

Сухоруков Алексей Юрьевич

«Функционализация  $\alpha$ -углеродного атома в нитронатах: разработка методологии и применение в направленном органическом синтезе»

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

15 декабря 2017 года

Дата приема к защите

20 декабря 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

[vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

25 декабря 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

---

*на правах рукописи*



**СУХОРУКОВ АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ**

**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ  $\alpha$ -УГЛЕРОДНОГО АТОМА В НИТРОНАТАХ:  
РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ И ПРИМЕНЕНИЕ В НАПРАВЛЕННОМ  
ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

02.00.03 — Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Москва, 2018

Работа выполнена в Лаборатории функциональных органических соединений (№8)  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института  
органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

**НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: Иоффе Сема Лейбович**  
Профессор, доктор химических наук, заслуженный  
деятель науки РФ

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ  
ОППОНЕНТЫ:** **Малеев Виктор Иванович**  
Доктор химических наук, заведующий лабораторией  
асимметрического катализа ФГБУН Института  
элементоорганических соединений Российской  
академии наук

**Бабаев Евгений Вениаминович**  
Профессор, доктор химических наук, ведущий  
научный сотрудник кафедры органической химии  
ФГБОУ ВО Московского Государственного  
Университета им. М. В. Ломоносова

**Бокач Надежда Арсеньевна**  
Профессор РАН, доктор химических наук,  
профессор кафедры физической органической  
химии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского  
Государственного Университета

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:** ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов»

Защита состоится "28" марта 2018 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного  
совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении  
науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук  
по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном  
сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей  
аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской  
Федерации по адресу <http://vak3.ed.gov.ru>

Автореферат разослан \_\_\_ февраля 2018 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета

Д 002.222.01 доктор химических наук

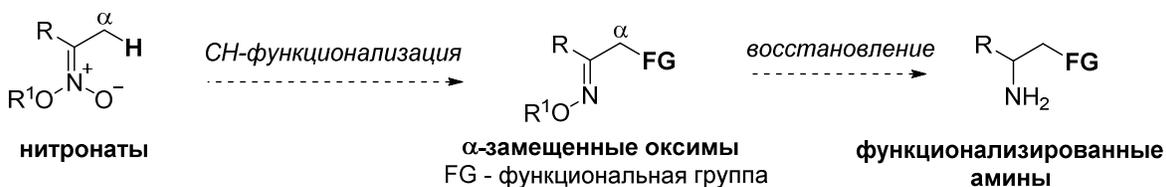


А.Д. Дильман

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** Для современного органического синтеза особую актуальность приобретает создание эффективных процессов, позволяющих осуществлять требуемое усложнение углеродного скелета молекулы в минимальное число стадий. Этим требованиям удовлетворяют процессы направленной C–H-активации, которые не требуют многостадийных трансформаций функциональных групп. По этой причине, поиск новых превращений органических соединений, приводящих к замене атомов водорода C–H связей на атомы углерода и гетероатомы, стал одним из наиболее актуальных направлений в органической химии.

Классической стратегией образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом являются реакции замещения активированного атома водорода в  $\alpha$ -положении к функциональным группам – карбонильной, имино- или нитро-группам. Эти превращения, в которых функциональные органические соединения выступают, как правило, в качестве  $\alpha$ -C-нуклеофильных синтонов, составляют основу современного органического синтеза. В то же время, нитронатная функция до настоящей работы оставалась практически не изученной с точки зрения реакционной способности своего  $\alpha$ -положения.



Отличительной особенностью нитронатов является наличие в их структуре слабой связи азот-кислород, что позволяет обеспечить инвертированную по сравнению с карбонильными соединениями  $\alpha$ -C-электрофильную реакционную способность. Подобные превращения должны протекать как внутримолекулярный редокс-процесс, приводящий к окислению  $\alpha$ -положения и восстановлению нитронатного фрагмента до оксимино-группы. Принимая во внимание доступность нитронатов разнообразного строения и возможности дальнейшего стереоселективного восстановления оксимино-группы, функционализация  $\alpha$ -углеродного атома может рассматриваться как новая стратегия использования нитронатов в органическом синтезе. Перспективность использования этой методологии для получения ценных азот-содержащих продуктов (в том числе

энантиомерно чистых) обеспечивает актуальность настоящего исследования.

**Цель работы.** Целью диссертационного исследования стала разработка новой методологии использования нитронатов в направленном органическом синтезе, основанной на процессах инверсии полярности их  $\alpha$ -положения и последующего восстановления образующихся в результате их  $\alpha$ -С–Н функционализации производных оксимов. Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

1) Разработка общего и универсального инструментария для функционализации  $\alpha$ -углеродного атома в нитронатах с образованием замещенных оксимов и их О-эфиров.

2) Изучение синтетического потенциала получаемых  $\alpha$ -функционализованных оксимов и их эфиров, в первую очередь с использованием процессов восстановления. Разработка селективных методов их трансформации в ценные азот-содержащие продукты – функционализированные амины, пирролидины, пирролизидины и т.д.

3) Демонстрация эффективности предлагаемой стратегии для решения задач направленного синтеза целевых молекул, представляющих интерес с точек зрения прикладной и фундаментальной химии.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В работе решена важная научно-прикладная проблема – предложена новая методология использования нитронатов в органическом синтезе, включающая в качестве ключевой стадии функционализацию их  $\alpha$ -положения, сопровождающуюся разрывом слабой связи N–O. Это новое направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных функционализированных азот-содержащих соединений, в том числе фармакологически активных веществ, лигандов для металлокомплексного катализа и новых гетерокаркасных систем.

Разработан общий двухстадийный подход к функционализации  $\alpha$ -положения О-алкил и О-силлилнитронатов, через их трансформацию в *N,N*-бис(окси)енамины под действием силилирующих агентов с последующим присоединением нуклеофилов по двойной С,С-связи при промотировании кислотами или основаниями Льюиса. С использованием предложенного подхода разработаны удобные методы получения  $\alpha$ -азидо-,  $\alpha$ -амино-,  $\alpha$ -галоген-,  $\alpha$ -нитроксидов, а также поли( $\beta$ -оксиминоалкил)аминов, содержащих до шести оксиминоалкильных остатков в молекуле. Предложены новые способы получения ранее труднодоступных  $\alpha$ -

замещенных циклических эфиров оксимов – изоксазолинов и 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов – в том числе по схеме “*one pot*” из циклических нитронатов.

Обнаружен необычный редокс-процесс, реализующийся при взаимодействии циклических нитронатов с ацилгалогенидами и приводящий к восстановлению связи N–O и галогенированию  $\alpha$ -положения нитроната. На базе этой реакции разработан эффективный метод получения труднодоступных 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов, несущих бромметильную группу при атоме C-3.

Показано, что замещение галогена в циклических эфирах  $\alpha$ -галогеноксимов посредством S<sub>N</sub>2 реакций или металл-катализируемых реакций кросс-сочетания открывает пути синтеза широчайшего круга функционализированных и гибридных гетероциклических производных ряда 1,2-оксазина и изоксазолина. Полученные продукты являются удобными интермедиатами в синтезе фармакологически активных веществ, таких как неприродные  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислоты,  $\gamma$ -лактамы и 1,2-диамины, содержащих несколько стереоцентров с заданной конфигурацией.

Предложен подход к сборке ранее не известной гетерокаркасной системы – 1,4,6,10-тетраазаадамантиана, изомерной уротропину (1,3,5,7-тетраазаадамантану). Ключевой стадией синтеза является ранее не описанная реакция внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп в предшествующих трис-оксимах, получаемых функционализацией  $\alpha$ -положения O-силонитронатов. С использованием этой стратегии получены родоначальник ряда 1,4,6,10-тетраазаадамантанов (т.н. "изоуротропин") и серия его C- и N-замещенных производных.

Осуществлен первый асимметрический синтез всех энантиомеров трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипа 4B (**СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**) с использованием на ключевой стадии процесса  $\alpha$ -C–H функционализации нитронатов. Разработанные схемы синтеза этих продуктов существенно эффективнее предложенных ранее компанией ГлаксоСмитКляйн, которые не позволяли получать целевые ингибиторы в энантиомерно чистом виде.

Исследованиями *in vitro* и *in silico* показано, что (+)- и (–)-энантиомеры **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО** существенно различаются по своей ингибирующей активности, что обусловлено различным характером их связывания с активным сайтом ФДЭ 4B. Высокая активность (–)-энантиомеров (IC<sub>50</sub> 15-84 нм) позволяет рассматривать их в качестве прототипов препаратов для терапии хронической обструктивной болезни

легких. Энантиомерно чистый ингибитор ФДЭ 4В (-)-СМРН был включен в программу доклинических испытаний ФАРМА-2020 Минпромторга РФ.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, интерпретации и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы защищены две диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук (Семакин А.Н., 2013 г. и Жмуров П.А., 2017 г.), подготовлены и защищены пять дипломных работ.

**Публикации и апробация работы.** По материалам диссертации опубликованы 40 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты работы были представлены автором в виде устных и приглашенных докладов на 10 международных и 6 российских научных конференциях.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 461 странице и включает 199 схем, 20 таблиц и 15 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов экспериментальной части, выводов и списка литературы (306 наименований). Литературный обзор посвящен известным подходам к функционализации  $\alpha$ -углеродного атома в азометин-*N*-оксидах.

**Основные положения и результаты, выносимые на защиту:**

– Новая методология синтетического использования нитронатов, разработка новых методов образования связей C-Hal, C-O, C-N и C-C с участием  $\alpha$ -углеродного атома нитронатов.

– Подход к получению 1,4,6,10-тетраазаадамантанов – новой гетерокаркасной системы, изомерной уротропину (1,3,5,7-тетраазаадамантану).

– Полный асимметрический синтез трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4В с использованием стратегии C-H функционализации нитронатов.

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – профессору С. Л. Иоффе и своим соавторам: к.х.н. А.Н. Семакину, к.х.н. А.А. Таболину, к.х.н. Ю.В. Нелюбиной, д.х.н. К.А. Лысенко, к.х.н. Ю.А. Хорошутинной, к.х.н. П.А. Жмурову, асп. И.С. Голованову, асп. Я.А. Наумович, А.В. Лесиву, Я.Д. Бойко, В.С. Дорохову, а также к.х.н. В. И. Чупахину, д.х.н. О.Л. Елисееву, д.х.н. А.Ю. Толбину и профессору К.С. Рангаппе за плодотворное сотрудничество.

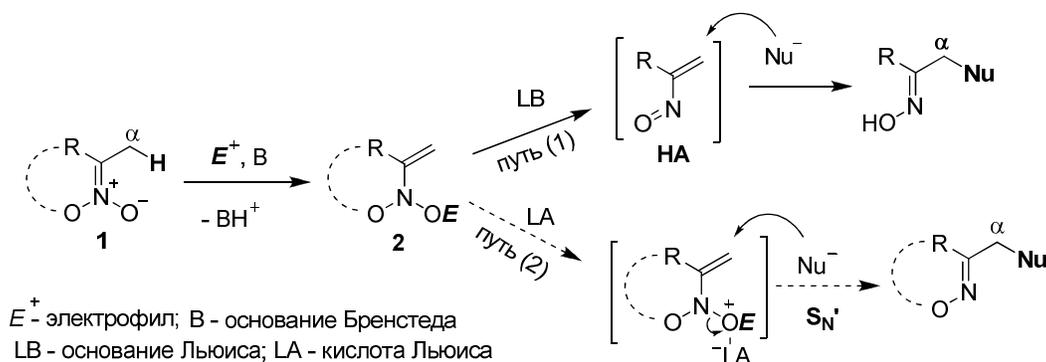
## Основное содержание работы

Исследования в рамках диссертационной работы проводились по двум основным направлениям. Первое связано с разработкой новых, универсальных и эффективных методов функционализации  $\alpha$ -положения в нитронатах, движущей силой которых является разрыв слабой связи N–O. Вторым важнейшим направлением стало применение процессов  $\alpha$ -функционализации нитронатов в синтезе практически значимых классов азотистых соединений, в том числе целевых молекул. Эта часть работы имела целью продемонстрировать высокий потенциал развиваемой в диссертационной работе стратегии для решения конкретных задач органического синтеза.

### 1. Разработка методов C–H функционализации $\alpha$ -положения в нитронатах

Для создания общей методологии функционализации  $\alpha$ -углеродного атома в нитронатах **1** был использован процесс их трансформации в *N,N*-бис(окси)енамины **2** под действием сильных электрофилов (в первую очередь, силилирующих агентов) и оснований, предложенный ранее С. Л. Иоффе и Г. Симхеном (Схема 1).

Схема 1



В структуре енаминов **2** связь азот-кислород ослаблена за счет сильных эффектов  $\pi \rightarrow \sigma_{N-O}^*$  и  $p_O \rightarrow \sigma_{N-O}^*$  гиперсопряжения и, соответственно, может подвергаться гетеролитическому расщеплению в реакциях с нуклеофилами. Можно представить два пути промотирования этого процесса, связанных с действием оснований и кислот Льюиса. В первом случае, атака основания Льюиса LB по электрофильному атому  $E$  вызывает расщепление нитрозоацетального фрагмента и генерацию высокореакционноспособных нитрозоалкенов **НА**, которые и реагируют с нуклеофилами (Схема 1, путь (1)). Во втором случае (Схема 1, путь (2)), кислота Льюиса LA, координируясь по атому кислорода связи N–O, облегчает ее разрыв в  $S_N'$

процессе под действием внешнего нуклеофила.

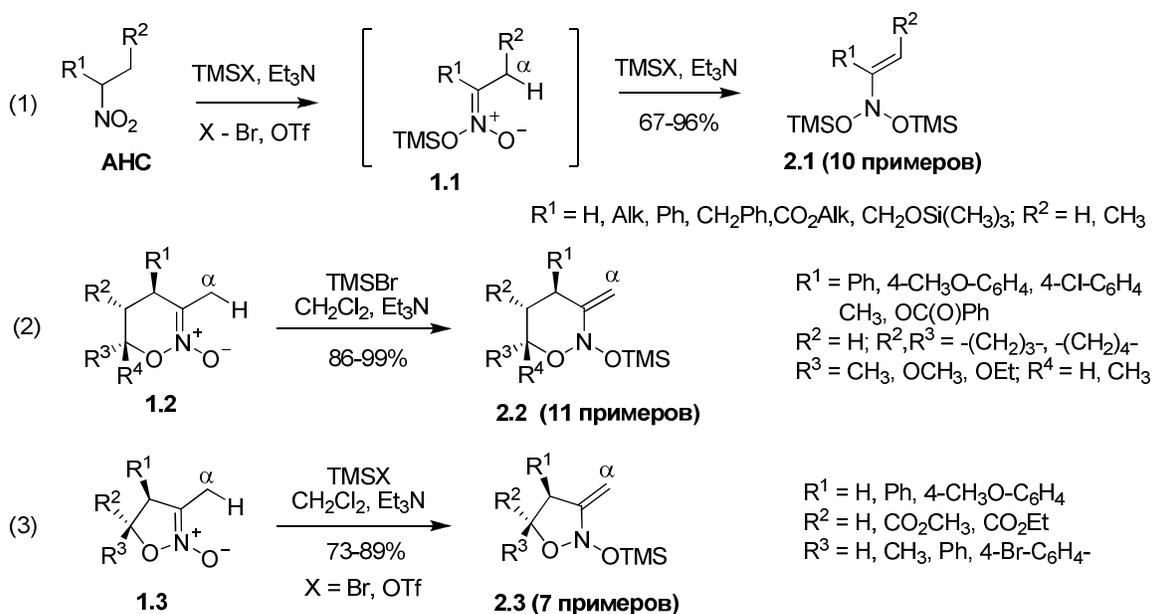
Отдельные примеры реализации первого пути известны в литературе, однако ввиду весьма ограниченного круга изученных нуклеофилов и енаминов **2** имеющиеся данные не позволяли определить область применения и общность этого процесса в целом. Путь (2) выглядел более перспективным, поскольку селективность процесса в этом случае может контролироваться за счет подбора кислоты Льюиса. Однако примеры его реализации до настоящей работы в литературе отсутствовали.

Процессы, показанные на Схеме 1, приводят к замещению  $\alpha$ -водородного атома у нитронатов **1** на нуклеофил с одновременным восстановлением семиполярной связи  $N^+-O^-$ . Таким образом, в результате этих превращений происходит функционализация  $\alpha$ -углеродного атома нитроната за счет восстановления  $NO_2$ -фрагмента.

### 1.1. Трансформация модельных нитронатов в *N,N*-бис(окси)енамины

При выборе объектов исследования стояла цель максимально охватить круг доступных на настоящее время типов нитронатов **1**. Поэтому в качестве модельных субстратов была выбрана широкая группа ациклических *O*-силил-нитронатов **1.1** (Схема 2), а также пяти- и шестичленных циклических *O*-алкилнитронатов **1.2** и **1.3**, соответственно, доступных из нитроалкенов.

Схема 2



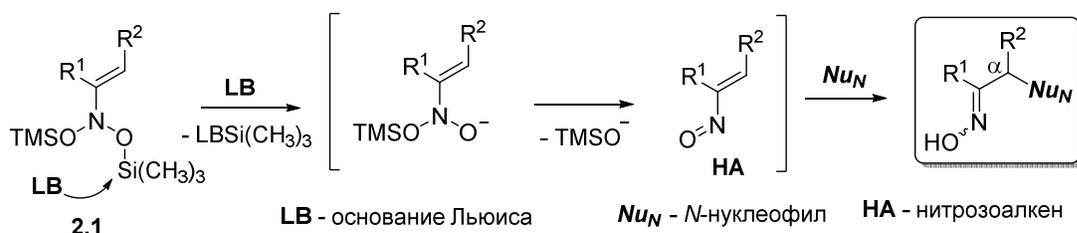
Эти нитронаты были трансформированы в соответствующие *N,N*-бис(окси)енамины **2.1-2.3** под действием смеси силилирующего агента

(триметилсилилбромида или трифлата) и триэтиламина (Схема 2). Синтез ациклических *N,N*-бис(силокси)енаминов **2.1** осуществляли напрямую двойным силилированием алифатических нитросоединений (АНС) через генерацию силилнитронатов **1.1** *in situ*.

### 1.2. Разработка методов сочетания *N,N*-бис(окси)енаминов с *N*-нуклеофилами при катализе основаниями Льюиса

Первой задачей в рамках создания новых методов  $\alpha$ -функционализации нитронатов **1** стало расширение круга нуклеофилов, вводимых в сочетание с *N,N*-бис(силокси)енаминами **2** в условиях промотирования основаниями Льюиса (Схема 3). В частности, усилия были сосредоточены на разработке методов присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** синтетически значимых *N*-нуклеофилов, таких как азид-анион, первичные амины и полиамины.

