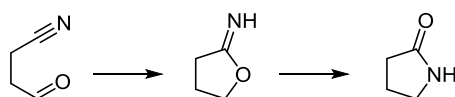


Иминолактон-лактаманная перегруппировка в реакциях γ -оксонитрилов

Олег В. Ершов¹, Михаил Ю. Иевлев^{1*}

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: hiliam@bk.ru

Поступило 26.04.2017
Принято 12.06.2017



В мини-обзоре рассмотрены описанные в литературе за последние 10 лет реакции γ -оксонитрилов с различными нуклеофилами, сопровождающиеся перегруппировкой промежуточного иминолактонного цикла в лактаманый.

Ключевые слова: иминолактон, карбонильные соединения, лактам, нитрилы, перегруппировка.

Иминолактоны и лактамы – гетероциклические соединения, которые находят широкое применение в современной синтетической органической химии и смежных областях. Первые представляют собой удобный прекурсор для создания лактонов – важных структурных элементов многих биологически активных молекул (аскорбиновой кислоты, тауремизина, партенолида и пр.), а вторые непосредственно входят в состав целого ряда фармацевтических препаратов (хлорталидона, парацетама, зопиклона, пенициллинов и пр.).¹

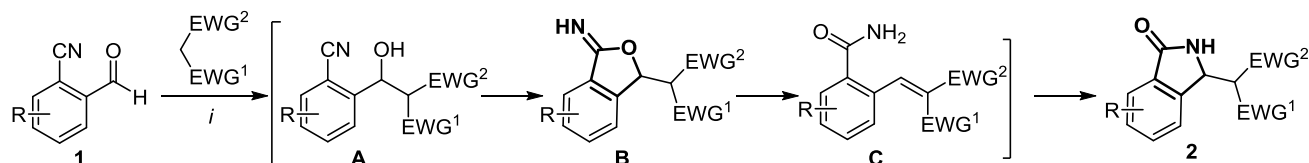
В литературе описано большое число реакций γ -оксонитрилов с нуклеофилами, которые приводят к соединениям, содержащим γ -лактаманый фрагмент, в ряде случаев промежуточным звеном в данных превращениях выступает γ -иминолактонный цикл. Авторами по-разному трактуются и обозначаются такого рода реакции. Чаще всего они не имеют специального

названия, но иногда их относят к частному случаю перегруппировки Димрота² либо ее тандемной вариации Пиннера–Димрота.³ Термин "иминолактон-лактаманная перегруппировка"⁴ был впервые предложен в 2012 г., и именно его мы будем использовать в данном мини-обзоре.

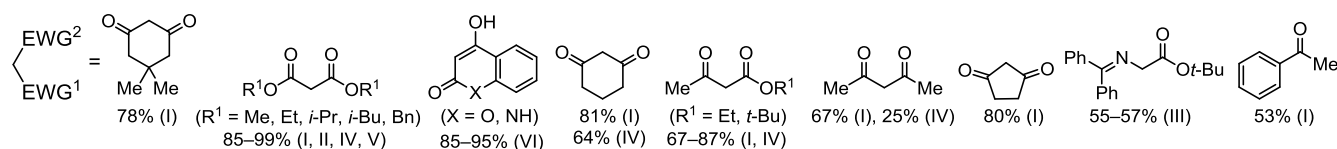
Реакции с C-нуклеофилами

Взаимодействие γ -оксонитрилов с метиленактивными соединениями представляет собой большую группу реакций, открывающих возможность получения лактамов различного строения.^{3,5,6} Механизм превращений в большинстве работ сводится к первоначальному образованию полупродукта реакции Кнёвенагеля **A**, в котором гидроксильная группа циклизуется с цианогруппой с формированием иминолактонного фрагмента **B** (схема 1). Раскрытие последнего приводит к карбамоил-

