

Жмуров Петр Александрович

«Циклические эфиры α -азидооксимов – новые синтоны для синтеза несимметричных 1,2-диаминов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное 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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института zioc.ru 18 сентября 2017 года

Дата приема к защите 25 сентября 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru 27 сентября 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**ЖМУРОВ
ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ α -АЗИДООКСИМОВ – НОВЫЕ
СИНТОНЫ ДЛЯ СИНТЕЗА НЕСИММЕТРИЧНЫХ 1,2-
ДИАМИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

**Научный руководитель:
К.х.н., с.н.с. А.Ю. Сухоруков**

Москва – 2017

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Сухоруков Алексей Юрьевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории функциональных органических соединений
№8 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Кочетков Константин Александрович

доктор химических наук, заведующий лабораторией гомолитических
реакций элементоорганических соединений Института
элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

Будынина Екатерина Михайловна

кандидат химических наук, доцент кафедры химической кинетики
химического факультета Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Самарский государственный технический университет

Защита диссертации состоится 28 ноября 2017 года в 11 часов 00 минут на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

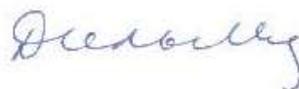
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>

Автореферат разослан ____ октября 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



Дильман А. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Фрагмент вицинального диамина является широко распространённым фармакофорным скаффолдом, встречающимся во многих биоактивных соединениях, как природных, так и синтетических. К числу лекарственных препаратов, содержащих в своей основе 1,2-диамин, относятся активно применяемые в настоящее время Осельтамивир (противовирусный препарат), Сульпирид (противоязвенный препарат) и Флекаинид (антиаритмический препарат).

Однако несмотря на активное развитие методологии синтеза 1,2-диаминов в последние годы, имеющиеся стратегии не обеспечивают доступа ко многим типам полизамещенных диаминов. Особенно трудной задачей является стереонаправленный синтез вицинальных диаминов, содержащих дополнительные функциональные группы в удаленных положениях, в частности, δ - и ε -диаминоспиртов, составляющих основу ряда фармакологически активных соединений. Кроме того, отдельную и нетривиальную задачу представляет синтез несимметрично замещенных по атомам азота диаминов, которые широко распространены среди применяемых лекарственных препаратов.

В данной работе предлагается новый подход к синтезу полизамещенных диастереомерно и энантиомерно чистых вицинальных диаминов, в том числе δ - и ε -диаминоспиртов и 3-аминометил-замещенных пирролидинов. В качестве ключевых предшественников этих продуктов в работе были использованы пяти- и шестичленные циклические *O*-эфиры α -азидооксимов, методы получения которых также разработаны в диссертационной работе.

Цель работы.

Основными целями настоящей работы стали разработка способов получения циклических эфиров α -азидооксимов и изучение их синтетического потенциала для стереонаправленного синтеза биологически активных производных 1,2-диамина.

В процессе выполнения диссертационной работы были решены следующие конкретные задачи:

- Разработка методов синтеза циклических эфиров α -азидоксимов из доступных циклических нитронатов.
- Разработка методов регио- и стереоселективного восстановления циклических эфиров α -азидоксимов до несимметрично замещённых 1,2-диаминов.
- Использование предлагаемой стратегии в синтезе известных биологически активных соединений, содержащих фрагмент 1,2-диамина.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Найдены условия для осуществления присоединения азид-аниона к циклическим *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминам при промотировании катионами *p*- и *d*-металлов. Впервые обнаружено влияние природы катиона металла на региоселективность реакций нуклеофильного присоединения азид-аниона. Разработан постадийный подход к синтезу циклических эфиров α -азидоксимов из пяти- и шестичленных циклических нитронатов с промежуточным получением циклических эфиров α -галогеноксимов.

Предложены подходы к синтезу диастереомерно чистых полизамещённых 1,2-диаминов из циклических эфиров α -азидоксимов, основанные на последовательном селективном восстановлении оксиминового фрагмента и азидогруппы. Показано, что контролируемое восстановление циклических эфиров α -азидоксимов позволяет осуществлять селективную модификацию каждой из возникающих амино-групп.

На примере полного асимметрического синтеза известного высокоактивного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В (потенциального лекарственного препарата для терапии ХОБЛ компании ГлаксоСмитКлейн) продемонстрирована практическая ценность стратегии синтеза 1,2-диаминов, предложенной в диссертационной работе.

Публикации и апробация работы.

Содержание диссертации изложено в четырёх статьях. Отдельные фрагменты работы были представлены на следующих конференциях: на IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015 г.), на I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»

(Москва, 2016 г.), на Международной конференции «18th Tetrahedron Symposium» (Будапешт, 2017 г.).

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 190 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена методам синтеза β -функционализированных азидов, основанных на реакции сопряженного присоединения азид-аниона к активированной двойной связи. Во второй главе обсуждаются результаты диссертационного исследования. В последней главе приводится описание эксперимента и основные физико-химические характеристики полученных соединений. Библиография включает 183 ссылки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-33-01063мол_а и 11-03-00737а) и Российского научного фонда (проекты № 14-50-00126 и 14-23-00150).

Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Хорошутинной Ю.А., к.х.н. Новикову Р.А., к.х.н. Саликову Р.Ф., Шведу А.С. и к.х.н. Новикову М.А. за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Чупахину В.И. за проведение молекулярного докинга, инж.-иссл. Борисовой И.А. за регистрацию ИК-спектров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

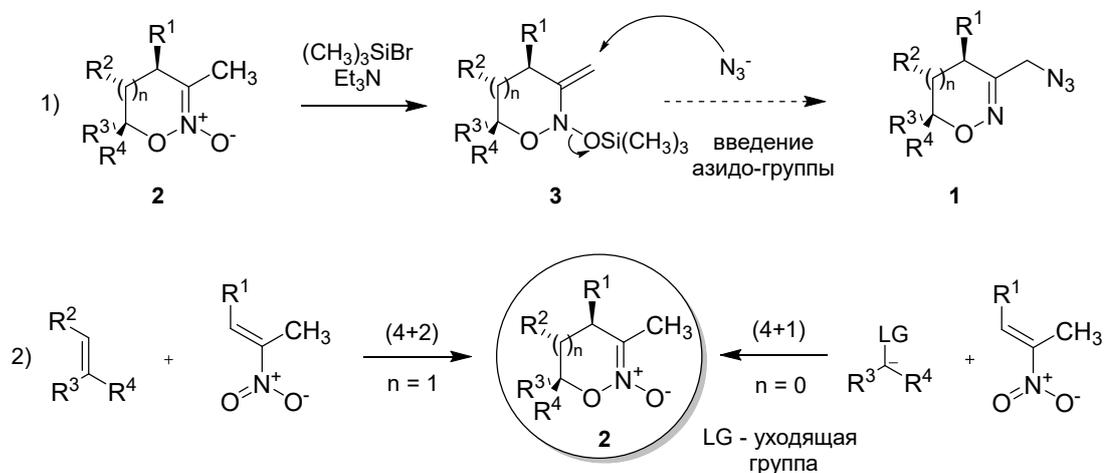
Разработка подходов к синтезу циклических эфиров α -азидооксимов.