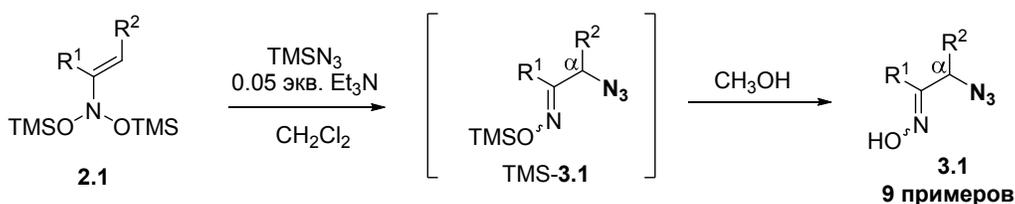
Схема 3



#### 1.2.1 Синтез $\alpha$ -азидо-замещенных оксимов из *N,N*-бис(окси)енаминов

Органические азиды являются синтетическими предшественниками аминов и триазолов – важных классов азот-содержащих фармакофорных соединений. Нами были предприняты попытки осуществить присоединение азид-аниона к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** с целью получения труднодоступных  $\alpha$ -азидооксимов **3**.

Схема 4



**Выходы 3.1 из 2.1:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**a**, 79%); R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H (**b**, 87%); R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H (**c**, 85%); R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H (**d**, 91%); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**e**, 95%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (**f**, 80%); R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = H (**g**, 92%); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = H (**h**, 87%); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (**i**, 93%)

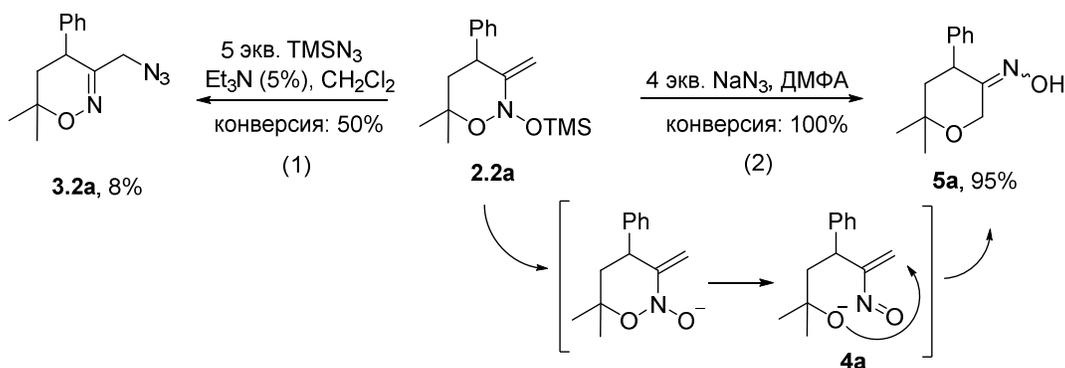
В результате исследования реакции *N,N*-бис(силокси)енаминов **2.1** с доступными источниками азид-аниона (NaN<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NN<sub>3</sub>, TMSN<sub>3</sub>) в различных условиях, было обнаружено, что наибольший выход целевых эфиров  $\alpha$ -азидооксимов **TMS-3.1**

достигается при использовании триметилсилилазида в присутствии каталитического количества триэтиламина (Схема 4). Результирующие силиловые эфиры TMS-**3.1** подвергали метанолизу с образованием  $\alpha$ -азидооксимов **3.1**, которые были выделены с высокими выходами. Важно отметить, что в реакцию одинаково хорошо вступали не только терминальные, но и менее реакционноспособные интернальные *N,N*-бис(силокси)енамины **2.1** с  $R^2 = \text{CH}_3$  (продукты **3.1f** и **3.1i** на Схеме 4).

Каталитическая роль триэтиламина, по-видимому, состоит в генерации нитрозоалкенов **НА** из *N,N*-бис(окси)енаминов **2.1** (Схема 3). При этом нуклеофилом, атакующим атом кремния в продуктах **2.1**, может быть как сам триэтиламин, так и азид-анион, возникающий в результате обратимой реакции между  $\text{TMSN}_3$  и  $\text{Et}_3\text{N}$ . Генерация **НА** подтверждается наблюдением кратковременной голубой окраски (УФ-Вид,  $\lambda_{\text{max}}$  738 нм) в первый момент реакции.

К сожалению, разработанный метод оказался не применим к циклическим *N,N*-бис(окси)енаминам типа **2.2**. Так, в реакции модельного *N,N*-бис(окси)енамина **2.2a** с триметилсилилазидом в присутствии триэтиламина наблюдались низкая конверсия и образование сложной смеси продуктов, в которой целевой азид **3.2a** составлял менее 10% (Схема 5, ур-е (1)). При взаимодействии енамина **2.2a** с азидом натрия в ДМФА конверсия была полной, однако продуктом, неожиданно, оказался оксим 2-пиранона **5a** (Схема 5, ур-е (2)). Последний, возникает, очевидно, в результате рециклизации промежуточного нитрозоалкена **4a**.

Схема 5

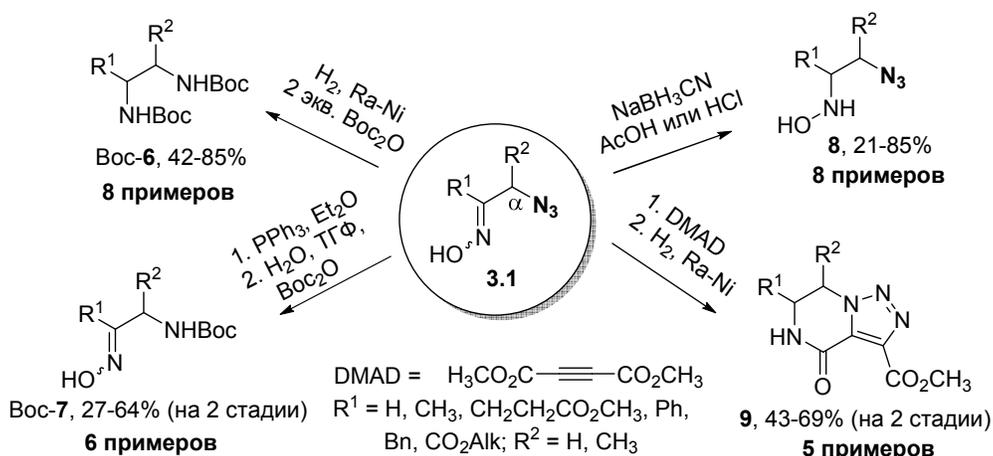


$\alpha$ -Азидооксимы **3**, до настоящей работы были практически неизвестны и, соответственно, их синтетический потенциал не был изучен. Они могут рассматриваться как удобные предшественники 1,2-диаминов, широко представленных в природных соединениях и фармакологически активных субстанциях. Эти возможности существенно расширяются за счет реализации

избирательного восстановления азидо- и оксимино-групп.

Как показано на Схеме 6, исчерпывающее гидрирование  $\alpha$ -азидооксимов **3.1** на никеле Ранея приводит к диаминам, которые выделяли в виде соответствующих бис-карбаматов Вос-6. Селективное восстановление азидо-группы без затрагивания оксимино-группы было достигнуто с помощью реакции Штаудингера с последующим гидролизом и защитой промежуточных иминофосфоранов в производные аминоксимов Вос-7. Наконец, избирательное восстановление оксимино-группы было осуществлено действием гидридного реагента – цианоборогидрида натрия – в кислой среде. В результате этого были получены ранее не известные  $\beta$ -азидогидроксиламины **8**.

Схема 6



[3+2]-Циклоприсоединение с участием азидо-группы позволяет получать гетероциклические продукты на основе  $\alpha$ -азидооксимов **3.1**. Это было продемонстрировано синтезом конденсированных триазолопиразинов **9** путем [3+2]-циклоприсоединения азидооксимов **3.1** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) и последующего гидрирования оксимино-группы, сопровождающегося замыканием шестичленного лактама (Схема 6).

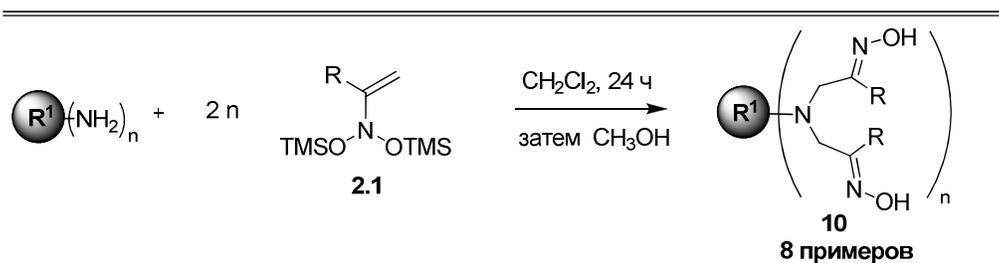
### 1.2.2 Синтез $\alpha$ -амино-замещенных оксимов и полиоксимов из *N,N*-бис(окси)енаминов

Алкилирование первичных аминов, а также ди- и полиаминов *N,N*-бис(окси)енаминами **2** открывает доступ к  $\alpha$ -аминооксимами **10**, которые интересны как лиганды для получения комплексов с переходными металлами. В этом контексте особый интерес представляют  $\alpha$ -аминооксимы, содержащие два и более  $\beta$ -оксиминоалкильных фрагмента, синтез которых обычно представляет трудную задачу. Комплексы металлов с такими хелатирующими полиазотистыми лигандами

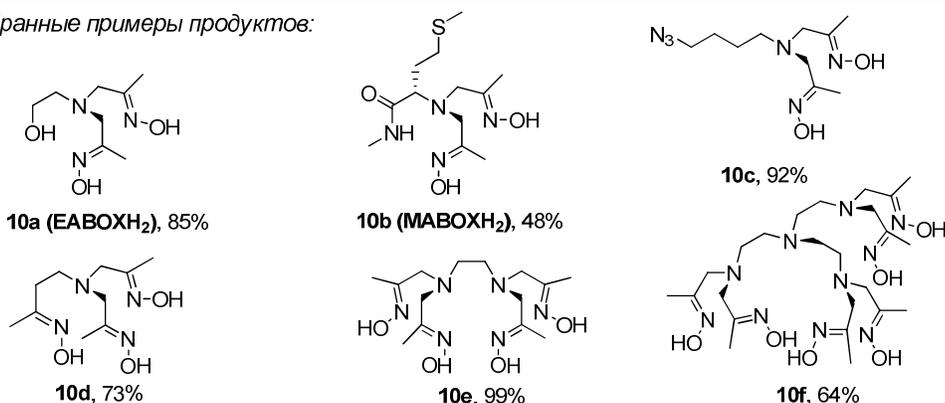
активны в каталитических процессах аэробного окисления спиртов и полимеризации алкенов.

Взаимодействие *N,N*-бис(окси)енаминов **2.1** с моноэтаноламином и *N*-метиламидом метионина привело к известным лигандам **10a** (**EABOXH<sub>2</sub>**) и **10b** (**MABOXH<sub>2</sub>**) с выходами 85% и 48%, соответственно (Схема 7).<sup>\*</sup> Важно отметить, что возможных побочных продуктов оксиминоалкилирования по гидроксигруппе и амидной функции зафиксировано не было. По аналогичной схеме были получены диоксимины **10c** и **10d**, содержащие азидо- или оксиминогруппы в боковой цепи.

Схема 7



Избранные примеры продуктов:



Высокая эффективность и селективность реакции оксиминоалкилирования сохраняется при присоединении нескольких остатков *N,N*-бис(силокси)енаминов **2.1** к полиаминам. Это показано успешным синтезом тетра- и гекса-оксиминов **10e** и **10f** из этилендиамина и трис(аминоэтил)амина, соответственно (Схема 7).

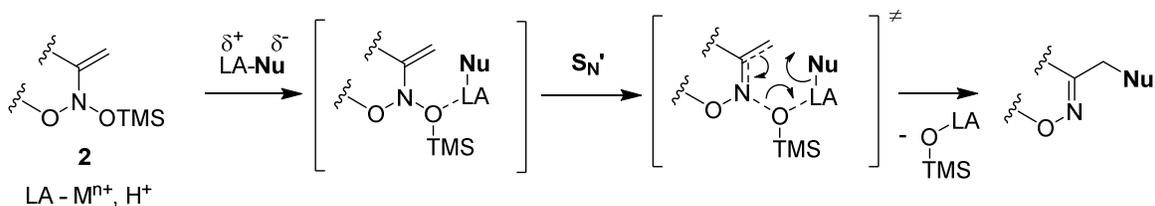
Реакция *N,N*-бис(силокси)енаминов **2.1** с аминами сопровождается появлением характерной голубоватой окраски смесей (УФ-Вид,  $\lambda_{\text{max}}$  738 нм), свидетельствующей о генерации нитрозоалкенов **НА**. Расщепление нитрозоацетального фрагмента до нитрозогруппы происходит, скорее всего, в результате атаки исходного амина  $R^1NH_2$  по атому кремния (см. Схему 3).

<sup>\*</sup> Ранее исследователям удалось достичь выходов 72% и 40%, соответственно, при использовании в качестве оксиминоалкилирующего реагента четвертичной соли  $CH_3C(NO_2)CH_2NEt_3^+Cl^-$ .

### 1.3 Разработка методов металл-промотируемого $S_N'$ замещения $N$ -окси-группы в $N,N$ -бис(окси)енаминах

Участие нестабильных нитрозоалкенов **НА** как интермедиатов в рассмотренных выше процессах ограничивает как круг нуклеофилов, так и круг  $N,N$ -бис(окси)енаминов **2**, которые могут успешно вводиться в сочетание. В этой связи нами были исследованы возможности промотирования нуклеофильного присоединения к  $N,N$ -бис(окси)енаминам **2** с помощью кислот Льюиса LA, как потенциально более общего процесса (Схема 8). Роль кислоты Льюиса состоит в облегчении гетеролитического разрыва связи N–O за счет координации с атомом кислорода нитрозоацетального фрагмента.

Схема 8



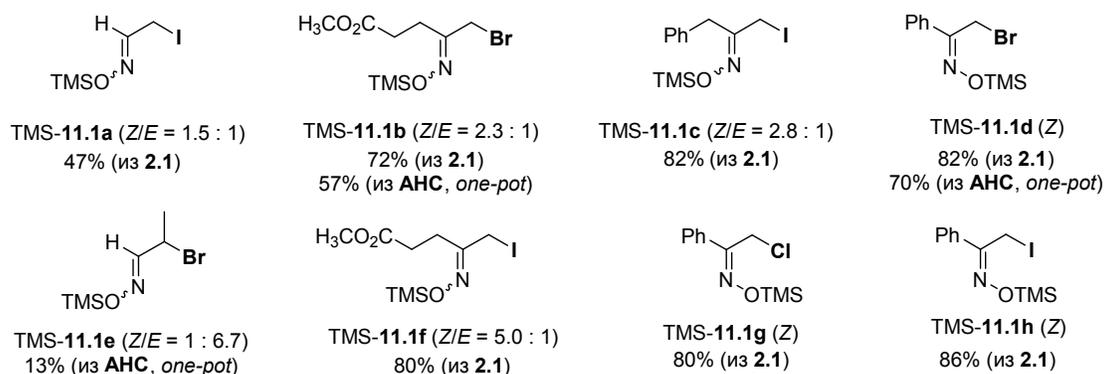
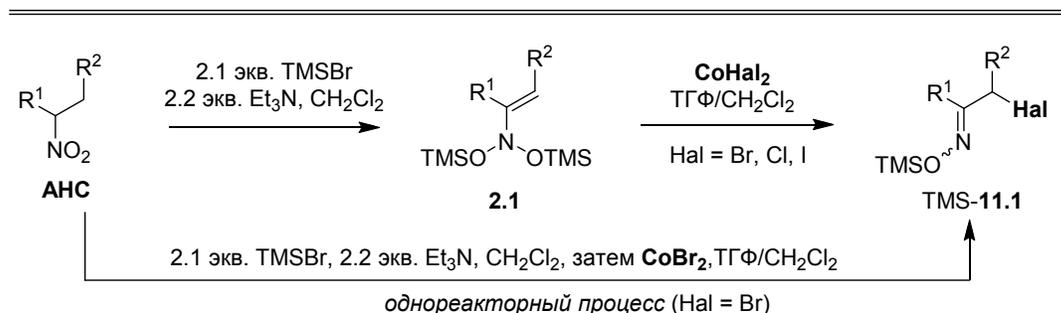
#### 1.3.1 Реакция $N,N$ -бис(окси)енаминов с галогенидами металлов. Введение атома галогена в $\alpha$ -положение нитронатов

Галогенид-анионы являются простейшими и универсальными нуклеофильными частицами – они легко вводятся в органическую молекулу и, затем могут быть замещены на другие функциональные группы. Поэтому при разработке обсуждаемой стратегии функционализации нитронатов **1** значительное внимание было уделено именно реакциям введения галогена в их  $\alpha$ -положение.

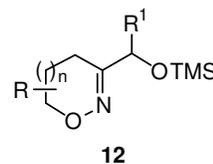
Мы предположили, что использование в реакции с  $N,N$ -бис(окси)енаминами **2** галогенидов металлов, сочетающих в себе одновременно нуклеофил и кислоту Льюиса, будет приводить к  $S_N'$  замещению триметилсилилокси-группы на галогенид-анион. Изучение галогенидов различных  $p$ - и  $d$ -металлов в реакции с  $N,N$ -бис(окси)енаминами **2** показало, что наиболее эффективно этот процесс реализуется при действии солей кобальта (II). Так, продуктами реакции  $N,N$ -бис(силокси)енаминов **2.1** с галогенидами кобальта (II) являются TMS-эфиры  $\alpha$ -галогеносимов TMS-**11.1**, образующиеся, как правило, с хорошими выходами (Схема 9). Важно отметить, что синтез эфиров  $\alpha$ -бромосимов TMS-**11.1** может быть осуществлен “one-pot” из соответствующих нитросоединений (без выделения

енаминов **2.1**), что показано на примере получения продуктов TMS-**11.1b,d,e**.

### Схема 9



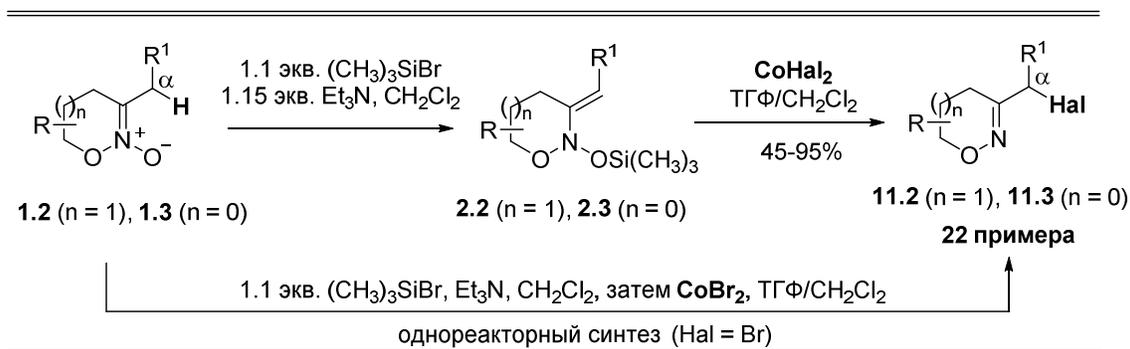
Эта процедура оказалась общей также и для широкого круга циклических *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминов **2.2** и приводила к целевым 3-галоалкил-замещенным 1,2-оксазинам **11.2** и изоксазолинам **11.3** с высокими выходами (Схема 10). Интересно, что при этом происходил исключительно разрыв *экзо*-циклической связи N–O. Основными побочными продуктами в этих превращениях были  $\alpha$ -силокси-производные **12** (5-15%) – продукты [1,3]-перегруппировки исходных енаминов **2**.