Схема 1



i: I. CoCl₂·6H₂O or TiCl₄ (0.4 equiv), MeCN, rt (53–96%)³; II. K₂CO₃ (0.2 equiv), MeCN, rt, 18 h (75–96%)^{5a,b};
III. KOH (1 equiv), MeCN, rt (55–57%)^{5c}; IV. NEt₃ (1 equiv), DCM, rt (25–87%)^{5d}; V. Chiral cat., DCM, rt (85–99%)^{5e,f};
VI. NH₄OAc (1 equiv), EtOH, Δ , 20 min (85–95%)^{5g}

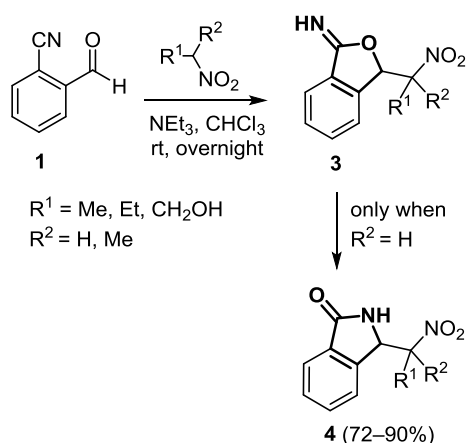


содержащему продукту реакции Кнёвенагеля С. Завершает образование лактама гетероциклизация карбоксимидной группы с электронодефицитной двойной связью.

Интересным аспектом данных реакций является тот факт, что в результате реализуемых превращений формально происходит гидролиз цианогруппы до карбоксимидной группы, которая далее гетероциклизуется в лактам. Так как это происходит без участия воды, для данного процесса можно использовать термин квазигидролиз.⁷

Частным примером реакции Кнёвенагеля является реакция Анри (реакция альдольного типа между альдегидом и нитроалканами), которая также может приводить к формированию лактамов (схема 2).⁶

Схема 2



Протекание процесса через иминолактон **3** было доказано авторами с помощью контроля реакции методом спектроскопии ЯМР.^{6a,b} Кроме того, на примере 2-нитропропана исследователями был выделен изобензофуран **3**, который не перегруппировывается в лактам, так как при отсутствии подвижного атома водорода при нитрогруппе невозможно образование соответствующего карбоксимида.^{6c}

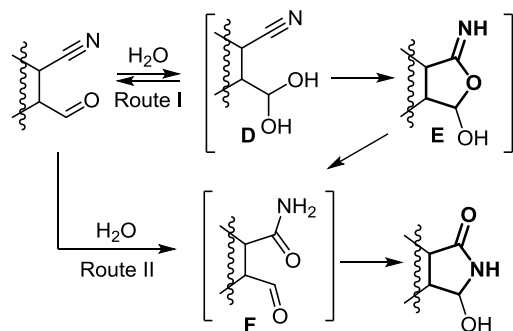
Реакции с *O*-нуклеофилами

Иминолактон-лактаманная перегруппировка, инициируемая действием *O*-нуклеофилов на γ -оксонитрилы в литературе представлена преимущественно на примере воды в условиях кислотного^{8a-c} или основного катализа,^{4,8d-g} а также в нейтральной среде^{8h} (схема 3).

Иногда авторами в качестве механизма реакции предлагается прямой гидролиз цианогруппы с последующей гетероциклизацией (схема 3, путь II),^{8b} однако такая последовательность стадий вызывает сомнения ввиду слишком мягких условий. Известно, что гидролиз нитрилов в особенности в кислой среде или без катализа – это процесс, требующий повышенных температур.⁹ В связи с этим более вероятной представляется первоначальная обратимая гидратация карбонильной группы с образованием *gem*-диола **D**, протекающая в мягких условиях, сопровождающаяся

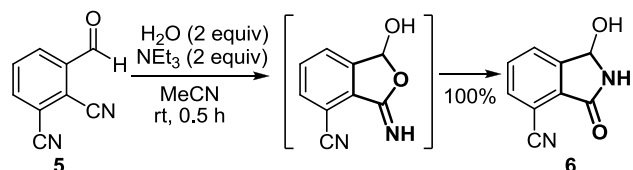
формированием иминолактона **E** и его перегруппировкой в лактам через карбоксимид **F** (схема 3, путь I).

