реакции.



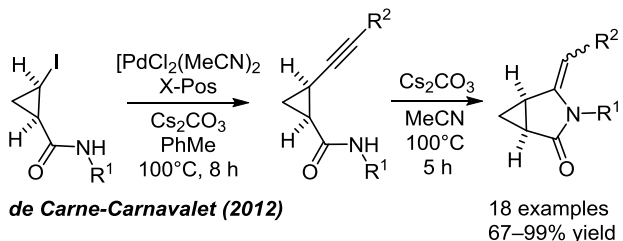
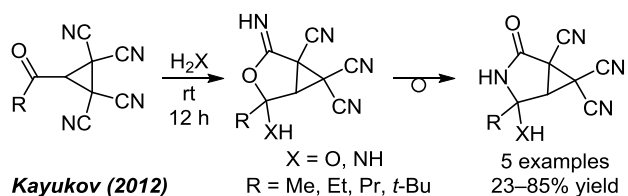
Иван Николаевич Бардасов родился в 1984 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2007 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2009 г. В настоящее время является доцентом кафедры общей, неорганической и аналитической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов и реакции каскадной гетероциклизации на их основе, флуоресцентные и биологически активные соединения.

Аннелирование пиррола к циклопропану

В основе аннелирования пиррольного цикла к циклопропану лежит взаимодействие вицинально расположенных функциональных групп.⁴

Нами предложен метод синтеза 2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1,6,6-карбонитрилов из 3-ацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.^{4a,b} Атака нуклеофила (аммиака или воды) на ацильную группу ведет к замыканию фуранового цикла, который далее претерпевает иминолактон-лактамную перегруппировку.^{4b}

Аннелирование пиррольного цикла также происходит в результате внутримолекулярной циклизации присутствующих в циклопропане *цис*-расположенных вицинальных цианогрупп^{4c,d} или двух хлорметильных заместителей.^{4e} Предложен способ катализируемой основанием 5-экзо-дигональной циклизации 2-алкинилциклопропанкарбоксамидов.^{4f} Последние синтезируют сочетанием 2-иодциклопропанкарбоксамидов с 1-алкинами по Соногашире.^{4f}



Кроме того, описан метод прямого карбонилирования *N*-циклопропилметилоксалиламидов монооксидом углерода в присутствии ацетата палладия, ацетата серебра и *m*-трифторметилбензойной кислоты, приводящий к титульным соединениям.^{4g}

Тандемное замыкание циклов

Последовательное формирование пиррольного и затем циклопропанового циклов описано для 3-аза-1,5-диенов.^{5a,b} Так, в качестве циклизующего агента предложен иод в присутствии карбоната калия.^{5a} В ходе реакции активированная иодом аллильная связь C=C в исходной молекуле подвергается внутримолекулярной C-нуклеофильной атаке со стороны енаминового фрагмента, что приводит к замыканию пиррольного цикла. Далее под действием основания протекает внутримолекулярная S_N2 реакция с участием иодметильной группы.

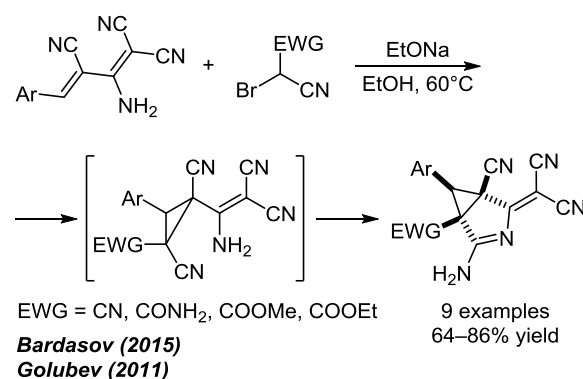
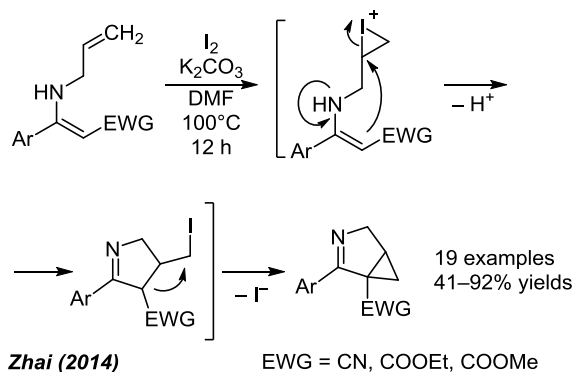
Аналогичные процессы происходят при использовании комплекса меди CuBr–SMe₂ в присутствии 2,2-бипиридина и кислорода или окислением PhIO₂ в присутствии CuBr₂.^{5b}