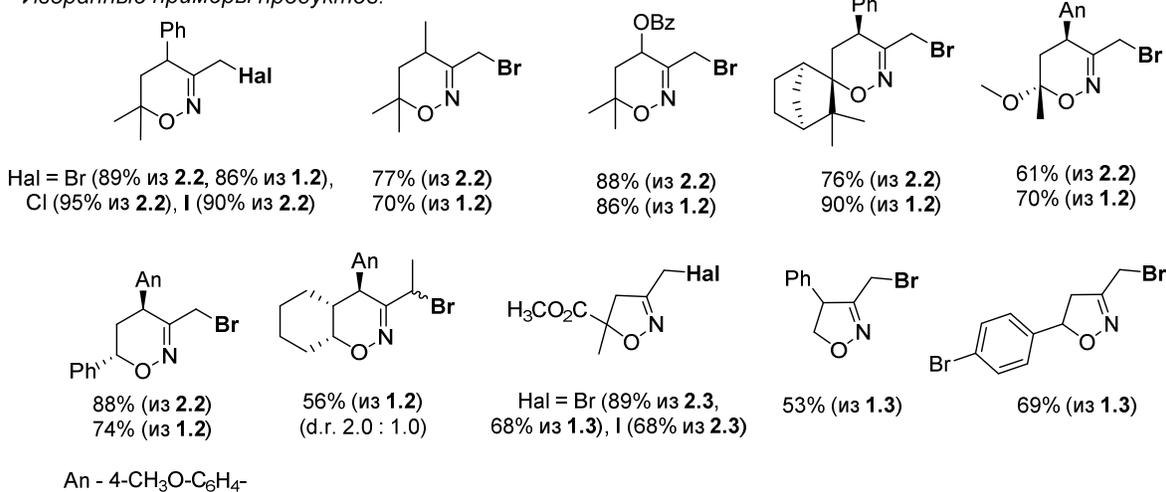
Для получения продуктов **11** могут быть использованы и другие, более дешевые галогениды металлов (например, цинка и магния) и неметаллов (например, TMSBr). Однако выходы продуктов в этом случае снижаются на 10-20%. Стоит подчеркнуть, что циклические эфиры  $\alpha$ -галогеноксимов типа **11.2** и **11.3** практически не доступны с помощью других методов.

Получение циклических эфиров  $\alpha$ -бромоксимов **11.2** и **11.3** (Hal = Br) может быть успешно реализовано с помощью однореакторной (“*one-pot*”) процедуры из соответствующих циклических нитронатов **1.2** и **1.3** без выделения промежуточных *N,N*-бис(окси)енаминов **2.2** и **2.3** (Схема 10). Этот процесс позволяет ввести атом брома в  $\alpha$ -положение циклического нитроната в одну синтетическую стадию.

### Схема 10



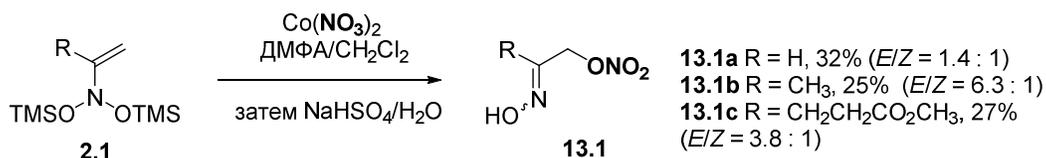
Избранные примеры продуктов:



### 1.3.2 Синтез α-нитрокси-замещенных оксимов и их циклических эфиров из N,N-бис(окси)енаминов

В качестве альтернативы галогенид-анионам в реакции с N,N-бис(окси)енаминами **2** можно рассматривать нитрат-анион, который также одновременно является и нуклеофилом, и нуклеофугом. Стоит отметить, что α-нитрокси-замещенные оксимины **13** до настоящей работы были практически неизвестны.

### Схема 11

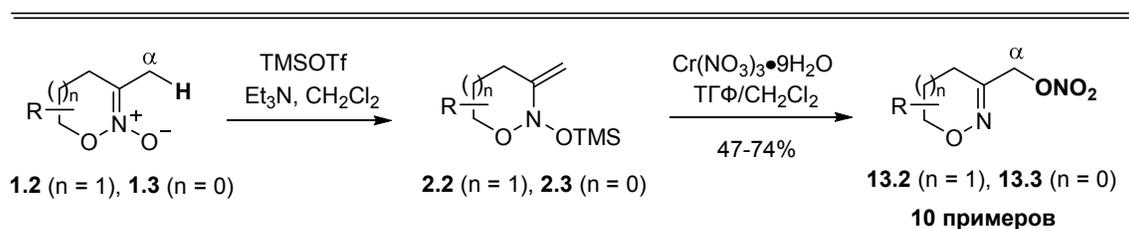


По аналогии с галогенидами кобальта, безводный Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> реагировал с N,N-бис(силокси)енаминами **2.1** с образованием α-нитроксиоксимов **13.1** (после десилилирования первоначальных TMS-эфиров действием водного раствора NaHSO<sub>4</sub>, Схема 11). С использованием этой процедуры, был впервые получен простейший α-

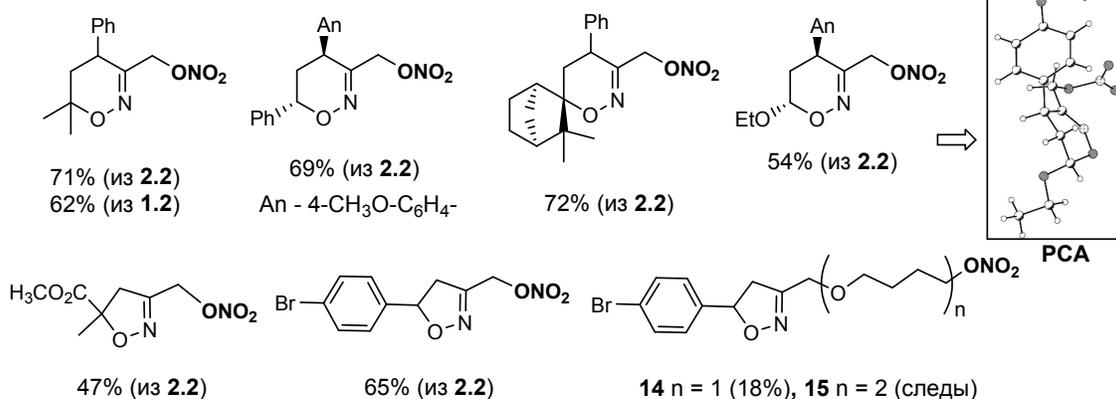
нитроксиоксим **13.1a** (2-(гидроксимино)этил нитрат). Выходы продуктов **13.1** умеренные, применение нитратов других металлов не привело к их увеличению.

Более гладко присоединение нитрат-аниона протекало к *N,N*-бис(окси)енаминам **2.2** и **2.3** циклической структуры. Нитраты различных *p*-, *d*- и *f*-металлов давали соответствующие нитро-эфиры **13**, причем наибольший выход наблюдался при использовании нитрата хрома (III) (даже в форме гидрата). С помощью этой методики была получена серия шести- и пятичленных циклических эфиров  $\alpha$ -нитроксиоксимов **13.2** и **13.3** из соответствующих *N,N*-бис(окси)енаминов **2.2** и **2.3** с хорошими выходами (Схема 12). В ряде случаев продукты **13.2** и **13.3** были получены напрямую из нитронатов **1.2** и **1.3** по схеме *one-pot*.

### Схема 12



Избранные примеры продуктов:



Интересно, что среди побочных продуктов в ряде случаев были идентифицированы эфиры типа **14** и **15**, возникающие в результате внедрения тетрагидрофурана. Образование этих продуктов может свидетельствовать об участии высокоэлектрофильных катионов **A** как интермедиатов в процессе  $S_N'$  замещения TMSO-группы.

$\alpha$ -Нитрокси-замещенные производные оксимов типа **13** представляют интерес не только как полупродукты в дальнейшем синтезе  $\alpha$ -функционализированных производных оксимов, но и как потенциальные NO-доноры и высокоэнергетические соединения.



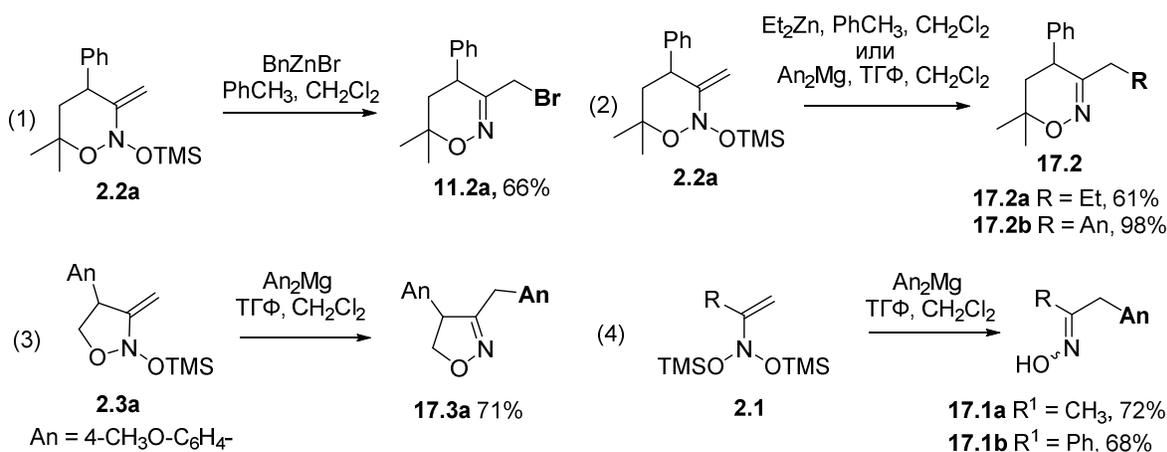


замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов **3.2** и изоксазолинов **3.3** с умеренными-хорошими выходами на выделенные продукты.

### 1.3.5 Присоединение металлоорганических соединений к *N,N*-бис(окси)енаминам

Присоединение к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** металлоорганических соединений представлялось перспективным с точки зрения разработки новых подходов к образованию связи углерод-углерод на основе нитронов **1**. Однако галоген-содержащие металлоорганические соединения  $\text{RMHal}$  не могли быть использованы ввиду конкурирующей реакции с галогенид-анионом (Схема 15, ур-е (1)).

Схема 15



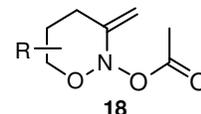
Эта проблема была успешно решена за счет применения симметричных металлоорганических реагентов. Так, бис(4-метоксифенил)магний  $\text{Mg}(\text{An})_2$  и диэтилцинк  $\text{ZnEt}_2$  гладко вступают в реакцию с различными типами *N,N*-бис(окси)енаминов **2**, давая соответствующие продукты C,C-сочетания **17** с хорошими выходами (Схема 15, ур-я (2)-(4)). Попытки использовать литий-органические соединения ( $^t\text{BuLi}$ ) приводили лишь к сложным смесям продуктов.

Результаты, изложенные в разделе 1.3, свидетельствуют о фундаментальных отличиях в механизмах нуклеофильного присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** в условиях промотирования основаниями и кислотами Льюиса. В присутствии кислот Льюиса в реакцию с нуклеофилами легко вступают циклические *N*-алкокси,*N*-силоксиенамины **2.2** и **2.3**, которые являются весьма проблематичными субстратами в условиях основной активации. При промотировании кислотами Льюиса в сочетании с *N,N*-бис(окси)енаминами **2** были введены совершенно иные типы нуклеофилов, нежели в основных условиях – галогенид-, нитрат-, карбоксилат-анионы, а также металлоорганические соединения.

Таким образом, присоединение нуклеофилов к енаминам **2** при содействии кислот Льюиса можно рассматривать как новый  $S_N'$  процесс, движущей силой которого является гетеролитический разрыв слабой связи N–O.

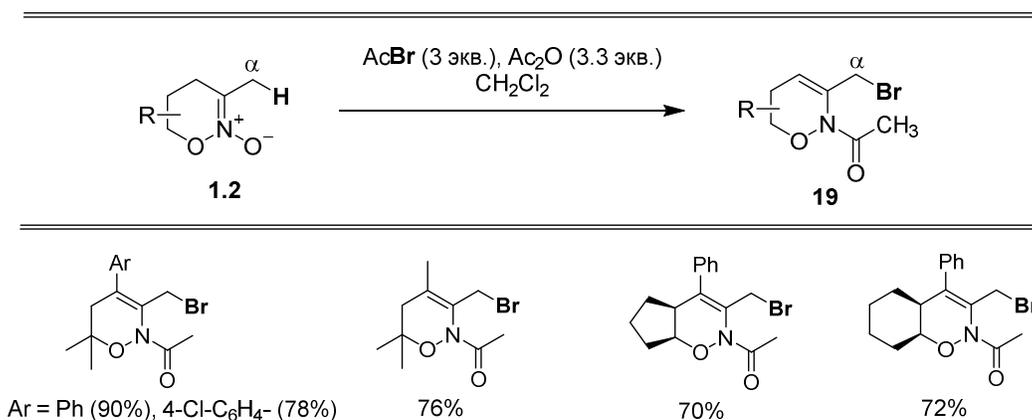
#### 1.4 Ацилирование циклических нитронатов

В рассмотренных в разделе 1.3 превращениях  $S_N'$  замещение силоксильной группы в *N,N*-бис(окси)енаминах **2** реализуется при содействии кислот Льюиса. Мы предположили, что *N,N*-бис(окси)енамины, содержащие у атома азота группы, обладающие лучшей уходящей способностью по сравнению с триметилсилоксильным анионом (например, енамины **18**), будут вступать в сочетание с нуклеофилами без дополнительной активации кислотами Льюиса. Стоит отметить, что ранее попытки генерации подобных *N*-ацилоксиенаминов из нитронатов не проводились.



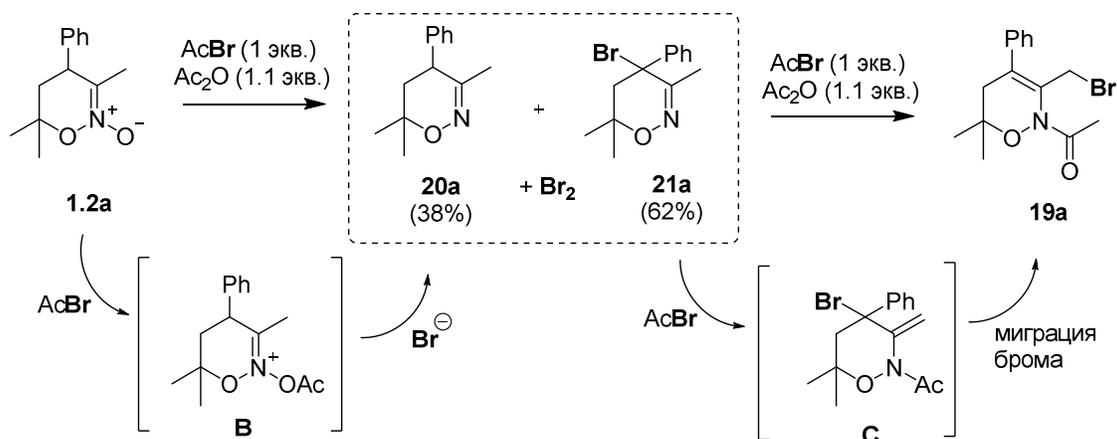
Действительно, при взаимодействии нитронатов **1.2** с избытком смеси AcBr/Ac<sub>2</sub>O в хлористом метиле при комнатной температуре были получены 3-бромметил-замещенные 2*H*-1,2-оксазины **19** с хорошими выходами (Схема 16). Это превращение напоминает рассмотренный на Схеме 10 процесс трансформации нитронатов **1.2** в 3-галометил-замещенные циклические эфиры оксимов **11.2**, однако здесь не требуется предварительное силилирование нитроната.

Схема 16



Исследования механизма образования продуктов **19** показало, однако, совершенно иной характер превращений. Так, в эксперименте по ацилированию модельного нитроната **1.2a** одним эквивалентом AcBr неожиданно было зафиксировано образование смеси 1,2-оксазина **20a**, его 4-бром-производного **21a** и молекулярного брома (Схема 17).

### Схема 17



Образование 1,2-оксазина **20a** и  $\text{Br}_2$  свидетельствуют о наличии редокс-процесса в изучаемой реакции, вероятно, восстановления промежуточного *N*-ацилоксииминиевого катиона **B** бромид-анионом (Схема 17). Последующее бромирование 1,2-оксазина **20a** в условиях реакции дает бром-производное **21a**. Ацилирование выделенного 4-бром-1,2-оксазина **21a** давало конечный продукт **19a**, вероятно, через [1,3]-миграцию брома в интермедиате **C**. Таким образом, в ходе превращения нитронатов **1.2** в бромиды **19** атом брома несколько раз меняет свое положение и степень окисления.

Рассмотренный выше редокс-процесс, приводящий к внедрению брома в  $\alpha$ -положение циклических нитронатов, не имеет близких аналогий в химии азот-кислородных систем.