Схема 3



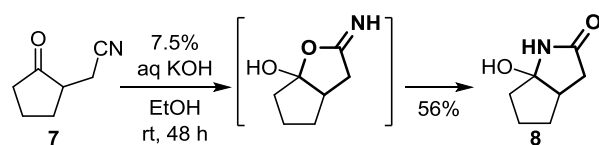
Иминолактон-лактаманная перегруппировка, протекающая под действием воды в присутствии NEt_3 при комнатной температуре с количественным выходом, наглядно продемонстрирована на примере реакции 2,3-дицианобензальдегида (**5**) (схема 4).^{8d} Цианогруппа в положении 3 бензольного цикла соединения **6** оказывается незатронутой в результате превращений, что подтверждает факт первичной атаки *O*-нуклеофила по карбонилу.

Схема 4



Аналогичные процессы особенно легко протекают в щелочной среде, когда атакующей частицей является гидроксид-анион. Так, (2-оксоциклопентил)ацетонитрил (**7**) под действием 7.5% водного раствора KOH при комнатной температуре претерпевает согласованные превращения, затрагивающие циано- и оксогруппы, что приводит к образованию 5-гидроксилактама **8** (схема 5).^{8f}

Схема 5



Нами были разработаны препаративные способы синтеза разнообразных гетероциклических систем, включающих лактамный фрагмент (схемы 6, 7). Синтез проводился с использованием контролируемой иминолактон-лактаманной перегруппировки, инициируемой действием *O*-нуклеофилов. Так, в результате реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **9** с NaOH были выделены спиропроизводные **10** (схема 6),^{8g} а на

Схема 6

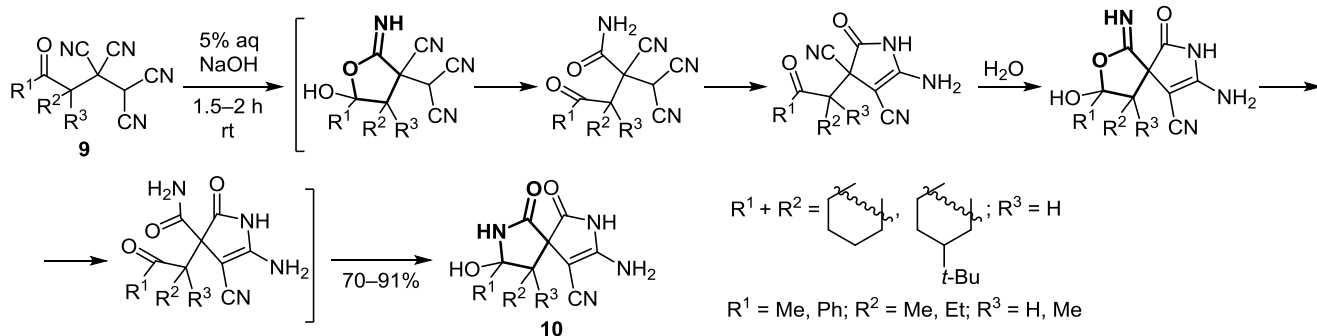
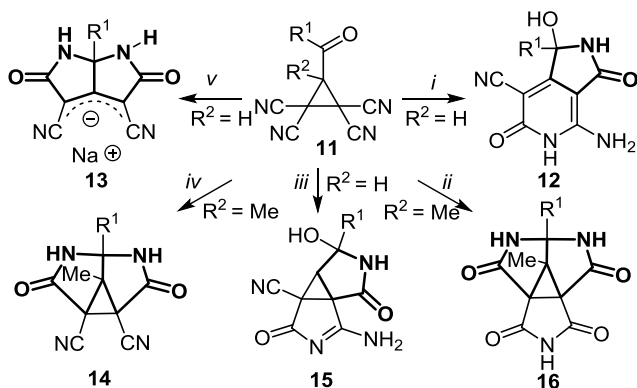