Похожие тандемные превращения описаны для 4-аза-1,6-енинов.^{5c–f} Процессы катализируются хлоридом титана(IV),^{5c} солями кальция,^{5d} комплексом рутения(II)^{5e} или карбонилхлоридом родия(II) в случае 4-аза-1,5-енинов.^{5f}

При взаимодействии аллиламинов с трифлатом 2-(бромэтил)дифенилсульфония в присутствии DBU реакция протекает через промежуточный ирид серы, который претерпевает тандемную циклизацию с элиминированием дифенилсульфида.^{5g}

Для получения азабициклов могут быть использованы готовые илиды серы, которые циклизуются под действием комплекса золота(I).^{5h}

Альтернативным способом тандемного построения азабициклов через первоначальное образование циклопропана является предложенная нами реакция между

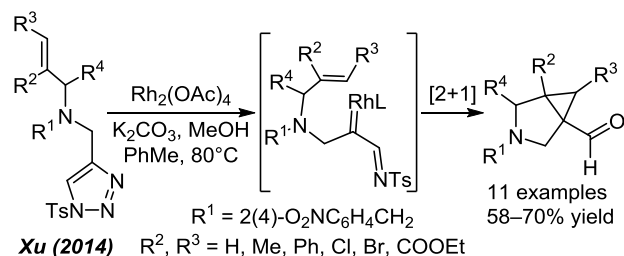


арилиденпроизводными димера малонитрила и бромзамещенным малонитрилом, циануксусным эфиром или цианацетамидом.^{6a,b}

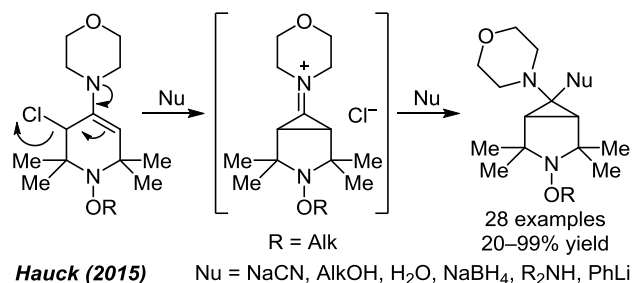
Похожие процессы протекают и при взаимодействии илиденпроизводных цианацетамида с малоновым эфиром в присутствии *N*-бромсукцинимидом.^{6c}

Одновременное замыкание двух циклов

В основе этого метода лежит внутримолекулярное циклопропанирование азаалкенов металл-карбеновым комплексом.⁷ Формирование комплекса металл-карбен происходит в результате разрушения триазольного цикла^{7a} в исходном аллил(триазолилметил)амине под действием родиевого катализатора. Аналогично протекают реакции и с аллиламинами, содержащими диазоалкильную^{7b} или алкинильную группу.^{7c-e}



Азабициклы содержат в своем составе фрагмент пиперидина. Поэтому второй метод синтеза азабициклов, в ходе которого одновременно образуются пирролидиновый и циклопропановый циклы, основан на реакции внутримолекулярного замещения в 3-галоген-4-морфолинопиперидинах.⁸



Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России № 872.