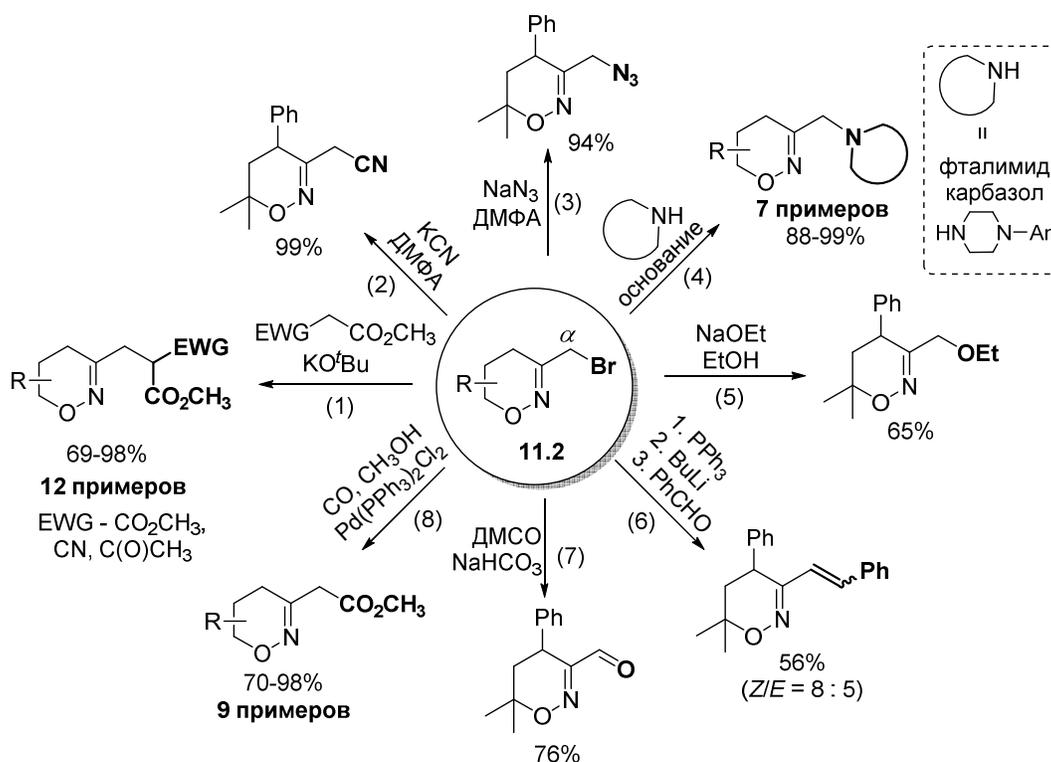
#### 1.5 Синтез $\alpha$ -функционализованных циклических эфиров оксимов из соответствующих $\alpha$ -галоген-производных

Замещение атома галогена в продуктах **11** открывает путь к самым разнообразным  $\alpha$ -замещенным оксимам и их производным (Схема 18). Нами успешно осуществлено замещение брома в бромиды **11.2** на *S*-нуклеофилы (анионы диметилмалоната, ацетоуксусного эфира, цианоуксусного эфира, цианид-анион, ур-я (1) и (2)), *N*-нуклеофилы (азид-анион, фталимид-анион, карбазол и *N*-(4-метоксифенил)пиперидин,<sup>\*</sup> ур-я (3) и (4)) и *O*-нуклеофилы (этилат-анион, ур-е (5)). В целом, активность галогенидов **11.2** в реакциях нуклеофильного замещения сопоставима с активностью аллилгалогендов.

<sup>\*</sup> Исследование реакций с карбазолом и *N*-(4-метоксифенил)пиперидином выполнено совместно с сотрудниками проф. К. С. Рангаппы (университет Майсура, Индия).

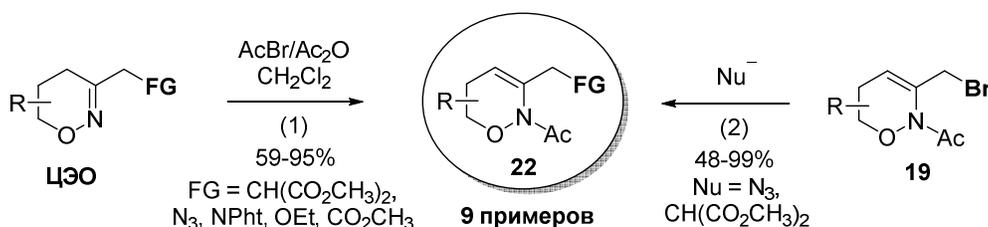
Помимо реакций нуклеофильного замещения, для бромидов **11.2** реализованы и некоторые другие трансформации, в частности получение фосфониевой соли и реакция Виттига с ее участием, а также окисление в альдегиды по методу Корнблюма (ур-я (6) и (7), соответственно). Бромиды **11.2** активны в Pd-катализируемых реакциях C,C-кросс-сочетания, что было показано на примере реакции каталитического карбонилирования с использованием катализатора  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (ур-е (8)).\*

Схема 18



Шестичленные циклические эфиры оксимов (ЦЭО) могут быть дополнительно модифицированы по атому азота с помощью реакции ацилирования системой  $\text{AcBr}/\text{Ac}_2\text{O}$  с образованием соответствующих 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов **22** (Схема 19, ур-е (1)).

Схема 19



Эти продукты могут быть также синтезированы путем реакции

\* Исследования проведены совместно с д.х.н. О. Л. Елисеевым (лаб. № 40 ИОХ РАН).

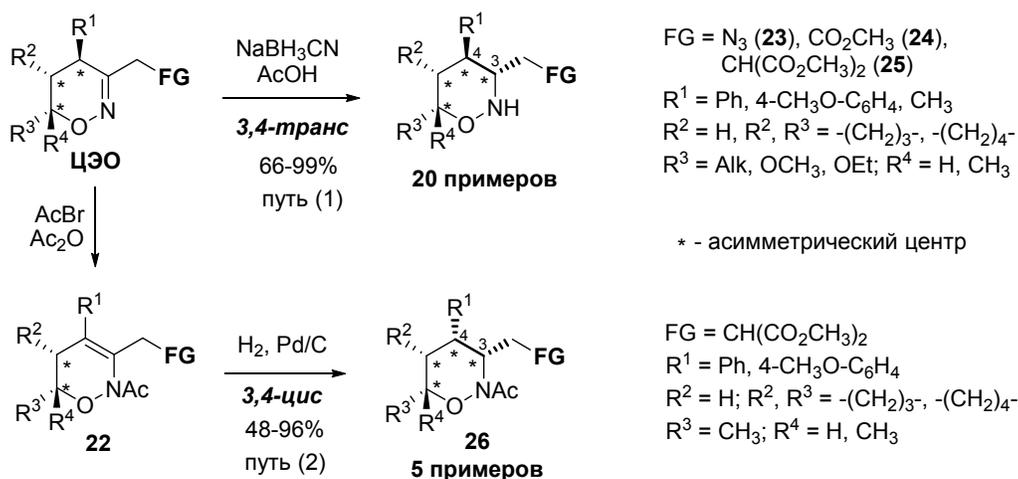
нуклеофильного замещения галогена в бромидах **19** (Схема 19, ур-е (2)).

### 1.6 Трансформация функционализированных циклических эфиров оксимов в amino-производные

Циклические эфиры оксимов ЦЭО – продукты С–Н функционализации циклических нитронатов **1.2** и **1.3** – интересны как интермедиаты в синтезе ряда значимых в прикладном отношении продуктов. В частности, реакции восстановления в них оксимино-группы могут рассматриваться как путь к фармакологически активным функционализированным аминам и их производным, таким как 1,2-диамины, неприродные аминокислоты, а также  $\gamma$ -лактамы.

В ходе восстановления оксимино-группы возникает новый стереоцентр, что ставит проблему диастереоселективности в случае субстратов, уже содержащих асимметрические атомы углерода. Нами было предложено два общих подхода, обеспечивающих стереодивергентное восстановление С=N связи в шестичленных циклических О-эфирах оксимов (Схема 20). Первый подход (путь (1)) заключается в гидридном восстановлении ЦЭО цианоборогидридом натрия. Изучение стереохимии этого процесса показало, что целевые продукты **23-25** практически всегда имеют 3,4-*транс*-расположение заместителей в цикле.

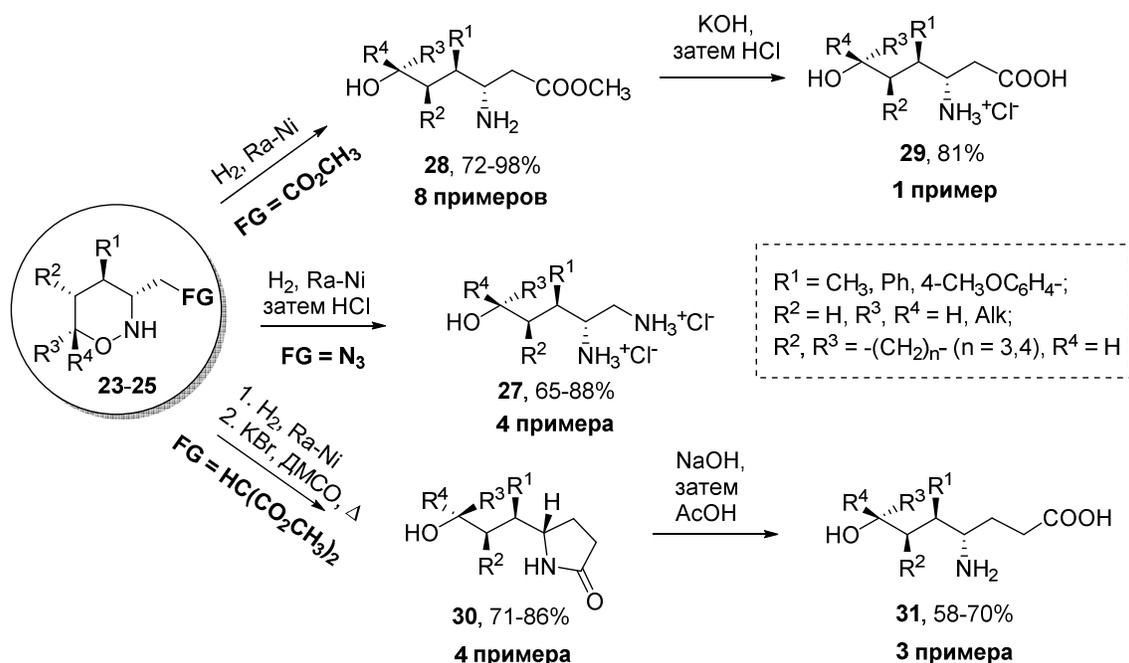
Схема 20



Второй путь включает рассмотренную выше трансформацию ЦЭО в *N*-ацилпроизводные **22**, и последующее гидрирование двойной С,С-связи (Схема 20, путь (2)). Стереохимия продуктов **26** противоположна стереохимическому результату гидридного восстановления ЦЭО, так как каталитическое гидрирование двойной С,С-связи обычно протекает как *син*-присоединение.

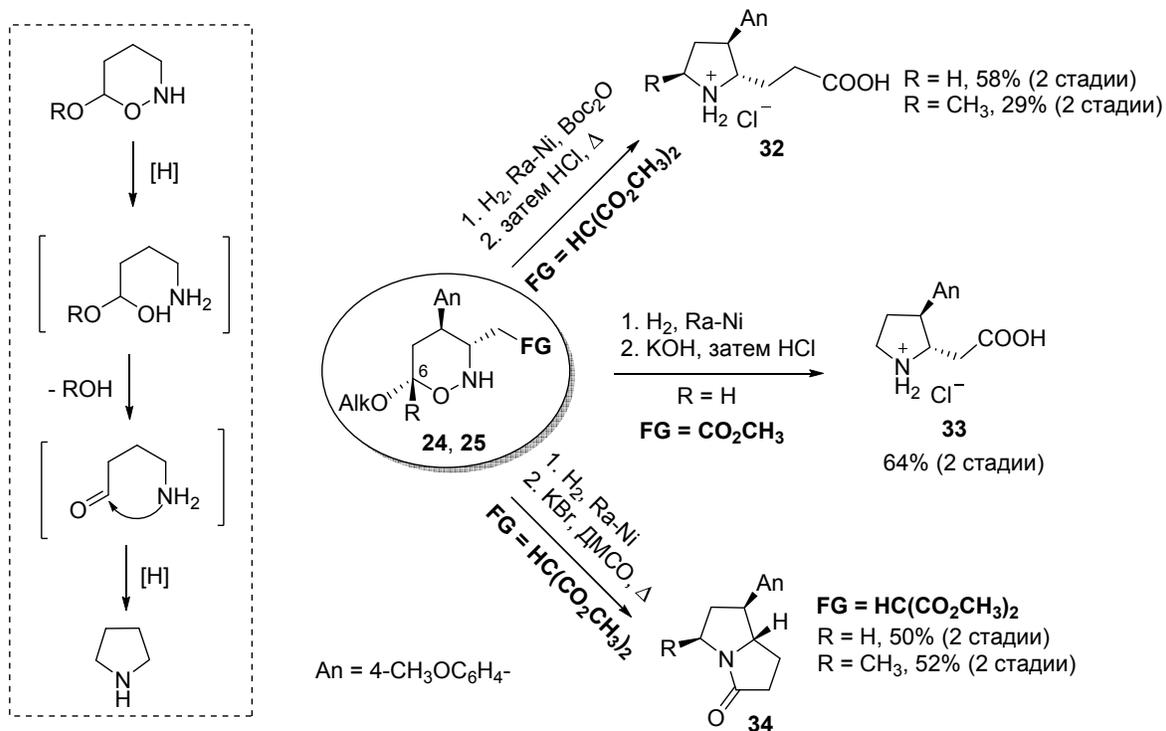
Посредством гидрогенолиза связи N–O, циклические производные гидроксиламинов **23-25** могут быть трансформированы в широкий круг функционализированных δ-аминоспиртов и их производных, содержащих до 4-х смежных стереоцентров с заданной относительной конфигурацией (Схема 21). Так, гидрирование 3-азидометил-замещенных оксазинов **23** (FG = N<sub>3</sub>) на никеле Ранея давало соответствующие диаминоспирты **27** (выделены в форме гидрохлоридов). Восстановление оксазинов **24** (FG = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) гладко приводило к метиловым эфирам β-аминокислот **28**, гидролизом которых можно получать гидрохлориды аминокислот **29**. Восстановление оксазинов **24** (FG = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) гладко приводило к метиловым эфирам β-аминокислот **28**, гидролизом которых можно получать гидрохлориды аминокислот **29**. Восстановление 1,2-оксазинов **25**, несущих остаток диметилмалоната (FG = HC(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), сопровождалось лактамизацией с участием одной из сложноэфирных групп. Удаление оставшейся карбоксиметильной группы по методу Крапчо давало γ-лактамы **30** с хорошими выходами. Гидролизом последних были получены несколько неприродных γ-аминокислот **31**, аналогов ГАМК.

Схема 21



В случае субстратов **24** и **25**, содержащих алкоксильную группу в положении С-6, при гидрировании 1,2-оксазинового цикла протекает внутримолекулярное восстановительное аминирование, приводящее к замыканию пирролидинового кольца (Схема 22). С использованием этого восстановительного домино-процесса, были получены замещенные производные гомологов пролина **32** и **33**, а также пирролизидиноны **34** в диастереомерно чистом виде.

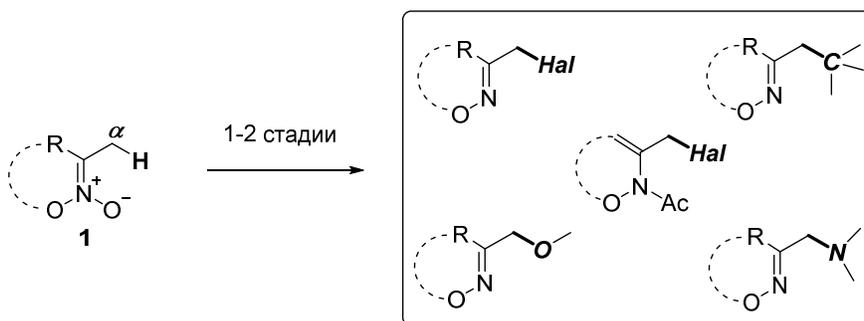
### Схема 22



\*\*\*

Таким образом, в первой части диссертации разработаны новые общие методы функционализации  $\alpha$ -углеродного атома в нитронатах циклической и ациклической структуры с образованием связей C-Hal, C-O, C-N и C-C (Схема 23). С использованием этих методов получена широкая гамма производных  $\alpha$ -замещенных оксимов, труднодоступных другими методами. Полученные оксими и их эфиры интересны не только сами по себе (биоактивные вещества и лиганды), но и прежде всего как полупродукты в синтезе ценных органических соединений, таких как диамины, аминокислоты и их производные.

### Схема 23



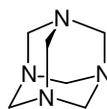
## 2. Использование стратегии C-N функционализации нитронатов для решения конкретных задач направленного органического синтеза

Благодаря разработанным в диссертации методам, теперь функционализация  $\alpha$ -положения нитронатов может рассматриваться как общая и эффективная стратегия получения самых разнообразных замещенных оксимов из доступных предшественников. Однако, зачастую, новые превращения, показанные лишь на модельных субстратах, могут быть не применимы к решению конкретных задач направленного органического синтеза. Поэтому во второй части работы усилия были сосредоточены на демонстрации эффективности предлагаемой в диссертации методологии  $\alpha$ -C-N функционализации нитронатов к синтезу целевых соединений, а именно 1,4,6,10-тетраазаадамантина (ранее не известной гетерокаркасной системы, изомерной уротропину) и трех высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы 4B.

### 2.1 Синтез 1,4,6,10-тетраазаадамантина (“изоуротропина”) и его производных

Уротропин (1,3,5,7-тетраазаадамантан), полученный впервые А. М. Бутлеровым в 1859 году, является одним из наиболее известных гетероадамантанов. Это обусловлено не только эстетической привлекательностью его высокосимметричного каркаса, но и высокой практической значимостью уротропина как лекарственного препарата, сырья для производства полимеров и высокоэнергетических соединений, а также реагента для органического синтеза.

Структура уротропина, представляющая собой адамантановый каркас с четырьмя включенными атома азота, уникальна. До настоящей работы он являлся единственным представителем семейства тетраазаадамантанов. Поскольку не любое расположение гетероатомов в адамантановом каркасе может приводить к стабильной структуре, возможность существования других тетраазаадамантанов, изомерных уротропину представляет безусловный фундаментальный интерес. \* Мы поставили цель разработать подход к получению  $C_{3v}$ -симметричного изомера уротропина – 1,4,6,10-тетраазаадамантина (“изоуротропина”) и его производных. Согласно предварительным квантово-химическим расчетам (метод G3(MP2)), “изоуротропин” более термодинамически стабилен, чем уротропин, что



1,3,5,7-  
Тетраазаадамантан  
(Уротропин)



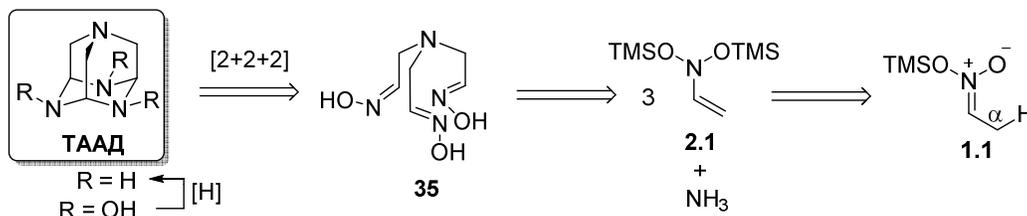
1,4,6,10-  
Тетраазаадамантан  
(“Изоуротропин”)

\* Всего возможно четыре изомерных тетраазаадамантина, отличающихся расположением атомов азота в адамантановом каркасе и не имеющих связей азот-азот.

подтверждало принципиальную возможность существования его производных.