Схема 7



$R^1 = Ph, 4-MeOC_6H_4, 3-NO_2C_6H_4, 4-BrC_6H_4, 3,4-(MeO)_2C_6H_3,$
 2-thienyl, Me, 1-naphthyl, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₄ (**12**); *t*-Bu (**13**);
 Ph (**14,16**); Me (**15**)

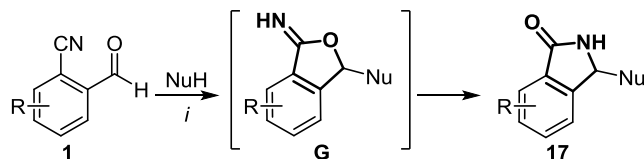
i: 7% aq NaOH, rt, 24 h, neutr. by 10% aq H₂SO₄ (56–77%);⁴
ii: 5% aq NaOH, rt, 10 h, neutr. by 7% aq H₂SO₄ (78%);⁴
iii: H₂O, 80 °C, 24 h (55%);^{8h}
iv: 0.5% aq H₂SO₄, rt (71%);^{8h}
v: 7% aq NaOH, rt, 10 min (92%);⁴

основе аналогичных превращений 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов **11** были получены производные пирроло[3,4-*c*]пиридина **12**,⁴ а также многофункциональные би-, три- и тетрациклические азгетероциклы **13–16** (схема 7)^{4,8h}.

Реакции с *N*- и другими нуклеофилами

Другим наглядным примером реакций γ -оксо-нитрилов, приводящих к образованию лактамного цикла через иминолактонный, является взаимодействие 2-формилбензонитрилов **1** с аминами (схема 8).^{8d,10}

Схема 8



i: I. solvent-free, 20 °C, 1 h^{8d}
 II. CHCl₃, 20 °C, 0.5–1 h^{8d}
 III. K₂CO₃, 5–10% chiral cat., rt, 1–32 h^{10a}
 IV. MeCN, TEABF₄, rt, electrolysis, TLC controlled^{10b}

NuH	Conditions	Product yield, %
NH ₃	I	43
MeNH ₂	I	47
PrNH ₂	I	52
PrNH ₂	II	93
<i>i</i> -PrNH ₂	I	37
BuNH ₂	IV	85
<i>t</i> -BuNH ₂	I	46
BnNH ₂	III	54–96
BnNH ₂	IV	88–95
Morpholine	I	89
Morpholine	II	100
Morpholine	IV	80
Piperidine	I	100
Pyrrolidine	IV	78

Первоначальная атака нуклеофила по карбонильной группе инициирует домино-процесс, в результате которого образующийся иминолактон **G** претерпевает перегруппировку в лактам **17**.

Схожие превращения под действием *N*-нуклеофилов были описаны на примере 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **9** (схема 9)^{11a} и 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов **11** (схема 10), в результате чего были синтезированы разнообразные спироочлененные и конденсированные структуры **18–21**.^{11b}