Ключевой задачей предлагаемой стратегии стало получение циклических эфиров α -азидооксимов разнообразной структуры. Однако, азот-кислородные гетероциклы (изоксазолины и 1,2-дигидрооксазины), содержащие азидометильную группу в положении С-3, в литературе практически не известны и подходы к их синтезу не развиты.

Предполагаемым в диссертационной работе методом получения производных α -азидооксимов **1** является нуклеофильное S_N' -замещение силилокси-группы на азид-анион в *N*-окси-*N*-силоксиенаминах **3**, которые могут быть легко получены из пяти- и шестичленных циклических нитронатов **2** путём их силилирования (Схема 1, уравнение 1, *J. Org. Chem.*, 2003, 9477). Циклические нитронаты **2** в свою очередь могут быть легко синтезированы в диастерео- и энантиоселективном виде с

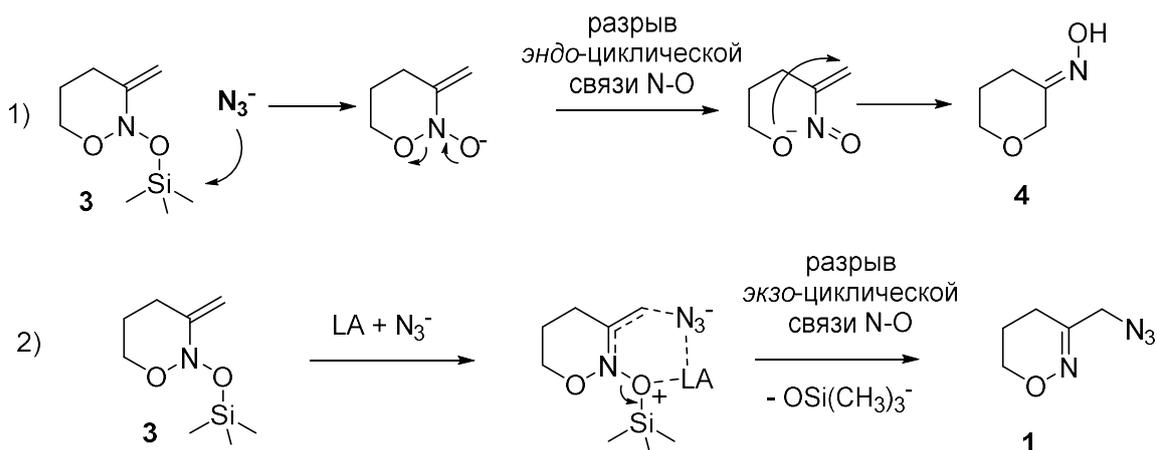
помощью реакций (4+1)- или (4+2)-циклоприсоединения из доступных предшественников (Схема 1, уравнение 2).

Схема 1



Присоединение азид-аниона к енаминам **3** осложняется наличием в них дополнительного электрофильного центра в енамине **3** на атоме кремния. Атака по нему азид-аниона может приводить к разрыву эндо-циклической связи N-O и последующей рециклизации возникающего нитрозоалкена, после чего происходит циклизация в пираноноксим **4** (Схема 2, уравнение 1).

Схема 2

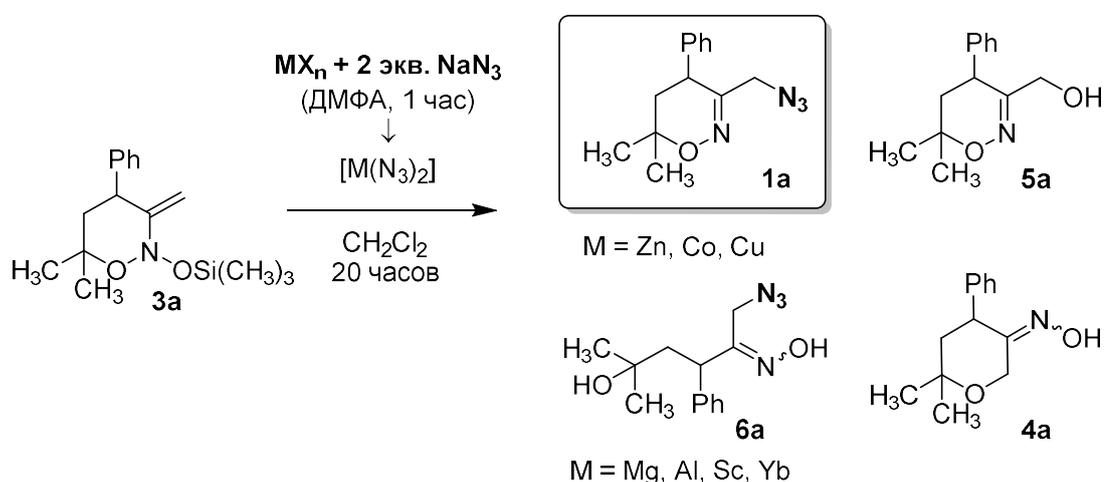


Мы предположили, что кислоты Льюиса на основе солей нещелочных металлов могут селективно активировать гетеролитический разрыв связи N-O и таким образом способствовать присоединению азид-аниона по атому углерода кратной связи (Схема 2, уравнение 2). Однако этот подход затруднён тем, что азиды

щелочных металлов взрывоопасны при выделении в чистом виде и не являются коммерчески доступными. В связи с этим было решено использовать в качестве реагентов растворы азидов, сгенерированных *in situ* из азидата натрия и солей щелочных металлов с ненуклеофильными противоионами.

Действительно, в реакции модельного енамина **3a** с сгенерированными *in situ* растворами азидов металлов наблюдалось образование целевого эфира α -азидооксима **1a** и продукта миграции OSiMe₃-группы **5a** (Схема 3). Интересно, что с некоторыми металлами наблюдалось образование пираноноксима **4a**, ациклического O-эфира азидооксима **6a**.

Схема 3



Так, при взаимодействии бис(окси)енамина **3a** с системами металл-азид на основе трифлатов алюминия, скандия, магния или иттербия имело место образование ациклического азидооксима **6a** в качестве основного продукта. В случае замены трифлата магния на перхлорат выход азидооксима **6a** возрос до 81%. Использование системы перхлорат никеля/азид натрия также приводило к образованию смеси **6a** и **4a**.