Предлагаемым подходом к конструированию каркаса 1,4,6,10-тетраазаадамантиана (ТААД) стала внутримолекулярная циклотримеризация ([2+2+2]-аннелирование) C=N связей в предшественниках – трис( $\beta$ -оксиминоалкил)аминах **35**. Последние предполагалось получать с использованием вышеописанной стратегии функционализации  $\alpha$ -положения силилнитронатов **1.1** – путем трехкратного оксиминоалкилирования аммиака *N,N*-бис(силокси)енаминами **2.1** (Схема 24).

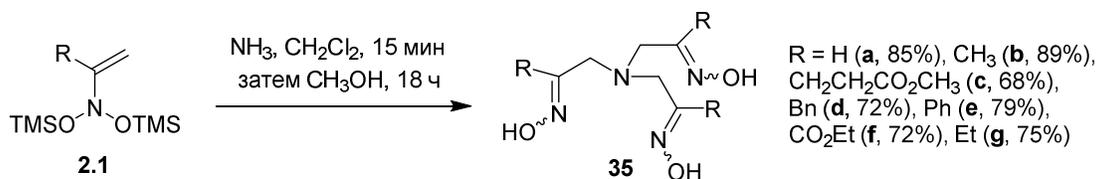
Схема 24



### 2.1.1 Синтез трис( $\beta$ -оксиминоалкил)аминов

Для получения трис-оксимов **35** на первом этапе было исследовано взаимодействие *N,N*-бис(силокси)енаминов **2.1** с аммиаком. Оказалось, что в широком диапазоне соотношений **2.1**/аммиак основными продуктами являются целевые трис-оксимы **35**, а заметное образование продуктов моно- и диприсоединения происходило лишь при 20-кратном избытке аммиака. Наиболее высоких выходов трис-оксимов **35** удалось достичь при барботировании сухого аммиака через раствор енамина **2.1** в хлористом метиле с последующим добавлением метанола для завершения реакции и десилилирования ее продукта (Схема 25). Реакция была легко масштабирована на количествах десятков миллимоль.

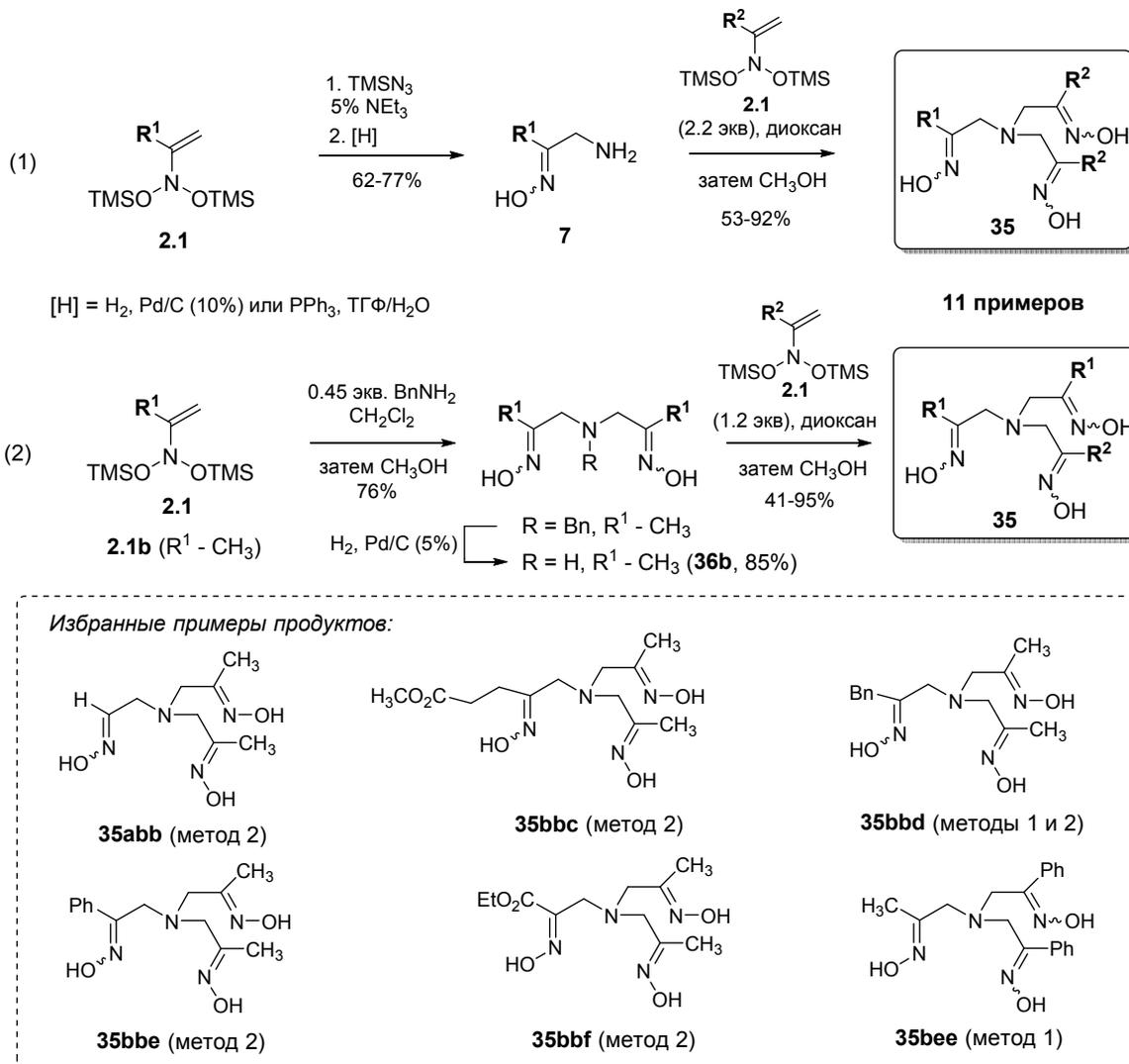
Схема 25



Для получения несимметричных трис-оксимов **35**, содержащих два типа оксиминоалкильных групп, было предложено две альтернативные схемы синтеза (Схема 26). Первая (Схема 26, ур-е (1)) предполагает использование в качестве полупродуктов  $\alpha$ -аминооксимов **7**, которые получали присоединением (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2.1** с последующим селективным восстановлением азидо-группы (каталитическим гидрированием или обработкой трифенилфосфином).

Заключительная стадия синтеза – сочетание  $\alpha$ -аминооксимов **7** с различными *N,N*-бис(силокси)енаминами **2.1** – после метанолиза давала соответствующие несимметричные трис-оксимы **35**.

Схема 26



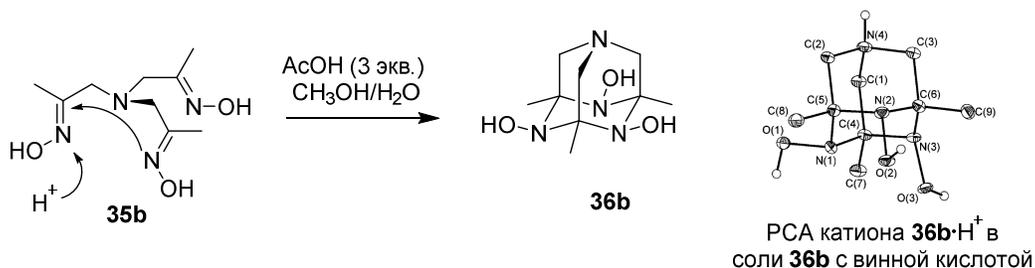
Для осуществления второго варианта синтеза несимметричных трис-оксимов **35** (Схема 26, ур-е (2)) был получен вторичный амин **36b** путем двойного алкилирования бензиламина енамином **2.1b** и последующего восстановительного дебензилирования водородом на палладиевом катализаторе. Обработка диоксима **36b** различными *N,N*-бис(силокси)енаминами **2.1** приводила с хорошими выходами к целевым несимметричным трис-оксимам **35**. Большинство трис-оксимов **35** были получены в виде динамических смесей *E/Z*-изомеров.

### 2.1.2 Внутримолекулярная циклотримеризация оксимино-групп в трис-оксимах

Второй задачей на пути к получению целевой структуры “изоуротропина” стало осуществление внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп в трис-оксимах **35**. Несмотря на то, что реакции циклотримеризации являются характерным свойством азометинов, для оксимов эти процессы практически не известны.

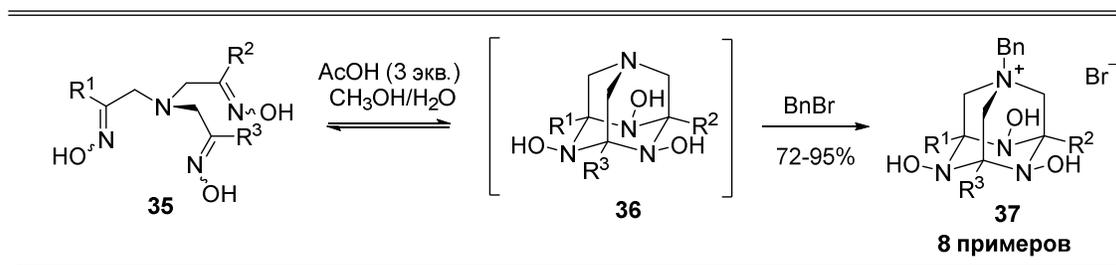
Трис-оксимы **35**, в большинстве своем являются совершенно стабильными соединениями и самопроизвольно не циклизируются в изомерные 1,4,6,10-тетразаадамантаны **36**. Подробное исследование различных катализаторов и промоторов (кислоты, основания Бренстеда и Льюиса, соли d-металлов) показало, что процесс циклизации модельного трис-оксима **35b** практически количественно реализуется под действием протонных кислот средней силы, в частности уксусной кислоты (Схема 27). Каталитическая роль кислоты, по-видимому, состоит в протонировании атома азота оксимино-группы, приводящем к увеличению ее электрофильности и облегчению атаки на нее атома азота соседней связи C=N. Строение ТААД **36b** было однозначно подтверждено методом РСА для соли с винной кислотой.

Схема 27

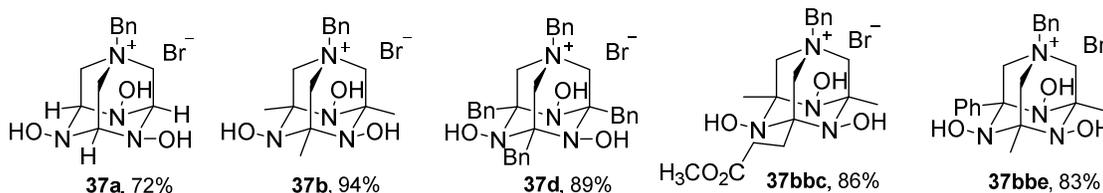


Более подробное изучение этой циклизации на различных трис-оксимах **35** показало, что она носит обратимый характер, а доля адамантановой формы **36** в равновесии кардинальным образом зависит от природы заместителей при оксимино-группах (Схема 28). Стерически ненагруженные группы способствуют доминированию в равновесии ТААД-формы **36**, а в случае объемных заместителей преобладает раскрытая форма трис-оксима **35** (вплоть до полного отсутствия ТААД-формы в случае трис-оксима **35d**, содержащего три бензильные группы). Этот результат, очевидно, связан с невысокой термодинамической стабильностью ТААД **36** в виде свободных оснований.

## Схема 28



Избранные примеры продуктов:



Для смещения равновесия в сторону образования целевых 1,4,6,10-тетраазаадамантанов нами был предложен подход, основанный на кватернизации узлового атома азота с образованием четвертичных солей ТААД **37** (Схема 28). В присутствии бензилбромида (1.5 экв.) и уксусной кислоты (3 экв.) большинство изученных трис-оксимов **35** нацело конвертировались в соответствующие *N*-бензильные соли ТААД **37**.<sup>\*</sup> Лишь трис-оксимы **35e** и **35f** с тремя фенильными и сложноэфирными группами не давали соответствующих 1,4,6,10-тетраазаадамантанов в этих условиях. Однако, если эти группы находятся в комбинации с другими заместителями в несимметрично-замещенных трис-оксимах **35**, то образование соответствующих производных ТААД вполне возможно (например, продукт **37bbe** на Схеме 28).

Таким образом, впервые удалось реализовать внутримолекулярную циклотримеризацию оксимино-групп и выявить структурные условия для ее осуществления. Это позволило разработать стратегию сборки 1,4,6,10-тетраазаадамантанового каркаса и продемонстрировать его устойчивость.

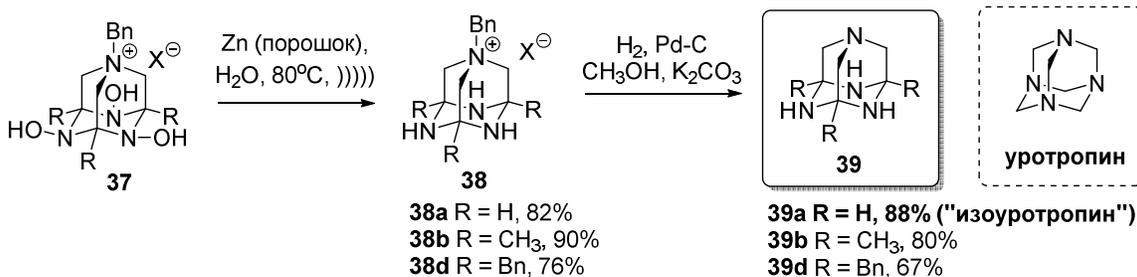
### 2.1.3 Синтез “изоуротропина” и его *S*-производных

Заключительным этапом в получении “изоуротропина” и его производных **39** стало восстановление *N*-окси-фрагментов в продуктах **37**. В результате скрининга восстановителей было обнаружено, что обработка солей **37** порошкообразным цинком в водном метаноле при ультразвуковом воздействии приводила к

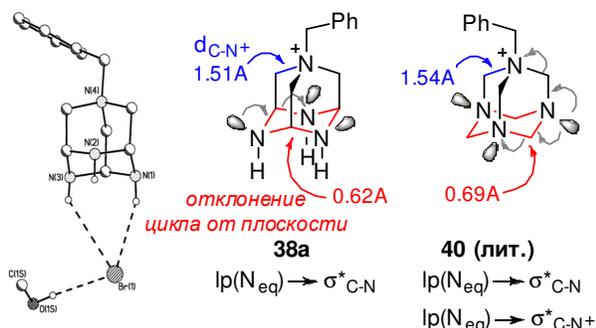
<sup>\*</sup> Выбор бензилбромида в качестве кватернизирующего реагента обусловлен необходимостью последующего удаления бензильной группы каталитическим гидрогенолизом связи C–N (Схема 29).

восстановлению всех связей N–O без затрагивания лабильных аминальных центров (Схема 29).

Схема 29



Соли ТААД **38**, включая *N*-бензильную соль "изоуротропина" **38a**, оказались вполне стабильными и разлагались лишь при плавлении при температурах порядка 130–220°C. Структура четвертичной соли "изоуротропина" **38a** была однозначно подтверждена методом РСА. Интересно, что структуры каркасов "изоуротропина" и уротропина в соответствующих *N*-бензильных солях **38a** и **40** существенно различаются по геометрическим параметрам. По данным квантово-химических расчетов, эти различия обусловлены различным характером стереоэлектронных взаимодействий в этих каркасах.

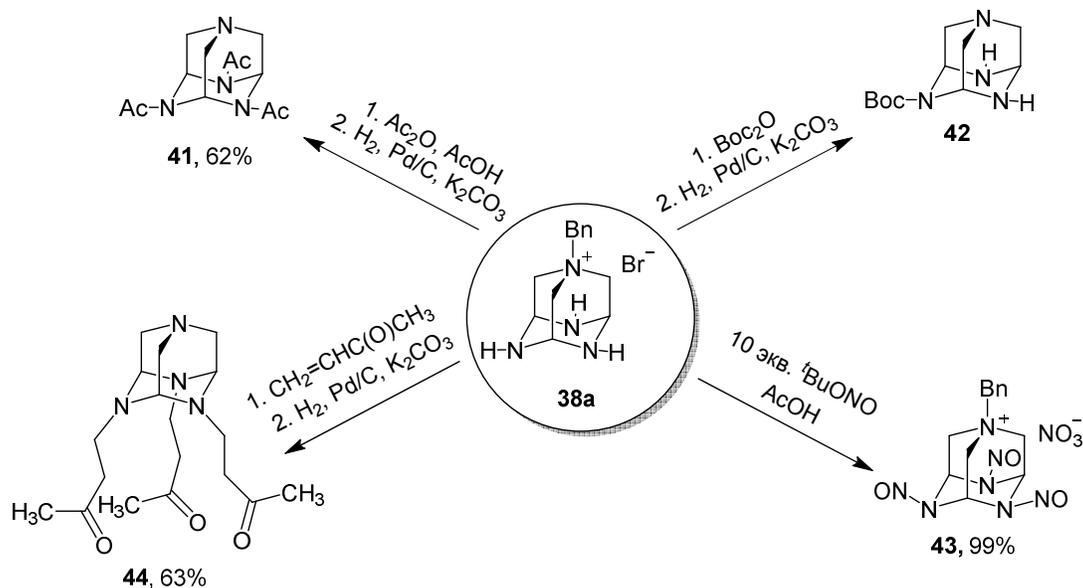


Гидрогенолиз бензильной связи C–N в солях **38** позволил получить свободные N–H адамантаны **39**, которые были выделены в индивидуальном виде, в том числе и родоначальник ряда 1,4,6,10-тетраазаадамантанов – "изоуротропин" **39a**. В отличие от уротропина, "изоуротропин" **39a** оказался довольно лабильным соединением, и при хранении при комнатной температуре осмолчался. Замещенные по узловым атомам углерода адамантаны **39b** и **39d** оказались более устойчивы. Интересно, что для уротропина присутствие заместителей при углеродных атомах каркаса, наоборот, дестабилизирует структуру.

Высокая стабильность четвертичных бензильных солей **38**, наличие в них трех свободных вторичных амино-групп и возможность удаления бензильного заместителя каталитическим гидрогенолизом позволяют рассматривать их как предшественники различных ТААД, функционализированных по атомам азота мостиковых положений. Для демонстрации этих возможностей на примере *N*-бензильной соли

“изоуротропина” **38a** было осуществлено ацилирование, карбоилолирование, нитрозирование, а также алкилирование под действием метилвинилкетона. Продукты **41**, **42** и **44** получены в виде стабильных свободных оснований после удаления *N*-бензильной группы каталитическим гидрогенолизом.