Список литературы

- (a) Krow, G. R.; Cannon, K. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 103. (b) Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin G. I. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 485. [*Успехи химии* **2015**, 84, 485.] (c) Tverezovsky, V. V.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14773. (d) Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9766. (e) Sheverdov, V. P.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Selunina, E. V.; Tikhonova, I. G.; Khrustalev, V. N. *Mendeleev Commun.* **2000**, 10, 25. (f) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 677. (g) Strakova, I.; Turks, M.; Bizdena, E.; Belyakov, S.; Tokmakov, A.; Strakovs, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 545. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 695.] (h) Shchepin, V. V.; Silaychev, P. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1545. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 1870.] (j) Nagamura, S.; Saito, H. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 1386. [*Химия гетероцикл. соединений* **1998**, 1636.]
- (a) Manna, S.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14845. (b) Oikawa, M.; Sasaki, S.; Sakai, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5789. (c) Sabbatini, F. M.; Melotto, S.; Bernasconi, G.; Bromidge, S. M.; D'Adamo, L.; Rinaldi, M.; Savoia, C.; Mundi, C.; Francesco, C. D.; Zonzini, L.; Costantini, V. J. A.; Perini, B.; Valerio, E.; Pozzan, A.; Perdona, E.; Visentini, F.; Corsi, M.; Fabio, R. D. *ChemMedChem* **2011**, 6, 1981. (d) Gomes, A. T. P. C.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Ferreira, V. F.; Juarranz, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Sanz-Rodríguez, F. *RSC Adv.* **2015**, 5, 33496. (e) Harris, L.; Gilpin, M.; Thompson, A. L.; Cowley, A. R.; Moloney, M. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6522. (f) Karthik, G.; Rajasekaran, T.; Sridhar, B.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7064.
- (a) Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Hecke, K. V.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8232. (b) Wolfe, A. L.; Duncan, K. K.; Parelkar, N. K.; Weir, S. J.; Vielhauer, G. A.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5878.
- (a) Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 485. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 487.] (b) Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Yu.; Nasakin, O. E.; Kayukova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 491. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 493.] (c) Kayukov, Ya. S.; Bardasov, I. N.; Karpov, S. V.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1447. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 1463.] (d) Kayukov, Ya. S.; Kayukova, O. V.; Kalyagina, E. S.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 392. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 400.] (e) Aminova, E. K.; Kazakova, A. N.; Mikhailova, N. N.; Zlotkii, S. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 18. [*Журн. общ. химии* **2014**, 84, 20.] (f) de Carné-Caravalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 16716. (g) Wang, C.; Zhang, L.; Chen, C.; Han, J.; Yao, Y.; Zhao, Y. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4610.
- (a) Zhai, S.-X.; Dong, H.-R.; Chen, Z.-B.; Hu, Y.-M.; Dong, H.-S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8405. (b) Toh, K. K.; Biswas, A.; Wang, Y.-F.; Tan, Y. Y.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6011. (c) Zhang, D.-H.; Zhang, Zh.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10271. (d) Haven, T.; Kubik, G.; Haubenreisser, S.; Niggemann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4016. (e) Trost, B. M.; Ryan, M. C.; Rao, M.; Markovic, T. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17422. (f) Liu, R.; Winston-McPherson, G. N.; Yang, Z.-Y.; Zhou, X.; Song, W.; Guzei, I. A.; Xu, X.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8201. (g) Fritz, S. P.; Matlock, J. V.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 10827. (h) Huang, X.; Klimczyk, S.; Veiros, L. F.; Maulide, N. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1105.
- (a) Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Alekseeva, A. Yu.; Ershov, O. V.; Kayukov, Ya. S.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 849. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 866.] (b) Golubev, R. V.; Alekseeva, A. Yu.; Bardasov, I. N.; Kayukov, Ya. S.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 363. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 370.] (c) Xin, X.; Zhang, Q.; Liang, Y.; Zhang, R.; Dong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2427.
- (a) Xu, H.-D.; Xu, K.; Jia, Z.-H.; Zhou, H.; Jiang, P.; Lu, X.-L.; Pan, Y.-P.; Wu, H.; Ding, Y.; Shen, M.-H.; Pan, X.-H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1154. (b) Zhang, B.; Wee, A. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4597. (c) Bray, C. V.-L.; Klein, H.; Dixneuf, P. H.; Mace, A.; Berree, F.; Carboni, B.; Derien, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1919. (d) Adcock, H. V.; Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 15525. (e) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1089.
- (a) Hauck, S.; Kuepfert, M.; Schoening, K.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6739. (b) Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Demchuk, D. V.; Bushmarinov, I. S.; Goloveshkin, A. S.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5234. (c) Paletta, J. T.; Pink, M.; Foley, B.; Rajca, S.; Rajca, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5322.