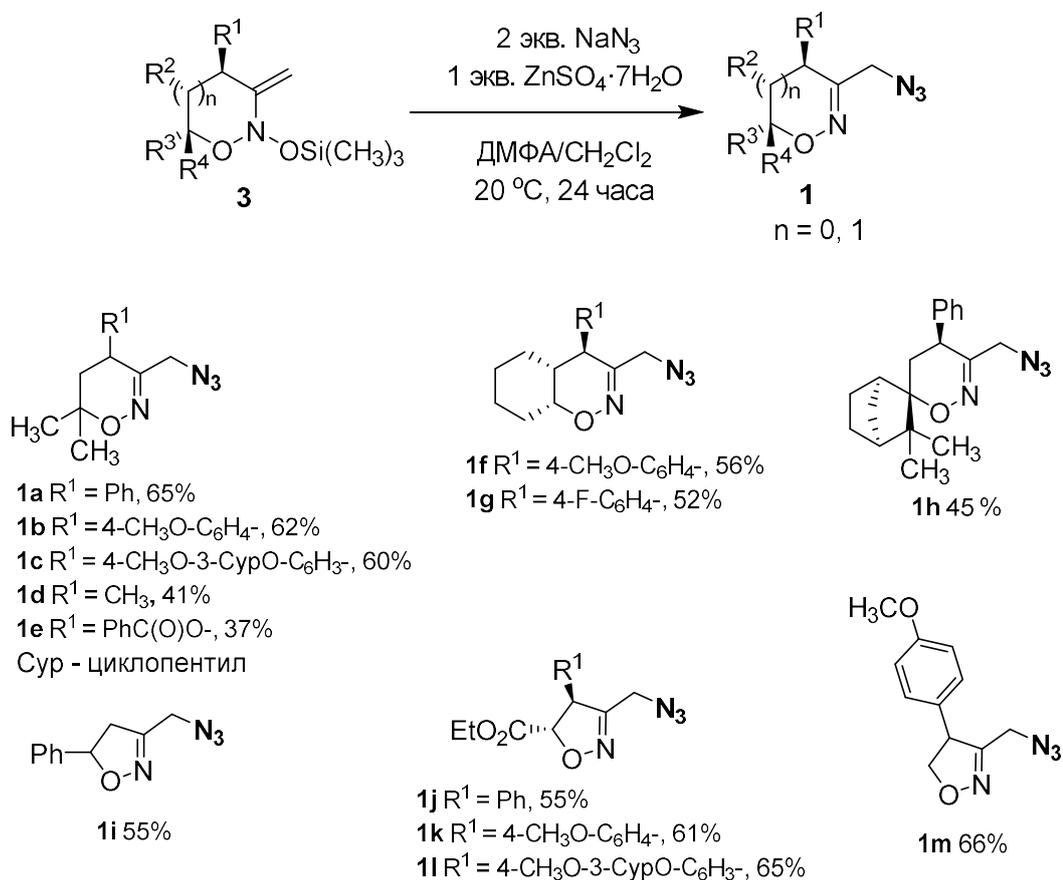
Введение енамина **3a** в реакцию с азидатами, сгенерированными из солей кобальта, цинка или меди, приводило к трансформации **3a** в целевой циклический эфир азидооксима **1a**. Наиболее высокий выход продукта **1a** наблюдался при использовании системы $NaN_3/Zn(OTf)_2$ (71%).

Для дальнейшего изучения реакции были выбраны системы на основе трифлата и гептагидрата сульфата цинка. Детальная оптимизация условий показала,

что изменение растворителя и добавление основания не приводит к увеличению выхода, а изменение соотношения соль металла – азид натрия имеет результатом резкому снижению выхода азиды **1a**.

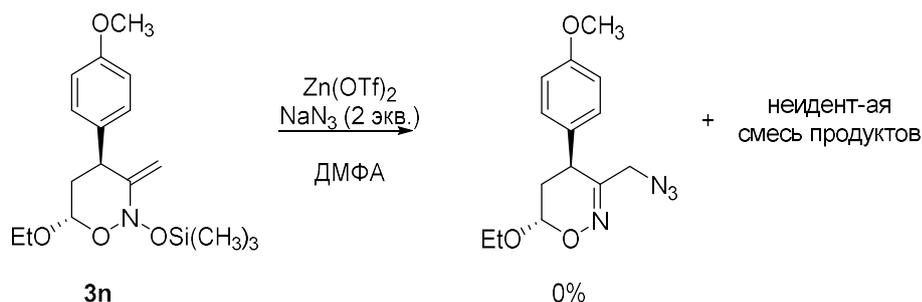
Учитывая высокую стоимость трифлата цинка, для дальнейшего изучения области применения реакции была выбрана процедура с системой $\text{NaN}_3/\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (выход **1a** составил 65%). На тринадцати примерах было продемонстрировано, что циклические эфиры α -азидоксимов **1** могут быть получены из бис(окси)енаминов **3**, содержащих различные ароматические и алифатические заместители (Схема 4). Важно, что в реакцию можно вводить шести- и пятичленные циклические субстраты с одинаковой эффективностью.

Схема 4



Однако, попытки получения продукта **1n** шестичленного бис(окси)енамина **3n**, содержащего в шестом положении алкоксильный заместитель, не увенчались успехом (Схема 5). Его взаимодействие с азидом цинка привело к образованию сложно идентифицируемой смеси продуктов.

Схема 5



Изучение механизма присоединения азид-аниона к бис(окси)енаминам.

Для выявления причин различной хемоселективности при присоединении азидов металлов к бис(окси)енаминам **3** было проведено изучение природы генерированных *in situ* азидов металлов и связи их структуры с наблюдаемой реакционной способностью.