Схема 9

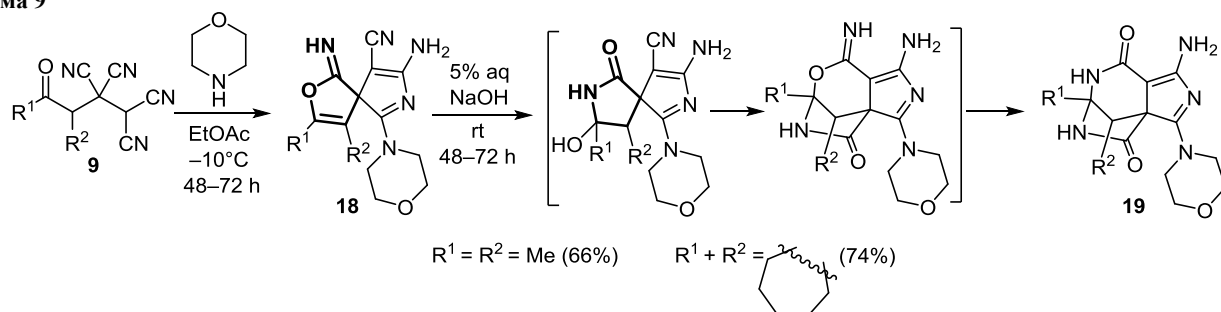


Схема 10

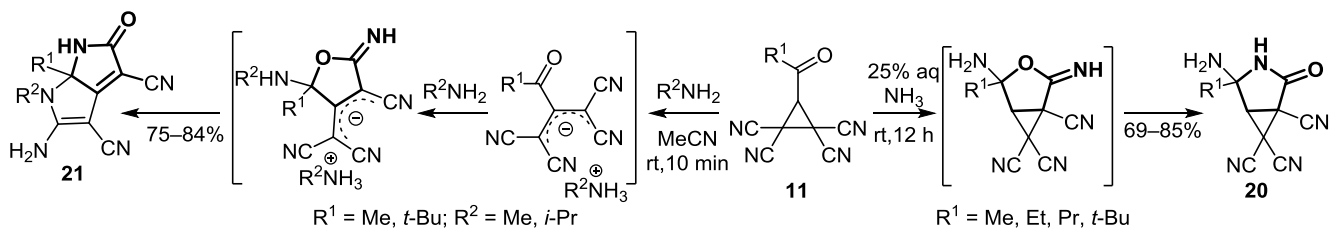
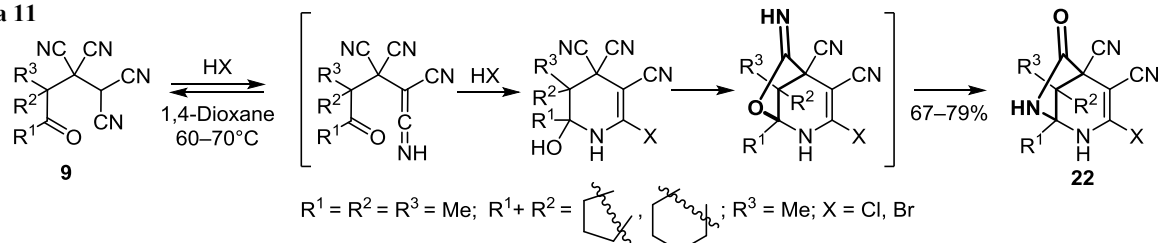


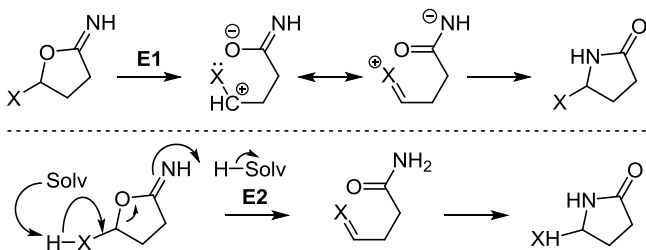
Схема 11



В отдельных случаях инициация иминолактон-лактаманной перегруппировки может происходить в результате серии внутримолекулярных процессов. Так, 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **9**, для которых характерна нитрилкетениминная таутомерия, под действием галогеноводородов в результате домино-процесса превращаются в производные 2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ена **22** (схема 11)¹².

Как показывает проведенный анализ литературы, иминолактон-лактаманная перегруппировка является часто реализуемым направлением превращений γ -оксо-нитрилов. Ключевым этапом данной трансформации является раскрытие промежуточно образующегося иминолактонного цикла, которое может происходить в соответствии с механизмами E1 или E2 (схема 12).

Схема 12



Для реализации внутримолекулярного процесса E1 необходимым критерием является гетероатом X, содержащий неподеленную электронную пару, способную эффективно стабилизировать промежуточно образующийся карбокатион.

В свою очередь процесс E2 возможен только при наличии заместителя $-\text{XH}$ с подвижным атомом водорода, подтверждением чего служат превращения, приведенные на схеме 2.