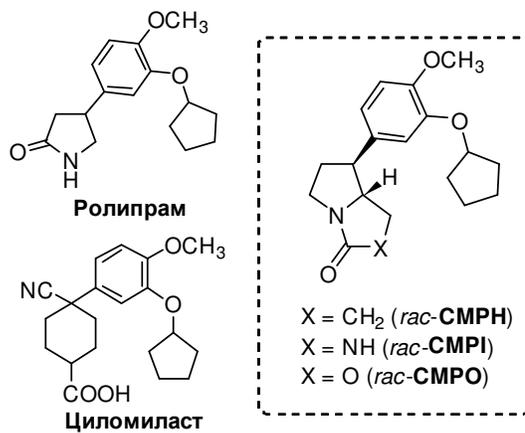
Схема 30



Таким образом, благодаря реализации предложенного в диссертационной работе подхода, ранее не известный класс 1,4,6,10-тетраазаадамантанов может теперь считаться доступным.

## 2.2 Полный асимметрический синтез трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4В

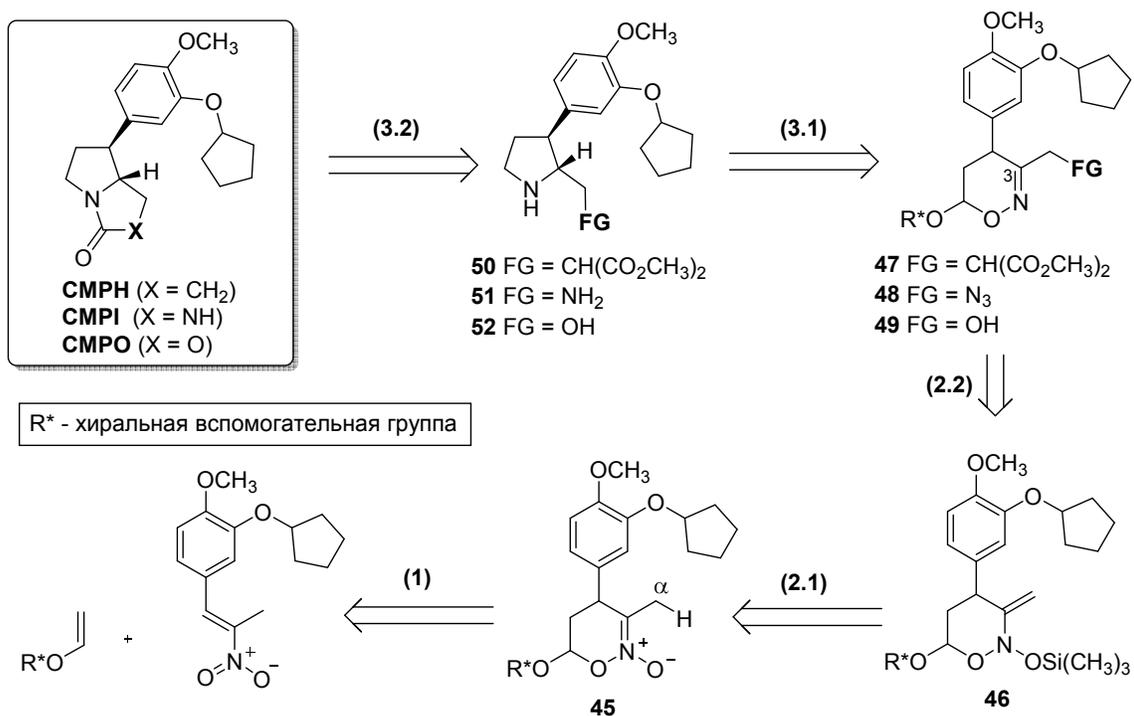
Вторым направлением, которое реализовано в рамках этой части работы, стало использование процесса С-Н функционализации циклических нитронов **1.2** для стереонаправленного синтеза известных фармакологически активных соединений. В качестве объектов для синтеза были выбраны три высокоактивных ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В (**СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**), предложенные ранее компанией ГлаксоСмитКляйн в качестве прототипов препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких (аналогов препаратов Ролипрам и Циломиласт).



Стратегии синтеза **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**, предложенные сотрудниками

компании ГлаксоСмитКляйн, малоэффективны и приводят к целевым продуктам с низкими выходами в большое число стадий.\* В основе этих синтезов лежат заведомо нестереоселективные реакции, приводящие к смесям диастереомеров, а стадии, на которых формируется первый стереоцентр целевых молекул, не могут быть осуществлены в асимметрическом варианте. Таким образом, литературный синтез не позволял получить индивидуальные энантиомеры вышеуказанных соединений и, соответственно, определить из них те, которые обладают наибольшей фармакологической активностью.

Схема 31



(1) - [4+2]-циклоприсоединение (2.1) - силилирование (2.2) - нуклеофильное присоединение  
 (3.1) - восстановительное сужение 1,2-оксазинового цикла в пирролидиновый (3.2) - циклизация

В предложенной нами стратегии (Схема 31), общим интермедиатом в синтезе целевых ингибиторов ФДЭ 4В является хиральный циклический нитронат **45**, в котором *экзо*-циклическое  $\alpha$ -положение можно функционализировать с использованием описанного в разделе 1.3 инструментария (через его трансформацию в енамин **46** и присоединение нуклеофила по двойной C,C-связи). Образующиеся в результате этого функционализированные шестичленные циклические эфиры

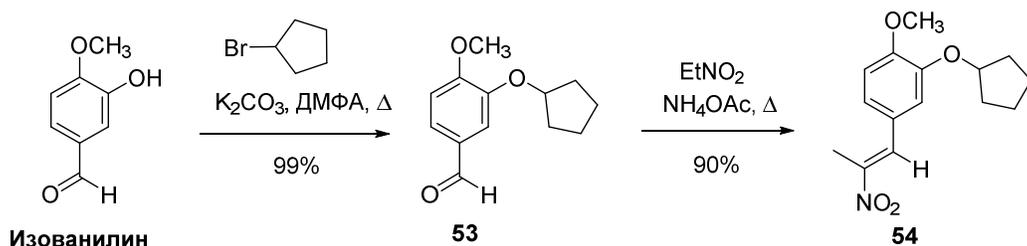
\* Общая характеристика синтезов, предложенных ГлаксоСмитКляйн (*J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4848): рацемат **CMPH** – 7 стадий (общий выход: 17 %, смесь диастереомеров 2 : 1), рацемат **CMPI** – 10 стадий (общий выход: 2 %, смесь диастереомеров 1 : 1), рацемат **CMPO** – 8 стадий (общий выход: 5 %, смесь диастереомеров 1 : 1).

оксимов (малонат **47**, азид **48** или спирт **49**) при восстановлении могут давать соответствующие функционализированные пирролидины (**50**, **51** и **52**) – ближайшие предшественники целевых продуктов **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**.

### 2.2.1 Асимметрический синтез и функционализация хирального циклического нитроната – ключевого интермедиата в синтезе **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**

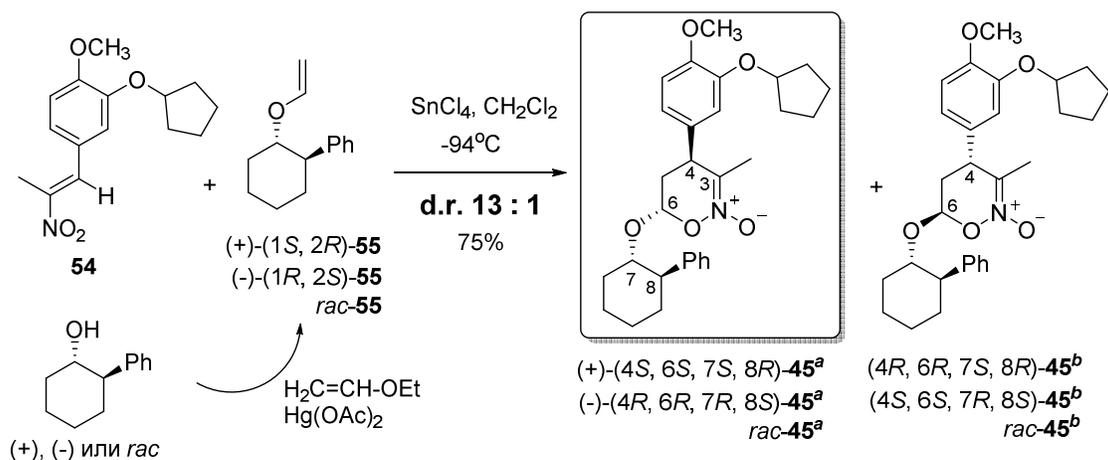
Нитроалкен **54**, необходимый для синтеза нитроната **45**, был получен с высоким выходом путем алкилирования изованилина и последующей конденсации альдегида **53** с нитроэтаном (Схема 32).

Схема 32



На стадии образования циклического нитроната по реакции  $\text{SnCl}_4$ -промотируемого [4+2]-циклоприсоединения нитроалкена **54** с хиральным виниловым эфиром формируется первый асимметрический центр и, соответственно, определяется абсолютная стереохимия и энантиомерная чистота финального продукта (Схема 33).

Схема 33

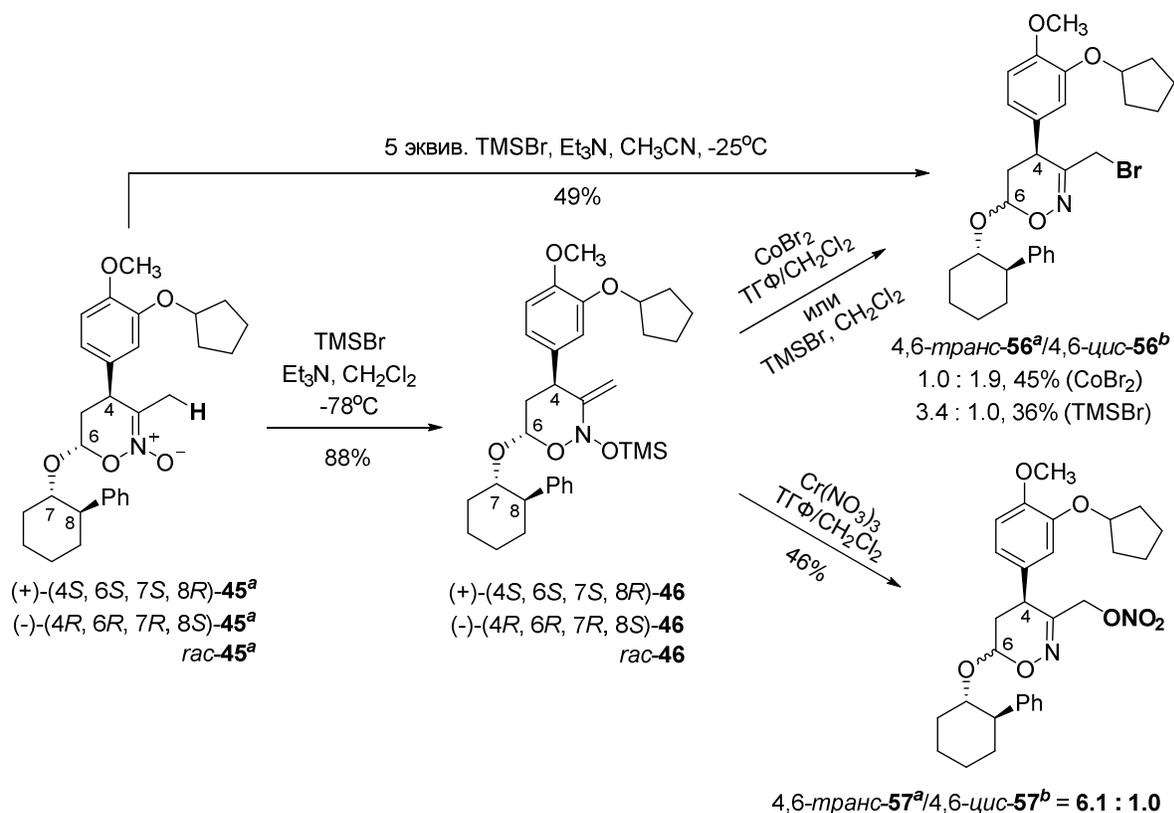


Среди исследованных виниловых эфиров, несущих различные хиральные вспомогательные группы  $\text{R}^*$ , наибольшую стереоселективность в реакции с **54** давал виниловый эфир *транс*-2-фенилциклогексанола **55** – из четырех возможных диастереомеров, получались только два, с заметным преобладанием одного из них

( $45^a/45^b = 13 : 1$ , Схема 33).<sup>\*</sup> Сочетание нитроалкена **54** с доступными хиральными виниловыми эфирами (+)-**55** или (-)-**55** приводило стереоселективно к соответствующим нитронатам (+)-**45** или (-)-**45** с хорошим выходом. В каждом случае диастереомеры **45<sup>a</sup>** и **45<sup>b</sup>** разделяли методом колоночной хроматографии.

Следующим этапом в полном синтезе целевых ингибиторов ФДЭ 4В стала функционализация метильной группы при атоме С-3 в нитронатах (+)-**45<sup>a</sup>** и (-)-**45<sup>a</sup>**. Обработка нитронатов **45<sup>a</sup>** системой триметилсилилбромид/триэтиламин в ацетонитриле при  $-30^\circ\text{C}$  привела с высоким выходом к энантиомерным *N,N*-бис(окси)енаминам **46** (Схема 34).

Схема 34



Взаимодействие последних с CoBr<sub>2</sub> приводило к целевым бромидам **56**, которые, однако, представляли собой смеси 4,6-транс/4,6-цис-диастереомеров **56<sup>a</sup>** и **56<sup>b</sup>** (соотношение 1 : 1.9). Изомер **56<sup>b</sup>**, очевидно, возникает в результате эпимеризации стереоцентра при С-6. Реакция *N,N*-бис(окси)енамина **46** с триметилсилилбромидом дала эпимерные бромиды **56<sup>a</sup>** и **56<sup>b</sup>** в соотношении 3.4 : 1.0 (Схема 34). Эта реакция

<sup>\*</sup> Синтез каждого из продуктов СМРН, СМРІ и СМРО проводился в трех вариациях – исходя из коммерчески доступных (+)-, (-)- и рацемического (*rac*-) транс-2-фенилциклогексанолов. Для каждой реакции на схемах приведены лучшие из выходов по сериям. Структурные формулы на Схемах 33-37 относятся только к энантиомерам, полученным из (+)-транс-2-фенилциклогексанола.

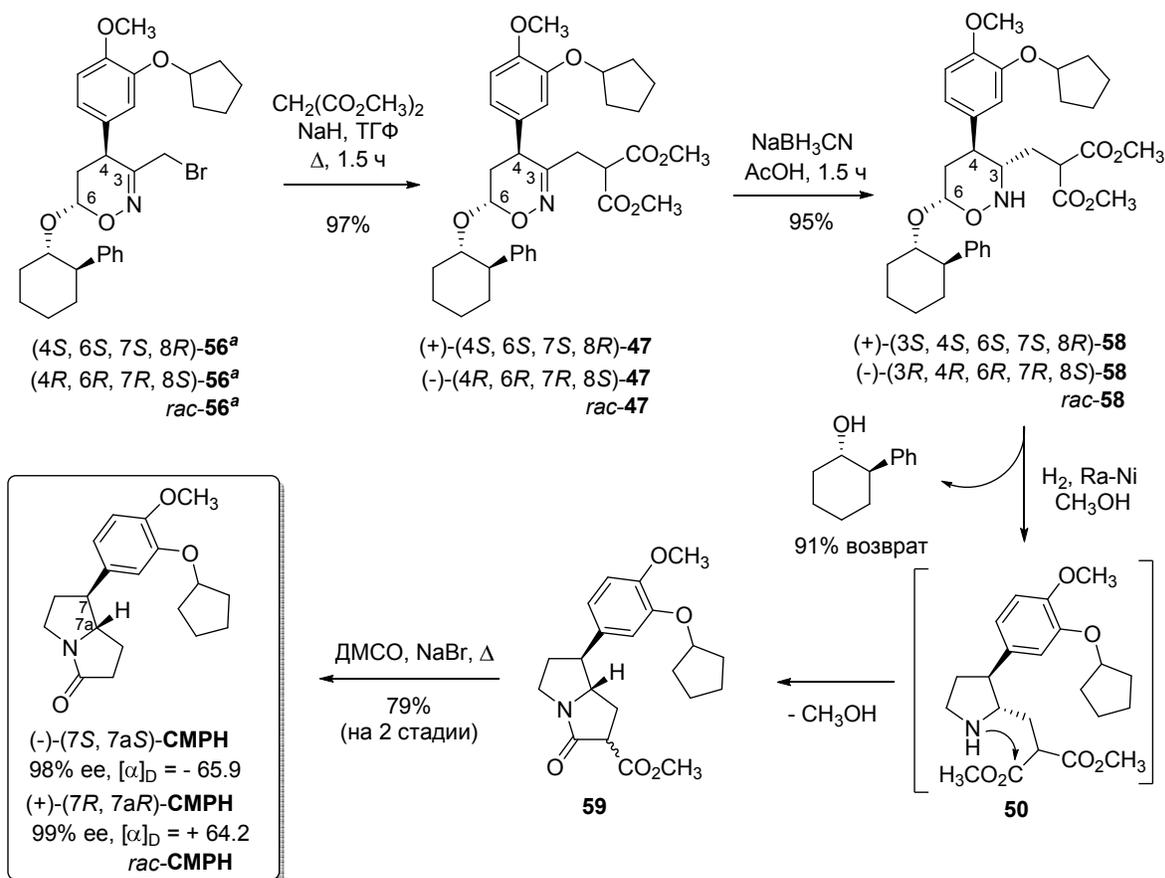
могла быть совмещена с синтезом енамина **46** по схеме “one pot”, в результате чего выход целевых бромидов **56** из нитронатов **45<sup>a</sup>** составил 49%. Изомеры **56<sup>a</sup>** и **56<sup>b</sup>** разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Заметная эпимеризация стереоцентра при С-6 побудила нас исследовать другие нуклеофилы в реакции с *N,N*-бис(окси)енаминами **46**, в частности нитрат-анион. Взаимодействие энантиомерных енаминов **46** с  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$  в ТГФ (см. раздел 1.3.2) проходило более гладко и давало нитрокси-замещенные 1,2-оксазины **57** с приемлемым выходом и, что более важно, с незначительной степенью эпимеризации ацетального центра С-6 (d.r. 6.1 : 1) (Схема 34). Чистые 4,6-*транс*-диастереомеры **57<sup>a</sup>** получали путем перекристаллизации из метанола.

### 2.2.2 Асимметрический синтез пирролизидинона **CMPH**

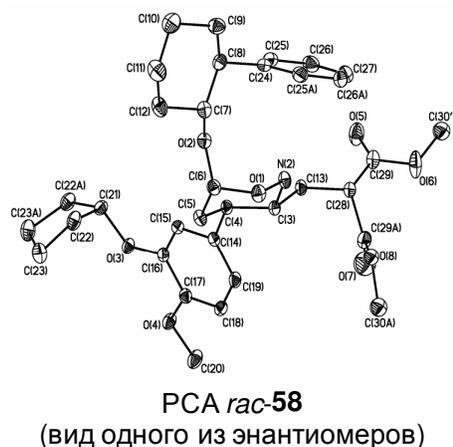
Нуклеофильное замещение атома брома в каждом из энантиомерных бромидов **56<sup>a</sup>** на остаток диметилмалоната с хорошими выходами приводило к дигидрооксазинам (+)-**47** или (-)-**47** (Схема 35).