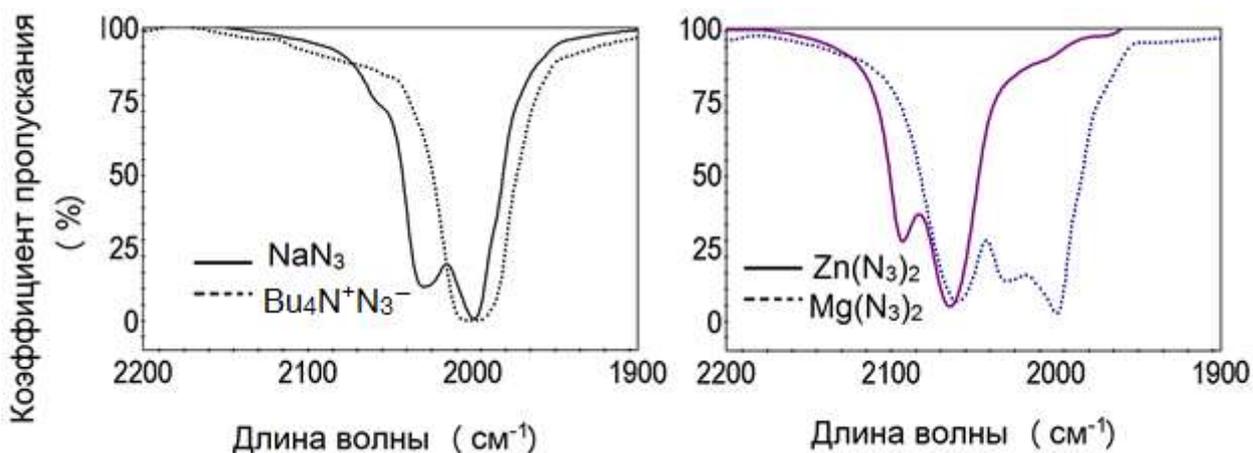
Азид-анион может находиться в растворе в свободном состоянии, в виде контактной ионной пары или быть ковалентно связанным с металлом. Для определения природы связи M-N₃ в растворах было проведено исследование систем соль металла/азид натрия в ДМФА с помощью ИК-спектроскопии (Рисунок 1). Для азид-аниона в Cu₄NN₃ наблюдалось сильная полоса поглощения при 1996 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям (ν_3) в свободном азид-анионе. В ковалентно-связанных азидах полоса сдвигалась в длинноволновую область (например, для органических азидов полоса ν_3 проявляется при 2100 см⁻¹).

Также в растворах изучаемых систем азид-металл обычно наблюдалось уширение полосы ν_3 или присутствие нескольких полос, что свидетельствует о существовании азид-аниона как в координированном, так и в некоординированном состоянии, а также о наличии в растворе нескольких комплексов соединений азид-металл. Например, в растворе азиды натрия в ДМФА присутствовали две полосы в ИК-спектре (1999 и 2030 см⁻¹), что соотносится со свободным азид-анионом и ионной парой. Эти две полосы также наблюдались в спектре поглощения раствора NaN₃/Mg(ClO₄)₂, однако кроме них в спектре также имелась полоса в области 2060 см⁻¹, демонстрирующая наличие азидо-группы, прочно связанной с катионом магния.

В спектрах генерированных *in situ* азидов цинка, кобальта и меди видны только полосы поглощения, характерные для ковалентно связанных азидо-групп (область 2050–2090 cm^{-1}). Так, ИК-спектр системы $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ в области валентных колебаний азидо-группы практически полностью совпадает с имеющимся в литературе спектром ковалентного комплекса азида цинка $\text{Zn}(\text{N}_3)_2(\text{py})_2$.

При сопоставлении данных на рисунке 1 с результатами реакций с енамином **3a** наблюдалась четкая корреляция между состоянием азид-аниона в растворе и характером образующегося продукта. Системы азид-металл, содержащие даже небольшое количество свободного азид-аниона, давали в реакции с **3a** раскрытый азидооксим **6a** или/и пираноноксим **4a**. В то же время, системы, в которых азид-анион полностью связан в ковалентный комплекс приводили к образованию циклических продуктов **1a** и **5a**.

Рисунок 1

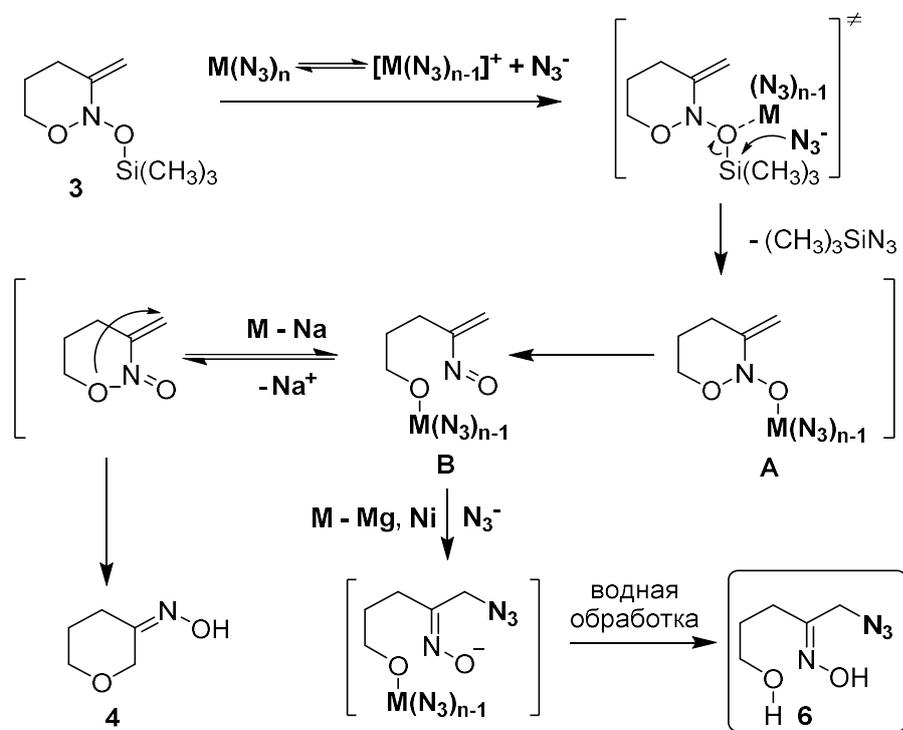


Исходя из этих данных, был предложен следующий механизм присоединения азид-аниона к *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминам **3**. Системы азид-металл с более ионным характером связи $\text{M}-\text{N}_3$ (NaN_3 , $\text{NaN}_3/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{NaN}_3/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$), очевидно, являются более сильными нуклеофилами, чем системы с азид-анионом, ковалентно связанным в комплекс. В их реакциях с бис(окси)енаминами **3** реакционной частицей является свободный азид-анион, который атакует атом кремния с образованием полуацетала **A**. Раскрытие цикла в интермедиате **A** дает нитрозоалкен **B** (Схема 6). Окси-анион в **B** вступает во внутримолекулярную

реакцию Михаэля, акцептором в которой выступает двойная связь C=C нитрозоалкена.

В случае использования азиды натрия без добавления какой-либо соли нещелочного металла подобное направление реакции является основным, что проявляется в образовании пираноноксима **4a** в качестве единственного продукта. В случае, если металл в интермедиате **B** прочно связан с атомом кислорода, внутримолекулярная циклизация не происходит. Вместо этого к нитрозоалкenu **B** присоединяется азид-анион, в результате чего после водной обработки выделяется ациклический α -азидооксим **6**.