Таким образом, использование превращений γ -оксо-нитрилов с учетом критериев, необходимых для реализации иминолактон-лактаманной перегруппировки,

является мощным синтетическим инструментом, позволяющим направленно получать разнообразные моно- и полициклические лактамы, в том числе входящие в состав каркасных и спироконденсированных молекул.

Работа выполнена в рамках стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам СП-127.2016.4

Список литературы

- Janecki, T.; Georgiadis, D. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014.
- El Ashry, El S. H.; Nadeem, S.; Shah, M. R.; El Kilany, Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *101*, 161.
- Liu, M.; Li, J.; Zhang, Q.; Shi, D. *Heterocycles* **2015**, *91*, 1465.
- 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.]
- (a) Di Mola, A.; Gatta, E.; Petronzi, C.; Cupello, A.; De Caprariis, P.; Robello, M.; Massa, A.; Filosa, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5284. (b) Petronzi, C.; Collarile, S.; Croce, G.; Filosa, R.; De Caprariis, P.; Peduto, A.; Palombi, L.; Intintoli, V.; Di Mola, A.; Massa, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *27*, 5357. (c) Perillo, M.; Di Mola, A.; Filosa, R.; Palombi, L.; Massa, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4239. (d) More, V.; Di Mola, A.; Perillo, M.; De Caprariis, P.; Filosa, R.; Peduto, A.; Massa, A. *Synthesis* **2011**, *18*, 3027. (e) More, V.; Rohlmann, R.; Mancheno, O. G.; Petronzi, C.; Palombi, L.; De Rosa, A.; Di Mola, A.; Massa, A. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3592. (f) Tiso, S.; Palombi, L.; Vignes, C.; Di Mola, A.; Massa, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19380. (g) Pham, K.; Zhang, Z.; Shen, S.; Ma, L.; Hu, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10933.
- (a) Angelin, M.; Vongvilai, P.; Fischer, A.; Ramström, O. *Chem. Commun.* **2008**, 768. (b) Angelin, M.; Fischer, A.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3593. (c) Angelin, M.; Rahm, M.; Fischer, A.; Brinck, T.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5882.
- Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Yu.; Milovidova, A. G.; Tafeenko, V. A.; Nasakin, O. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2093.

8. (a) Mochalov, S. S.; Khasanov, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 227. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 294]. (b) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 15761. (c) Kayukov, Ya. S.; Karpov, S. V.; Grigor'ev, A. A.; Nikiforova, A. L.; Nasakin, O. E.; Schegravina, E. S.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 568. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 568.] (d) Sato, R.; Endoh, H.; Abe, A.; Yamaichi, S.; Goto, T.; Saito, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1160. (e) Abdelrazek, F. M.; Metwally, N. H.; Kassab, N. A.; Jaafar, M. T.; Metz, P.; Jäger, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1785. (f) Hernandez, R.; Melian, D.; Prange, T.; Suarez, E. *Heterocycles* **1995**, 41, 439. (g) Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Yu.; Lipin, K. V.; Bardasov, I. N.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2143. (h) 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.]
9. Starks, Ch. M. US Patent 3542822 A; *Chem. Abstr.* **1971**, 74, 76023.
10. (a) Capobianco, A.; Di Mola, A.; Intintoli, V.; Massa, A.; Capaccio, V.; Roiser, L.; Waser, M.; Palombi, L. *RSC Adv.* **2016**, 6, 31861. (b) Palombi, L.; Di Mola, A.; Massa, A. *New J. Chem.* **2015**, 39, 81.
11. (a) Belikov, M. Yu.; Belikov, I. V.; Ershov, O. V.; Fedoseev, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1854. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 1860.] (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.]
12. (a) Ershov, O. V.; Lipin, K. V.; Eremkin, A. V.; Nasakin, O. E.; Sheverdov, V. P.; Fedorov, P. I.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 215. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 223.] (b) Ershov, O. V.; Lipin, K. V.; Eremkin, A. V.; Kayukov, Ya. S.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 470. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 479.]