Схема 35



Восстановление каждого из них цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте стереоселективно и с практически количественным выходом давало

тетрагидрооксазины (+)-**58** и (-)-**58** с нужной 3,4-*транс*-конфигурацией заместителей. На этом этапе относительная конфигурация всех пяти стереоцентров была однозначно определена методом РСА для рацемата *rac*-**58**. Это позволило установить соответствие между стереохимией исходного хирального *транс*-2-фенилциклогексанола и абсолютной конфигурацией конечного энантиомера целевого продукта **СМРН**.



Каталитическое гидрирование каждого из тетрагидрооксазинов (+)-**58** или (-)-**58** на никеле Ранея приводило к смеси диастереомерных пирролизидинонов **59** (Схема 35, о механизме восстановительного сужения 1,2-оксазинового цикла см. Схему 22). Выделяющиеся на этой стадии хиральные (+)- и (-)-*транс*-2-фенилциклогексанола могли быть выделены и повторно использованы в синтезе как хиральные вспомогательные реагенты.

Декарбоксилирование пирролизидинонов **59** при кипячении во влажном диметилсульфоксиде с бромидом натрия давало целевые пирролизидиноны (+)-**СМРН** и (-)-**СМРН** с выходом 79% на две стадии из тетрагидрооксазинов **58**. При этом из (+)-**58** был получен (-)-**СМРН**, а из (-)-**58** – (+)-**СМРН** (Схема 35). Следует отметить, что продукты имели высокую степень энантиомерной чистоты ( $ee > 98\%$ ) по данным ВЭЖХ на хиральной фазе.

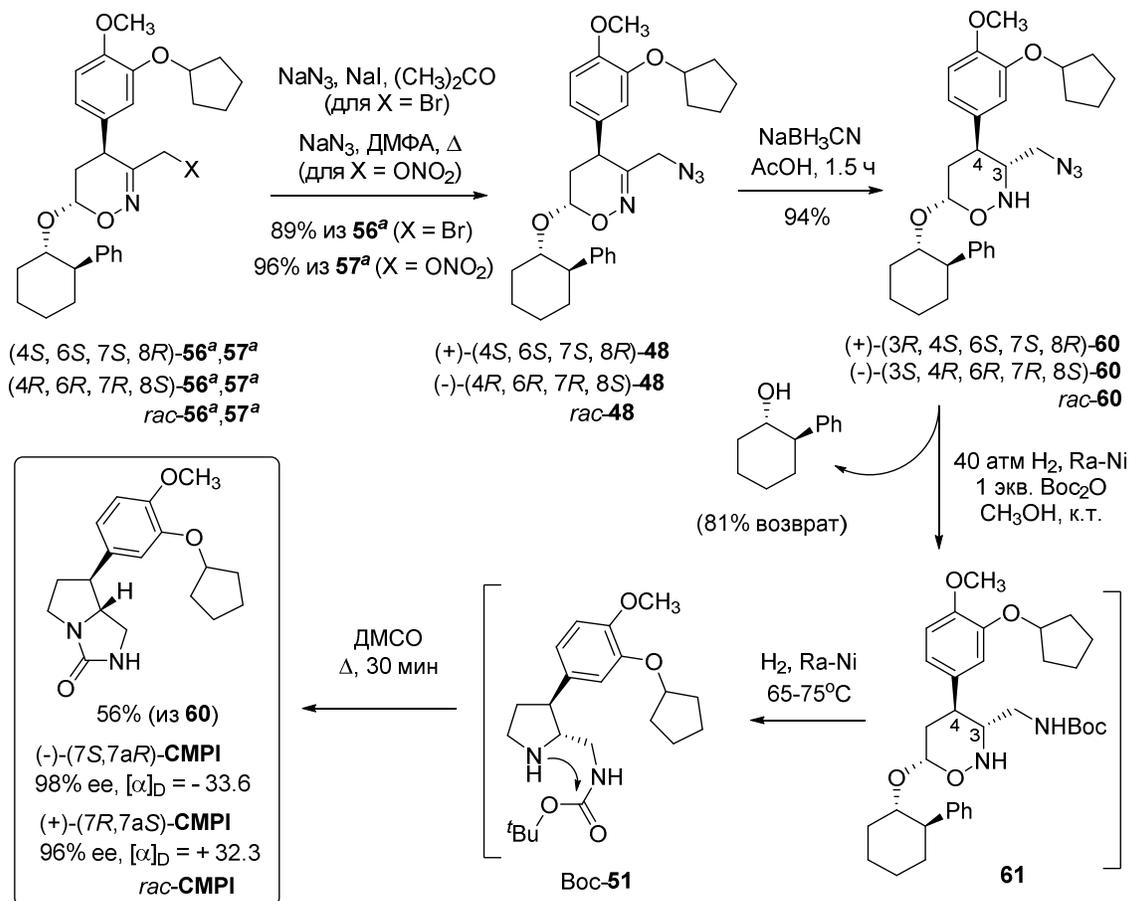
Таким образом, в результате этой части работы были впервые синтезированы оба энантиомера ингибитора ФДЭ 4В **СМРН** и установлена их абсолютная стереохимия. Предложенный асимметрический синтез (+)- и (-)-**СМРН** включает 9 стадий (8 стадий в самой длинной линейной последовательности) и приводит к целевым продуктам с общим выходом около 16%.

### 2.2.3 Асимметрический синтез пирролоимидазолидинона **СМРІ**

Оптически чистые бромиды **56<sup>a</sup>** и нитро-эфиры **57<sup>a</sup>** были использованы в качестве ключевых интермедиатов в асимметрическом синтезе ингибиторов ФДЭ 4В **СМРІ** в соответствии с общей стратегией, показанной на Схеме 31. Для этого атом брома в **56<sup>a</sup>** и нитрокси-группа в **57<sup>a</sup>** были замещены на азидо-группу действием  $\text{NaN}_3$ . В обоих случаях соответствующие 3-азидометил-замещенные 5,6-дигидро-4Н-

1,2-оксазины (+)-**48** и (-)-**48** были выделены с высокими выходами (Схема 36).

Схема 36

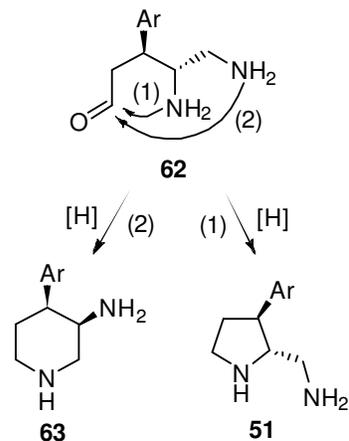


На следующей стадии, как и в синтезе **СМРН**, стереоселективное формирование стереоцентра при атоме С-3 было достигнуто путем восстановления оксимино-группы цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте. Результирующие тетрагидрооксазины (+)-**60** и (-)-**60** были получены в виде индивидуальных стереоизомеров с 3,4-*транс*-конфигурацией стереоцентров ( $K_{\text{ССВ}}^3 J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = 11.0$  Гц).

Заключительным этапом в синтезе целевого ингибитора **СМРП** стало восстановление 1,2-оксазинового кольца в полупродуктах (+)-**60** и (-)-**60** до пирролидинового цикла (Схема 36). В отличие от рассмотренного выше восстановления малонатов **58** (см. Схему 35), гидрирование тетрагидрооксазинов **60**, содержащих азидометильную группу при атоме С-3, может протекать неоднозначно. В этом процессе можно ожидать генерацию в качестве интермедиата диаминоальдегида **62**, образующегося в результате последовательного восстановления азидо-группы и N–O связи. Внутримолекулярное восстановительное аминирование интермедиата **62** может приводить к образованию как необходимого

пирролидина **51**, так и изомерного пиперидина **63**.

Для предотвращения образования пиперидина **63**, каталитическое гидрирование азидов **60** велось в присутствии одного эквивалента ди(*трет*)бутилдикарбоната ( $\text{Woc}_2\text{O}$ , Схема 36). При проведении процесса при комнатной температуре происходило селективное восстановление азидо-группы и защита возникающей amino-группы. Увеличение температуры гидрирования приводило к расщеплению 1,2-



оксаинового цикла в интермедиатах **61** и образованию необходимых пирролидинов  $\text{Woc-51}$ . Пирролидины  $\text{Woc-51}$  циклизовались в целевые продукты **СМРІ** при кипячении в ДМСО (Схема 36).

Используя вышеописанную процедуру из тетрагидрооксазина (+)-**60** был получен оптически чистый продукт (-)-(7*S*,7*aR*)-**СМРІ**, а из (-)-**60** – его энантиомер (+)-(7*R*,7*aS*)-**СМРІ** с выходом 56% (Схема 36). Таким образом, был впервые осуществлен синтез обоих энантиомеров **СМРІ** исходя из изованилина и доступных предшественников в 8 стадий с общим выходом около 11%. Для сравнения, предыдущий синтез рацемата *rac-СМРІ* включал 10 стадий, был недиастереоселективным и давал целевой продукт с общим выходом всего 2%.

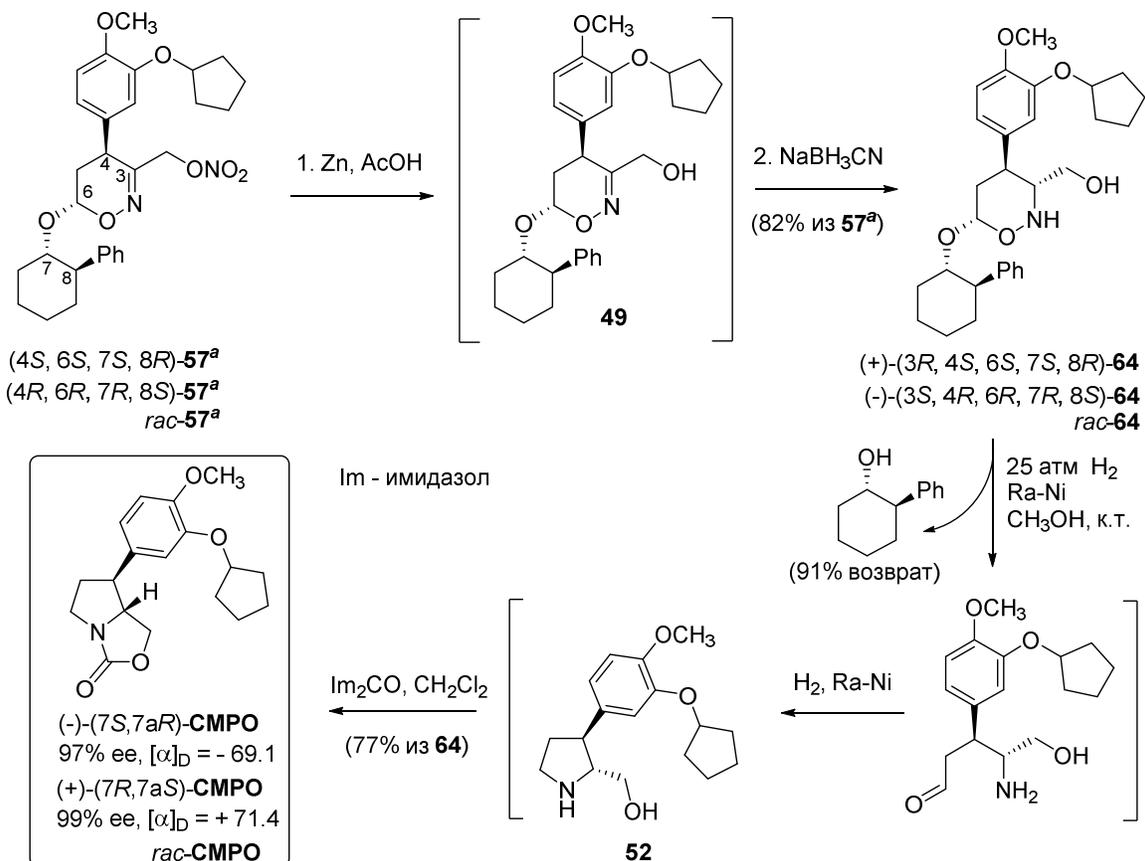
#### 2.2.4 Асимметрический синтез пирролооксазолидинона **СМРО**

В соответствии с предложенной стратегией ближайшими предшественниками энантиомеров пирролооксазолидинона **СМРО** являются 3-гидроксиметил-замещённые оксазины **49**. Их удалось получить путем восстановительного расщепления нитрокси-группы в нитратах **57<sup>a</sup>** под действием цинка в уксусной кислоте (Схема 37). Последующее добавление в реакционную смесь цианоборогидрида натрия приводило к восстановлению связи  $\text{C}=\text{N}$  в дигидро-1,2-оксаиновом цикле с образованием 3,4-*транс*-изомеров тетрагидрооксазинов (+)-**64** и (-)-**64** с общим выходом 82% из нитратов **57<sup>a</sup>**.

Каталитическое гидрирование тетрагидрооксазинов (+)-**64** и (-)-**64** на никеле Ранея в соответствующие пролинолы **52** протекало гладко и не требовало использования защитных групп (Схема 37). Оптически чистые пролинолы **52** без дополнительной очистки были превращены в целевые энантиомеры **СМРО** действием карбонилдиимдазола в хлористом метиле. Из тетрагидро-1,2-оксазина

(+)-**64** был получен продукт (-)-(7*S*,7*aR*)-**СМРО**, а из (-)-**64** его энантиомер (+)-(7*R*,7*aS*)-**СМРО** с выходом 77%. Таким образом, общий выход энантиомерно чистых (-)-(7*S*,7*aR*)-**СМРО** и (+)-(7*R*,7*aS*)-**СМРО** составил 15% на 7 стадий (из изованилина).

Схема 37



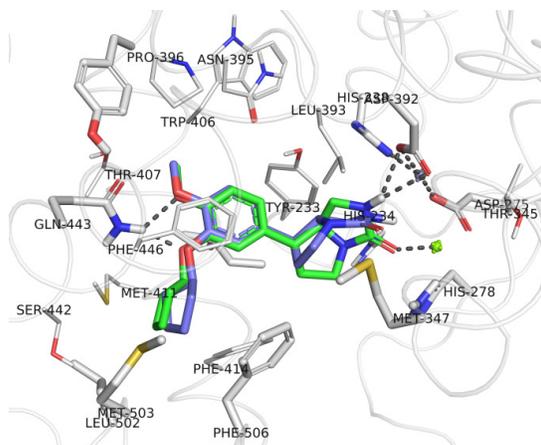
### 2.2.5 Биологические испытания индивидуальных энантиомеров **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО**

Синтезированные образцы энантиомерно чистых и рацемических субстанций **СМРН**, **СМРІ** и **СМРО** были изучены на ингибирование процесса гидролиза циклического аденозинмонофосфата под действием ФДЭ 4В1 *in vitro*.<sup>\*</sup> Как видно из данных в Таблице 1 все полученные соединения ингибируют фермент на 50% в наномолярной концентрации, и их активность заметно превышает активность штатного ингибитора ФДЭ 4В Ролипрам. При этом (-)-энантиомеры более активны, чем (+)-энантиомеры (в два раза для **СМРН**, десять раз для **СМРІ** и пять раз для **СМРО**). Интересно, что активность (+)-**СМРН**, (+)-**СМРІ** и (+)-**СМРО** весьма близка (порядка 150 нМ, Таблица 1), что скорее всего свидетельствует о похожем характере

\* Исследование было проведено коллегами д-ром Г. Жху (фирма BPS Bioscience, США) и д-ром С. Жерардом (университет Реймса, Франция).

связывания этих молекул с активным центром фермента.

**Рисунок 1.** Предсказанное связывание энантиомеров **СМРП** с ФДЭ 4В.



Зеленым показан энантиомер  $(-)-(7S,7aR)$ -СМРП, синим –  $(+)-(7R,7aS)$ -СМРП. Ион  $Mg^{2+}$  показан салатовым цветом, ион  $Zn^{2+}$  - серым.

**Таблица 1**

Соединение	IC <sub>50</sub> (ФДЭ 4В1)
$(-)-(7S, 7aS)$ -СМРП	84 нМ
$(+)-(7R, 7aR)$ -СМРП	161 нМ
$(-)-(7S,7aR)$ -СМРП	15 нМ
$(+)-(7R,7aS)$ -СМРП	150 нМ
<i>rac</i> -СМРП	27 <sup>a</sup> нМ
$(-)-(7S,7aR)$ -СМРО	35 нМ
$(+)-(7R,7aS)$ -СМРО	150 нМ
<i>rac</i> -СМРО	70, 75 <sup>a</sup> нМ
<b>Ролипрам</b>	175 нМ
<b>Циломиласт</b>	92 нМ

<sup>a</sup> Литературные данные (*J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4848).

Моделирование комплексов энантиомеров **СМРП**, **СМРП** и **СМРО** с ФДЭ 4В (PDB ID: 3KKT) методом молекулярного докинга\* показало, что  $(-)$ -энантиомеры координируются карбонильной группой с ионом  $Mg^{2+}$ , в то время как для их энантиомеров такое взаимодействие не имеет места (Рисунок 1). Наличие этой координации, по-видимому, объясняет бóльшую константу связывания  $(-)$ -энантиомеров. В случае имидазолидинона  $(-)-(7S,7aR)$ -СМРП NH-группа дополнительно образует водородную связь с остатком Asp392, что может быть причиной его более высокой активности по сравнению с остальными.

Таким образом, идентифицирован наиболее активный из шести исследованных ингибиторов ФДЭ 4В (имидазолидинон  $(-)-(7S,7aR)$ -СМРП), который по активности существенно превосходит штатные ингибиторы ФДЭ 4В Ролипрам и Циломиласт. Этот продукт, а также  $(-)$ -энантиомеры двух других ингибиторов ( $(-)$ -СМРП и  $(-)$ -СМРО) перспективны для дальнейших исследований специфической терапевтической активности и токсичности.

\* Расчеты проведены в сотрудничестве с к.х.н. В. И. Чупахиным (лаборатория медицинской химии, Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова).