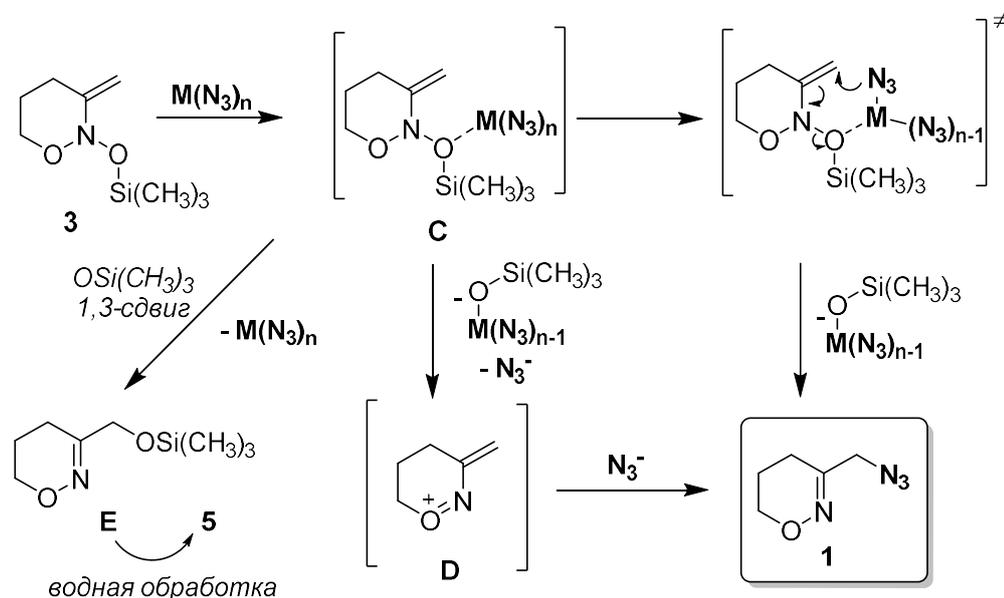
Схема 6



В системах $Zn(N_3)_2$ и $Co(N_3)_2$ нуклеофильность реакционной частицы снижается. При этом атом металла будет обладать выраженной льюисовской кислотностью. При реакции таких азидов с бис(окси)енамином **3** атака по атому кремния не происходит (Схема 7). Вместо этого атом металла координируется с экзо-циклическим атомом кислорода бис(окси)енамина **3**. Это приводит к активизации гетеролитического разрыва связи N-O и повышению электрофильности β -углеродного атома. Перенос азидо-группы с металла на бис(окси)енамин **3** приводит к образованию целевого продукта **1**. Кислота Льюиса также промотирует

побочные процессы, в первую очередь 1,3-сдвиг $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ фрагмента в интермедиате **C**. Результирующий TMS-эфир **E** после водной обработки трансформируется в выделенный спирт **5** (Схема 7).

Схема 7



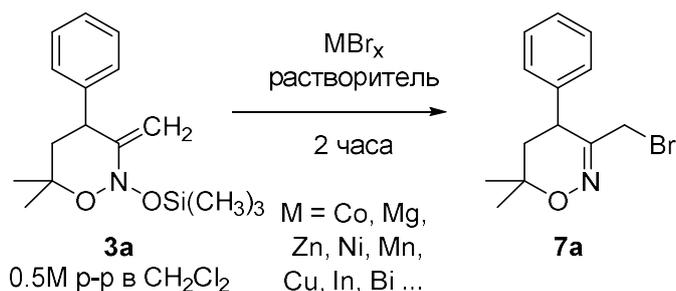
Синтез циклических эфиров α-азидооксимов через промежуточное получение циклических эфиров α-галогеноксимов.

Для описанного выше процесса был выявлен ряд недостатков: во-первых, требуется выделение нестабильных бис(окси)енаминов в чистом виде, во-вторых, он не подходит для субстратов, содержащих в шестом положении алкоксильный заместитель (схема 5). Для решения этих проблем была предложена двухстадийная схема синтеза целевых циклических эфиров α-азидооксимов **1** через первоначальное получение циклических эфиров α-галогеноксимов **7** и последующее замещение галогена на азидо-группу.

Мы предположили, что трансформация бис(окси)енаминов **3** в галогениды **7** может быть селективно осуществлена с помощью обсуждавшегося выше промотируемого кислотами Льюиса S_{N}' -замещения OTMS-группы с использованием доступных галогенидов p- и d-элементов.

Для проверки этой гипотезы было изучено взаимодействие модельного бис(окси)енамина **3a** с бромиды различных p- и d-элементов (Схема 8).

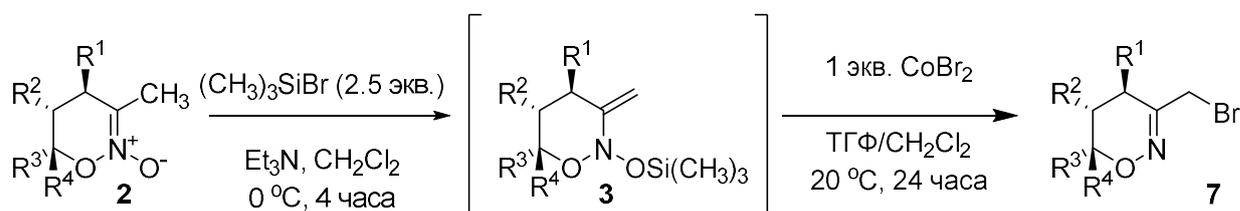
Схема 8



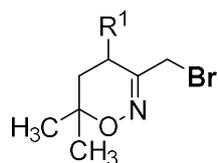
Взаимодействие модельного бис(окси)енамина **3a** с триметилсилилбромидом и бромоводородом приводило к целевому бромиду **7a** с низкими выходами, а триэтиламмоний бромид вовсе не вступал в данную реакцию. Также конверсия исходного енамина **3a** не наблюдалась при взаимодействии с бромидом кальция и при использовании бромида лития образовывались только следовые количества продукта. Реакция бис(окси)енамина с бромидом никеля характеризовалась низкими значениями конверсии **3a**. Относительно высокие выходы бромида **7a** были получены при использовании бромида индия, магния и цинка. Лучший результат наблюдался при взаимодействии бис(окси)енамина **3a** с бромидом кобальта (выход **7a** составил 89%).

Бис(окси)енамины **3**, полученные *in situ* из соответствующих нитронатов **2**, также хорошо вступают в реакцию с бромидом кобальта, что заметно упрощает синтетическую последовательность (Схема 9).

Схема 9



Такая одnoreакторная методика подходит для широкого круга шестичленных и пятичленных циклических нитронатов **2**, которые вступают в реакцию с раствором бромида кобальта.

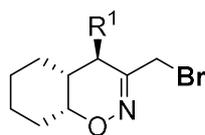


7a R¹ = Ph, 86%

7b R¹ = 4-CH₃O-C₆H₄-, 77%

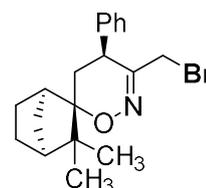
7d R¹ = CH₃, 70%

7e R¹ = PhC(O)O-, 76%



7f R¹ = 4-CH₃O-C₆H₄-, 72%

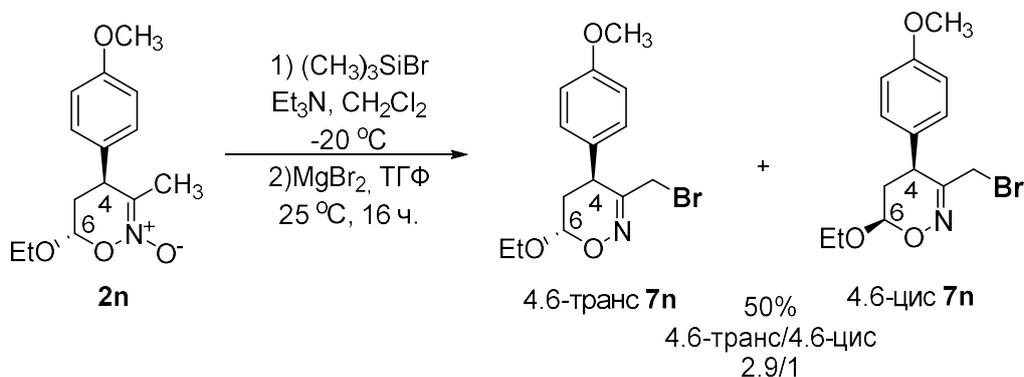
7g R¹ = 4-F-C₆H₄-, 75%



7h 90 %

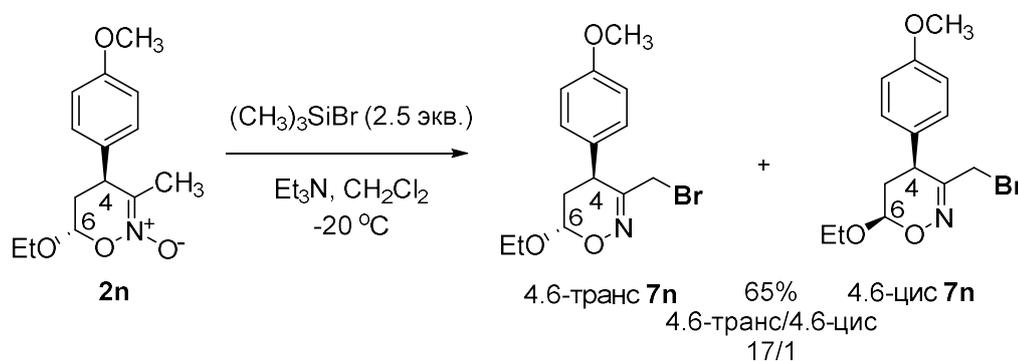
Шестичленные бис(окси)енамины **3**, содержащие в шестом положении алкоксильный-фрагмент, успешно вступают в реакцию с галогенидами металлов (в отличие от азидов, Схема 5), однако процесс осложняется эпимеризацией стереоцентра в положении С-6 (Схема 10).

Схема 10



Неожиданным решением проблемы эпимеризации ацетального центра в **7n** стало использование триметилсилилбромида вместо бромидов металлов.

Схема 11

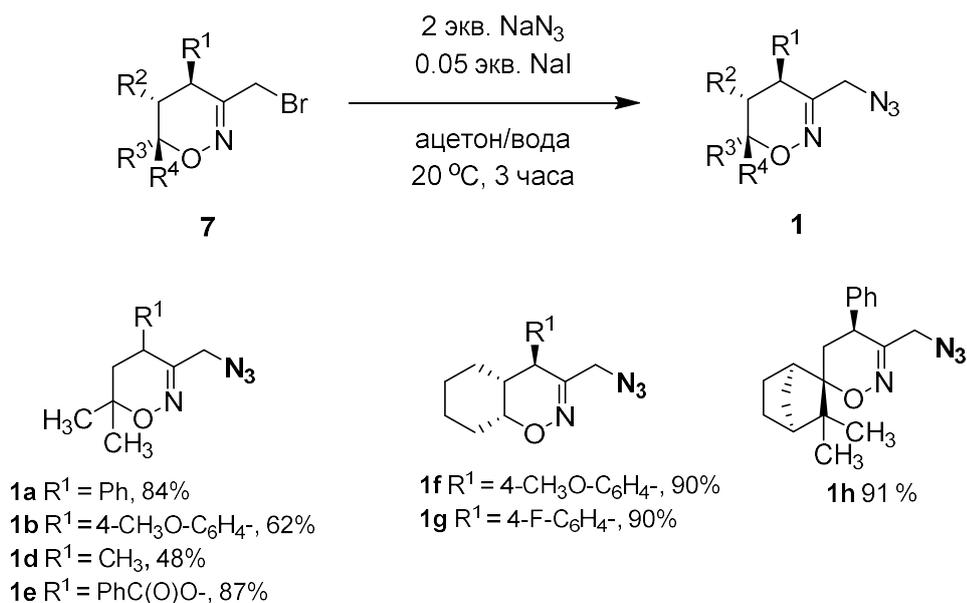


Так трансформация нитроната **2n** в бромид **7n** действием избытка триметилсилилбромида происходила с практически полным сохранением

конфигурации стереоцентра при C-6 (преобладание 4,6-транс-продукта 17:1, Схема 11).

Бромиды **7** были превращены в целевые азиды **1** действием азидата натрия в системе ацетон/вода (Схема 12). Добавление каталитического количества йодида натрия существенно ускоряло реакцию.

Схема 12



Таким образом, был разработан постадийный подход к синтезу целевых циклических эфиров α -азидооксимов из пяти- и шестичленных циклических нитронатов с промежуточным получением циклических эфиров α -галогеноксимов.

Восстановление циклических эфиров α -азидооксимов.

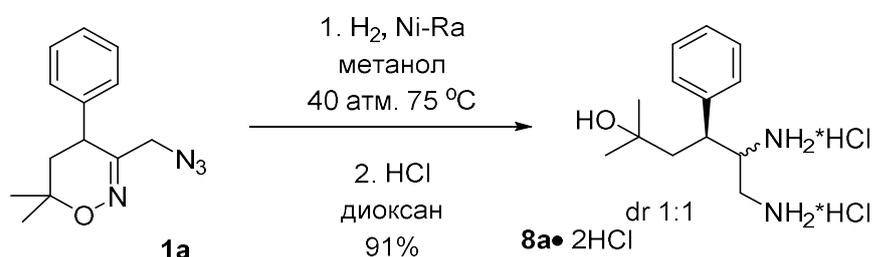
Важным преимуществом использования циклических эфиров α -азидооксимов как потенциальных предшественников диаминов является возможность как одновременного, так и избирательного восстановления азидо- и оксиминового фрагментов. Азидо-группа может быть восстановлена селективно в присутствии двойной C=N связи с помощью фосфиновых реагентов или в мягких условиях каталитического гидрирования. Избирательное восстановление оксимо-фрагмента может быть проведено с использованием гидридных восстановителей (Схема 13). Постадийное восстановление может сопровождаться введением заместителей или

защитных групп на образующийся amino-фрагмент, что будет приводить к образованию несимметрично замещенных по атомам азота 1,2-диаминов.