## Выводы

- 1) Предложена новая стратегия использования нитронатов в органическом синтезе, включающая в качестве ключевой стадии функционализацию их  $\alpha$ -положения. Движущей силой этого процесса является разрыв слабой связи N–O. Это новое направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных би- и полифункциональных азот-содержащих соединений, в том числе обладающих высокой практической значимостью (фармакологически активных веществ, лигандов для металлокомплексного катализа), а также гетерокаркасных систем нового типа, представляющих фундаментальный интерес.
- 2) Разработан общий двухстадийный подход к осуществлению  $\alpha$ -C–N функционализации O-алкил и O-силилнитронатов с образованием  $\alpha$ -замещенных оксимов. Он заключается в трансформации нитронатов в *N,N*-бис(окси)енамины под действием силилирующих агентов с последующим присоединением нуклеофилов по двойной C,C-связи, промотируемым кислотами или основаниями Льюиса.
- 3) В условиях промотирования основаниями Льюиса осуществлено сочетание *N,N*-бис(силокси)енаминов с *N*-нуклеофилами – азид-анионом, первичными аминами, полиаминами и аммиаком. На основе этих реакций разработаны удобные методы получения ранее труднодоступных  $\alpha$ -азидооксимов,  $\alpha$ -аминооксимов, а также поли( $\beta$ -оксиминоалкил)аминов, содержащих до шести оксиминоалкильных остатков в молекуле. Эффективность подхода продемонстрирована возможностью модулярного синтеза несимметрично-замещенных трис( $\beta$ -оксиминоалкил)аминов путем последовательного введения оксиминоалкильных остатков.
- 4) Показано, что в условиях промотирования кислотами Льюиса (катионами металлов и  $H^+$ ) в реакцию с *N,N*-бис(окси)енаминами может быть введен широкий круг разнообразных нуклеофилов, таких как галогенид-, нитрат-, карбоксилат- и азид-анионы, а также цинк- и магнийорганические соединения. Этот процесс протекает как  $S_N'$  замещение триметилсилоксильной группы на нуклеофил, а роль кислоты Льюиса состоит в активации разрыва слабой связи N–O. С его использованием разработаны методы получения ранее труднодоступных C-3 функционализированных производных циклических эфиров оксимов – изоксазолинов и 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов.

5) Изучены пути дальнейшей модификации синтезированных  $\alpha$ -функционализованных оксимов и их производных. Показано, что замещение галогена в циклических эфирах  $\alpha$ -галогеноксимов посредством  $S_N2$  реакций или металл-катализируемого кросс-сочетания открывает возможности для синтеза самых разнообразных функционализованных гетероциклических производных ряда 1,2-оксазина и изоксазолина. Полученные продукты представляют интерес как ценные интермедиаты в тонком органическом синтезе и потенциальные фармакологически активные вещества.

6) Изучено ацилирование *O*-алкил-нитронатов. Обнаружен необычный редокс-процесс, реализующийся при взаимодействии циклических нитронатов с ацилгалогенидами и приводящий к восстановлению связи азот-кислород и галогенированию  $\alpha$ -положения нитроната. На базе этой реакции разработан метод получения труднодоступных 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов, содержащих функционализованную метильную группу при атоме С-3.

7) Исследован синтетический потенциал полученных  $\alpha$ -функционализованных оксимов и их циклических *O*-эфиров, содержащих азидо- или сложноэфирную группы. Показано, что они являются удобными предшественниками функционализованных аминов, в том числе имеющих высокую практическую значимость неприродных  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислот,  $\gamma$ -лактамов и вицинальных диаминов.

8) С использованием разработанной стратегии  $\alpha$ -С–Н функционализации *O*-силилнитронатов предложен подход к сборке ранее не известной гетерокаркасной системы – 1,4,6,10-тетраазаадамантиана – изомерной известному 1,3,5,7-тетраазаадамантиану (уротропину). Ключевой стадией в предлагаемом подходе является ранее неизвестная реакция внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп в трис( $\beta$ -оксиминоалкил)амилах. Последние получены путем присоединения трех молекул *N,N*-бис(силокси)енаминов к аммиаку. Реализация этого подхода позволила впервые синтезировать родоначальник ряда 1,4,6,10-тетраазаадамантианов (т.н. "изоуротропин") и представительную серию его С- и N-замещенных производных.

9) На примере реализации полных синтезов всех энантиомеров трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4В (СМРН, СМРІ и СМРО) продемонстрирована эффективность предложенной стратегии  $\alpha$ -С–Н

функционализации нитронатов для решения задач направленного асимметрического синтеза. Разработанные схемы синтеза этих продуктов существенно эффективнее предложенных ранее компанией ГлаксоСмитКляйн. Последние являются недиастереоселективными и, следовательно, не позволяют получать целевые ингибиторы в энантиомерно чистом виде.

10) Исследованиями *in vitro* и молекулярным докинггом показано, что (+)- и (-)-энантиомеры СМРН, СМРІ и СМРО существенно различаются по своей ингибирующей активности, что обусловлено различным характером их связывания с активным сайтом ФДЭ 4. Высокая активность (-)-энантиомеров вышеуказанных ингибиторов ФДЭ 4 (IC<sub>50</sub> 15-84 нМ) позволяет рассматривать их в качестве прототипов препаратов для терапии хронической обструктивной болезни легких.

**Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:**

**Главы в книгах:**

1) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y. Construction of 1,4,6,10-tetraazaadamantanes via intramolecular oxime/hydrazone cyclotrimerization approach // Targets in Heterocyclic Systems / Italian Society of Chemistry Roma, Italy – 2017 – С. 82-97 (глава в книге).

**Обзоры:**

2) Tabolin A. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Dilman A. D. Recent advances in the synthesis and chemistry of nitronates // Synthesis. – 2017. – № 15. – С. 3255-3268.

3) Boyko Y. D., Dorokhov V. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Conjugated nitrosoalkenes as Michael acceptors in carbon–carbon bond forming reactions: a review and perspective // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 13. – С. 2214-2234.

4) Zlotin S. G., Churakov A. M., Dalinger I. L., Luk'yanov O. A., Makhova N. N., Sukhorukov A. Y., Tartakovsky V. A. Recent advances in synthesis of organic nitrogen–oxygen systems for medicine and materials science // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 535-546.

5) Sukhorukov A. Y., Sukhanova A. A., Zlotin S. G. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients // Tetrahedron. – 2016. – Т. 72, № 41. – С. 6191-6281.

6) Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Advances in the synthesis of 7-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one (Pyrromilast) – a promising agent for treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 1240-1248.

7) Sukhorukov A. Y., Dilman A. D., Ioffe S. L. Six-membered cyclic nitronates in the stereoselective synthesis of natural and bioactive compounds // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. – T. 48, № 1. – C. 49-54.

8) Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Chemistry of six-membered cyclic oxime ethers. Application in the synthesis of bioactive compounds // Chemical Reviews. – 2011. – T. 111, № 8. – C. 5004-5041.

***Статьи в рецензируемых журналах:***

9) Zhmurov P. A., Khoroshutina Y. A., Novikov R. A., Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Divergent reactivity of in situ generated metal azides: reaction with N,N-bis(oxy)enamines as a case study // Chemistry – A European Journal. – 2017. – T. 23, № 19. – C. 4570-4578.

10) Naumovich Y. A., Buckland V. E., Sen'ko D. A., Nelyubina Y. V., Khoroshutina Y. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of  $\alpha$ -nitroso-oxime derivatives from nitronates // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2016. – T. 14, № 16. – C. 3963-3974.

11) Nirvanappa A. C., Mohan C. D., Rangappa S., Ananda H., Sukhorukov A. Y., Shanmugam M. K., Sundaram M. S., Nayaka S. C., Girish K. S., Chinnathambi A., Zayed M. E., Alharbi S. A., Sethi G., Basappa, Rangappa K. S. Novel synthetic oxazines target NF- $\kappa$ B in colon cancer in vitro and inflammatory bowel disease in vivo // PLOS ONE. – 2016. – T. 11, № 9. – C. e0163209.

12) Semakin A. N., Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of 1,4,6,10-tetraazaadamantane quaternary derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – T. 65, № 9. – C. 2270-2277.

13) Srinivas V., Mohan C. D., Baburajeev C. P., Rangappa S., Jagadish S., Fuchs J. E., Sukhorukov A. Y., Chandra, Mason D. J., Sharath Kumar K. S., Madegowda M., Bender A., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel oxazines and demonstration that they specifically target cyclooxygenase 2 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – T. 25, № 15. – C. 2931-2936.

14) Semakin A. N., Agababyan D. P., Kim S., Lee S., Sukhorukov A. Y., Fedina K. G., Oh J., Ioffe S. L. Oximinoalkylamines as ligands for Cu-assisted azide-acetylene cycloaddition // Tetrahedron Letters. – 2015. – T. 56, № 46. – C. 6335-6339.

15) Dorokhov V. S., Jung H., Kang G., Andreev Y. A., Semakin A. N., Oh J., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Semenov S. E. Synthesis of Tris( $\gamma$ -oximinoalkyl)amines,

- New Tripodal N4 Ligands // *Synthetic Communications*. – 2015. – T. 45, № 11. – C. 1362-1366.
- 16) Sukhorukov A. Y., Kapatsyna M. A., Yi T. L. T., Park H. R., Naumovich Y. A., Zhmurov P. A., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. A general metal-assisted synthesis of  $\alpha$ -halo oxime ethers from nitronates and nitro compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – № 36. – C. 8148-8159.
- 17) Sukhorukov A. Y., Nirvanappa A. C., Swamy J., Ioffe S. L., Nanjunda Swamy S., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel 1,2-oxazine-based small molecules that targets acetylcholinesterase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – T. 24, № 15. – C. 3618-3621.
- 18) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Urotropine isomer (1,4,6,10-tetraazaadamantane): synthesis, structure, and chemistry // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 13. – C. 6079-6086.
- 19) Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Nelyubina Y. V., Ananyev I. V., Rangappa K. S., Ioffe S. L. Synthesis, structure and dioxygen reactivity of Ni(II) complexes with mono-, bis-, tetra- and hexa-oxime ligands // *Polyhedron*. – 2014. – T. 71. – C. 24-33.
- 20) Shalamova E. A., Lee Y., Chung G., Semakin A. N., Oh J., Sukhorukov A. Y., Arkhipov D. E., Ioffe S. L., Semenov S. E. Synthesis of tris( $\beta,\beta,\gamma$ -oximinoalkyl)amines from aliphatic nitro compounds and methyl vinyl ketone // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 6. – C. 1222-1225.
- 21) Zhmurov P. A., Sukhorukov A. Y., Chupakhin V. I., Khomutova Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IV inhibitors. First asymmetric synthesis of two of GlaxoSmithKline's highly potent Rolipram analogues // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – T. 11, № 46. – C. 8082-8091.
- 22) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Nelyubina Y. V., Gerard S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 3. Synthesis of (+)-, (-)-, and ( $\pm$ )-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one via reductive domino transformations of 3- $\beta$ -carbomethoxyethyl-substituted six-membered cyclic nitronates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 12. – C. 5465-5469.
- 23) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of unsymmetrically substituted 4,6,10-trihydroxy-1,4,6,10-tetraazaadamantanes via intramolecular cyclization of tris( $\beta$ -oximinoalkyl)amines // *Synthesis*. – 2012. – T. 44, № 7. – C. 1095-1101.

- 24) Zhmurov P. A., Tabolin A. A., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Klenov M. S., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of phosphodiesterase IVb inhibitors 2. Stereoselective synthesis of hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one and tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2011. – T. 60, № 11. – C. 2390-2395.
- 25) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Ioffe S. L., Khomutova Y. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb inhibitors. 1. Asymmetric synthesis and stereochemical assignment of (+)- and (-)-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – T. 76, № 19. – C. 7893-7900.
- 26) Sukhorukov A. Y., Andryushkevich S. O., Chilov G. G., Zeifman A. A., Svitanko I. V., Ioffe S. L. The first synthesis and molecular docking studies of diastereomerically pure substituted 4-amino-7-hydroxyheptanoic acids // Mendeleev Communications. – 2011. – T. 21, № 4. – C. 183-185.
- 27) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. A general procedure for the synthesis of unsymmetrically substituted tris( $\beta$ -oximinoalkyl)amines // Synthesis. – 2011. – № 9. – C. 1403-1412.
- 28) Tolbin A. Y., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Lobach O. A., Nosik D. N., Tomilova L. G. Synthesis of a phthalocyanine-1,4,6,10-tetraazaadamantane conjugate and its activity against the human immunodeficiency virus // Mendeleev Communications. – 2010. – T. 20, № 1. – C. 25-27.
- 29) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Ioffe S. L., Lyssenko K. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Unusual intramolecular cyclization of tris( $\beta$ -oximinoalkyl)amines. The first synthesis of 1,4,6,10-tetraazaadamantanes // Organic Letters. – 2009. – T. 11, № 18. – C. 4072-4075.
- 30) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of substituted 5-(3-hydroxypropyl) pyrrolidin-2-ones and pyrrolizidinones from nitroethane via C3 functionalized 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines: A novel approach to some analogues of the antidepressant Rolipram // Synthesis. – 2009. – № 12. – C. 1999-2008.
- 31) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Diastereoselective synthesis of  $\gamma$ -amino acids and their derivatives from nitroethane via intermediacy of 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines bearing the  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$  substituent at C3 // Synthesis. – 2009. – № 5. – C. 741-754.

- 32) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Stereoselective synthesis of unnatural  $\beta$ -amino acids from nitroethane via 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin-3-yl acetates // *Synthesis*. – 2009. – № 15. – C. 2570-2578.
- 33) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Borissova A. O. Catalytic hydrogenation of 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines bearing a functionalized methylene group at C-3 // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – № 23. – C. 4025-4034.
- 34) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Nelyubina Y. V. 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines in organic synthesis: catalytic hydrogenation of [(5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin-3-yl)methyl]malonates to methyl 7-oxo-1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylates // *Synthesis*. – 2008. – № 8. – C. 1205-1220.
- 35) Sukhorukov A. Y., Klenov M. S., Ivashkin P. E., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. A convenient procedure for the synthesis of 3-substituted 5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines from nitroethane // *Synthesis*. – 2007. – № 1. – C. 97-107.
- 36) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Syntheses based on  $\alpha$ -azidooximes: I. Reduction of  $\alpha$ -azidooximes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 43, № 8. – C. 1106-1113.
- 37) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Syntheses based on  $\alpha$ -azidooximes: II. Preparation of 6,7-dihydrotriazolopyrazinones from aliphatic nitro compounds // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 43, № 8. – C. 1218-1222.
- 38) Ivashkin P. E., Sukhorukov A. Y., Eliseev O. L., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. A convenient procedure for the synthesis of N-acetyl-5,6-dihydro-2H-1,2-oxazines // *Synthesis*. – 2007. – № 22. – C. 3461-3468.
- 39) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Bondarenko T. N., Lapidus A. L., Ioffe S. L. A new course of reduction of substituted 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines to furan derivatives // *Mendeleev Communications*. – 2007. – T. 17, № 2. – C. 122-124.
- 40) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Lyssenko K. A. A convenient method for the synthesis of poly( $\beta$ -hydroxyiminoalkyl)amines from aliphatic nitro compounds // *Synthesis*. – 2007. – № 18. – C. 2862-2866.
- 41) Sukhorukov A. Y., Bliznets I. V., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Strelenko Y. A., Ioffe S. L. The Chemistry of N,N-bis(siloxy)enamines. Part 8. A general method for the

preparation of  $\alpha$ -azido oximes from aliphatic nitro compounds // *Synthesis*. – 2005. – № 7. – С. 1077-1082.

***Тезисы приглашенных и устных докладов на конференциях:***

42) Sukhorukov A. Y., Zhmurov P. A., Ioffe S. L. Tuning the reactivity of the azide anion with metal ions. Nucleophilic addition to N,N-bis(oxy)enamines as a case study // *Advances in Synthesis and Complexing, Moscow, Russia – 2017 – Т. 1 – С. 44* // устный доклад.

43) Сухоруков А. Ю., Дорохов В. С., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Басаппа Б., Рангаппа К. С. 1,2-Оксазины – новые скаффолды для медицинской химии. Синтез и фармакологическая активность // III Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, Севастополь, Россия – 2017 – С. 64 // устный доклад.

44) Sukhorukov A. Y., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. New B,O,N-containing Adamantanes: Synthesis and Application // *European Conference on Boron Chemistry (EUROBORON 7), Suzdal, Russia – 2016 – С. 38* // устный доклад.

45) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L. Oxime cyclotrimerization as a strategy towards new heterocage scaffolds // *103<sup>rd</sup> Indian Science Congress, Mysore, India – 2016 – С. 104* // приглашенный доклад.

46) Sukhorukov A. Y., Naumovich Ya. A., Zhmurov P. A., Dorokhov V. S., Ioffe S. L. New methods for carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation employing  $\alpha$ -C- reactivity of nitronates // *Dombay Organic Conference Cluster (DOCC-2016), Dombay, Russia – 2016 – С. 105* // устный доклад.

47) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L. Cyclotrimerization of oximes as a strategy towards new heterocage scaffolds // *11<sup>th</sup> International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-11), Caen, France – 2015 – С. 79* // ключевой доклад.

48) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Cyclotrimerization of oximes as a strategy towards new heteroadamantane scaffolds // *International congress on heterocyclic chemistry (KOST-2015), Москва, Россия.– 2015 – С. 125* // устный доклад.

49) Sukhorukov A. Y., Zhmurov P. A., Boyko Y. D., Ioffe S. L. Asymmetric Synthesis of Highly Potent Phosphodiesterase 4 Inhibitors // *International Symposium Chemical Biology - Drug Discovery Programme, Mysore, India – 2014 – С. 13-14* // приглашенный доклад.

- 50) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Urotropine Isomer (1, 4, 6, 10-Tetraazaadamantane). Molecular Simplicity and Molecular Complexity of Heteroadamantane Cage // International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry, Moscow, Russia – 2014 – С. 66 // устный доклад.
- 51) Сухоруков А. Ю., Бойко Я. Д., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез и исследования *in vitro* трех высокоактивных ингибиторов ФДЭ подтипа 4В // Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии 2014, Новый Свет, Россия – 2014 – С. 152 // устный доклад.
- 52) Сухоруков А. Ю., Бойко Я. Д., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез ингибиторов ФДЭ 4В – высокоактивных аналогов бронхолитического препарата Теофиллин // Первая российская конференция по медицинской химии, Москва, Россия – 2013 – С. 266 // устный доклад.
- 53) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Zhmurov P. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A., First Asymmetric Synthesis of Three GlaxoSmithKline’s Highly Potent Rolipram Analogues // International Conference “Frontiers in Chemistry”, Erevan, Armenia – 2013 – С. 39 // устный доклад.
- 54) Сухоруков А. Ю., Жмуров П. А., Бойко Я. Д., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы 4В // IV Международная научная конференция “Химия, структура и функция биомолекул”, Минск, Республика Беларусь – 2012 – С. 211 // устный доклад.
- 55) Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Catalytic reductive domino transformation of 1,2-oxazines, International Congress “Catalysis in Organic chemistry”, Moscow, Russia – 2012 – С. 68 // устный доклад.
- 56) Сухоруков А. Ю., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Новый подход к стерео- и энантиоселективному синтезу замещенных пирролидинов и их производных // Вторая Международная научная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений, Железноводск, Россия – 2011 – С. 50 // приглашенный доклад.
- 57) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Zhmurov P. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Six-membered Cyclic Oxime Ethers in Stereoselective and Asymmetric Synthesis // International Congress on Organic Chemistry, Kazan, Russia – 2011 – С. 214 // устный доклад.