Восстановление шестичленных циклических эфиров α -азидооксимов.

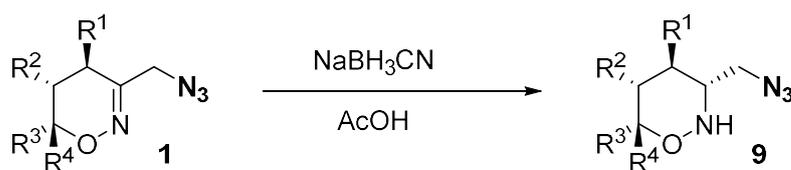
При прямом восстановлении шестичленного циклического эфира α -азидооксима **1a** водородом на никеле Ренея 1,2-диаминоспирт **8a** был получен с высоким выходом, но в виде смеси двух диастереомеров с соотношением 1:1 (Схема 13).

Схема 13

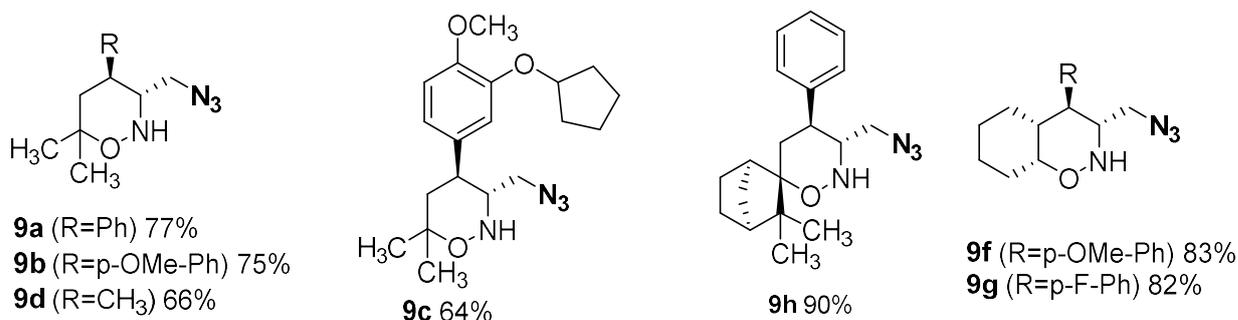


Для проведения стереоизбирательного восстановления двойной связи C=N была использована литературная методика (*Synthesis*, 1994, 1050-1056), заключающаяся в использовании цианоборгидрида натрия в уксусной кислоте в качестве восстанавливающего реагента (Схема 14).

Схема 14

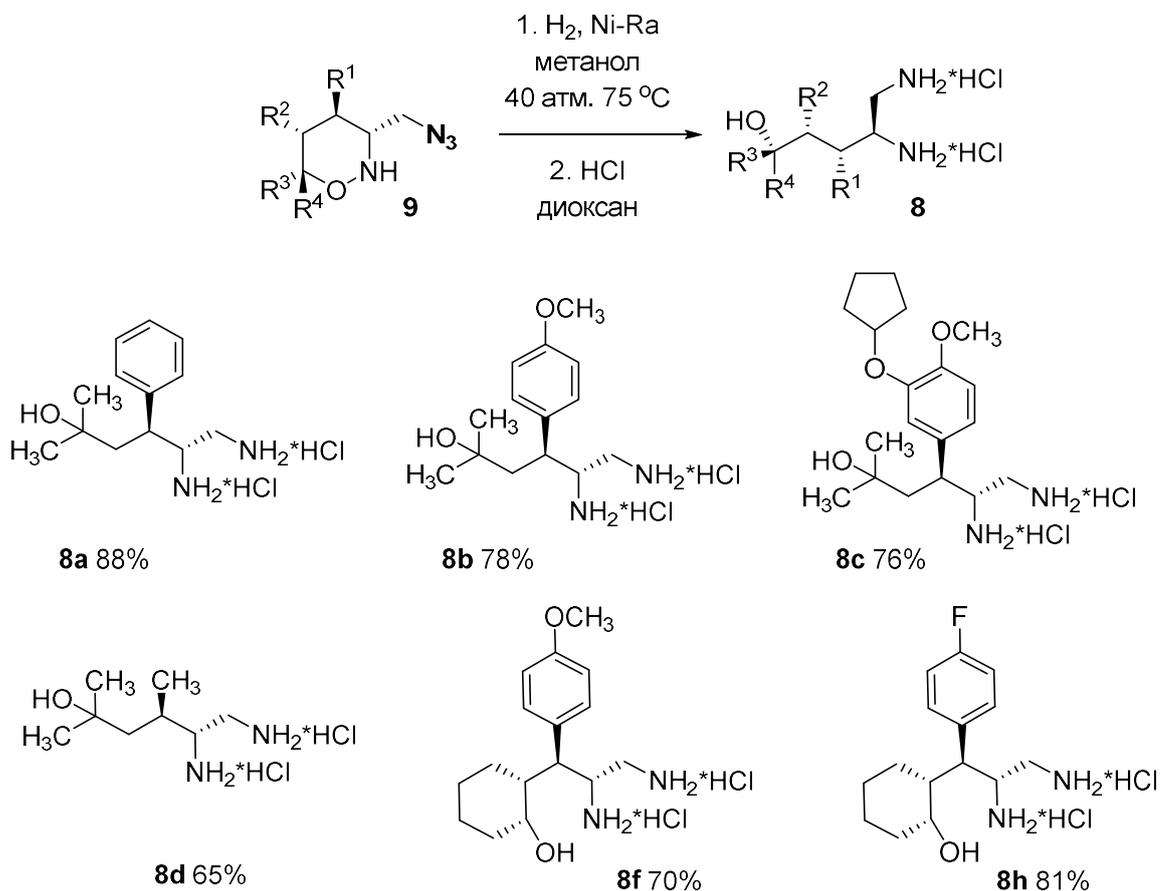


С помощью этой процедуры 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазины **1** были трансформированы в тетрагидрооксазины **9**, которые получались исключительно с 3,4-*транс*-расположением заместителей. При этом азидо-группа оказалась инертна к действию цианоборгидрида натрия.



Последующее каталитическое гидрирование тетрагидрооксазинов **9** водородом на никеле Ренея приводило к образованию целевых вицинальных диаминов **8**, которые были выделены в виде дигидрохлоридов после обработки реакционной смеси избытком соляной кислоты (Схема 15).

Схема 15

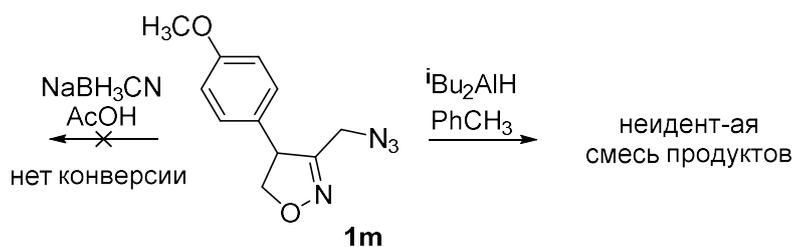


Так как новых стереоцентров в этом процессе не образуется, а относительная конфигурация уже имеющихся не затрагивается, диамин **8** всегда получается в виде индивидуальных 1,2-*анти*-диастереомеров.

Восстановление пятичленных циклических эфиров α -азидооксимов.

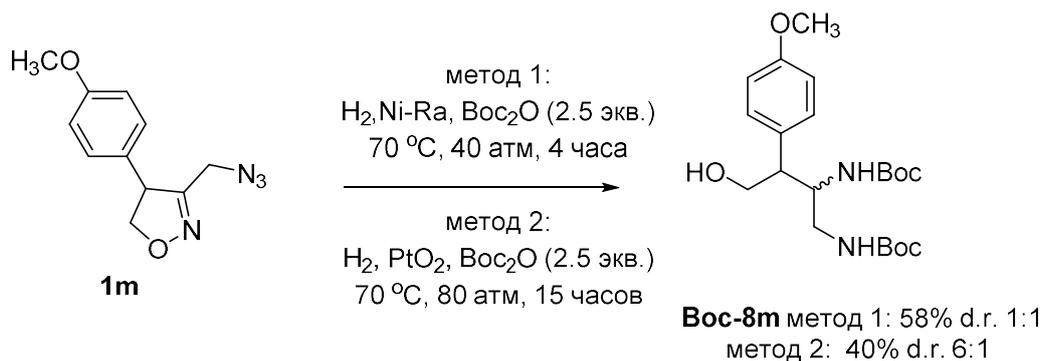
При обработке пятичленных циклических эфиров α -азидооксимов цианборгидридом натрия в уксусной кислоте восстановление связи C=N не происходило (Схема 16). Применение других гидридных восстановителей (на примере **1m**) либо также не приводило к конверсии исходного субстрата ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$), либо давало неидентифицируемые смеси продуктов ($i\text{Bu}_2\text{AlH}$).

Схема 16



Восстановление 3-азидометилизоксазолила **1m** водородом на никеле Ренея приводило к целевым вицинальным диаминам **8m**, выделяемым в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1. Использование катализатора Адамса позволило получить смесь с преобладанием одного диастереомера (dr 6:1). По причине невысокой активности катализатора Адамса в данной реакции для достижения полной конверсии исходного пятичленного циклического эфира оксима **1m** требовались более жёсткие условия восстановления и большее время проведения реакции. Для точного определения соотношения диастереомеров диамин был трансформирован в бискарбамат Вос-**8m**, соотношение которых определялось методом ВЭЖХ. Относительную конфигурацию стереоцентров преобладающего стереоизомера установить не удалось (Схема 17).

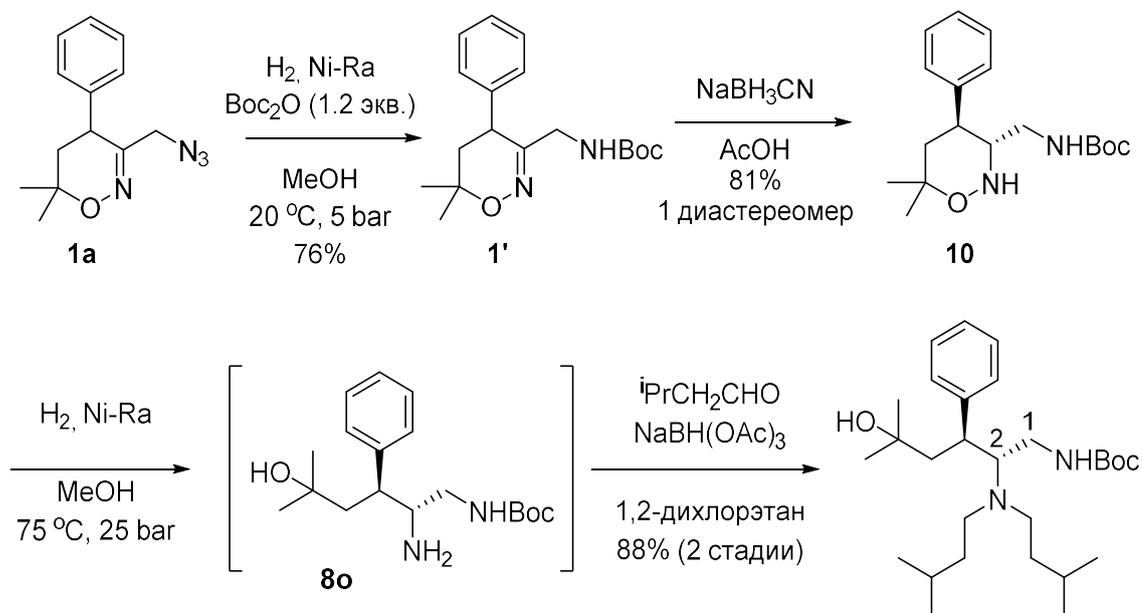
Схема 17



Синтез несимметрично замещённых 1,2-диаминов.

Для демонстрации возможности десимметризации амино-групп при восстановлении циклических эфиров α -азидооксимов, нами был синтезирован несимметричный диамин **8o** (схема 18). На первой стадии азидогруппа модельного оксазина **1a** была восстановлена водородом на никеле Ренея в мягких условиях, что позволило не затронуть двойную связь C=N оксимино-фрагмента. Образующаяся первичная амино-группа быстро реагировала с находящимся в реакционной смеси ди-*tert*-бутилдикарбонатом с образованием карбамата **1'**. Полученный таким образом защищённый 3-аминометилдигидрооксазин **1'** при восстановлении цианборгидридом натрия в уксусной кислоте диастереоселективно трансформировался в тетрагидрооксазин **10**. Дальнейшее восстановление связи N-O при гидрировании в более жёстких условиях приводило к монозащищенному 1,2-диамину **8o**, который после отделения от катализатора был введён в реакцию восстановительного аминирования с 3-метилбутаналем в присутствии триацетоксиборгидрида натрия. Благодаря наличию защитной группы реакция проходила только по свободной амино-группе в положении С-2.

Схема 18

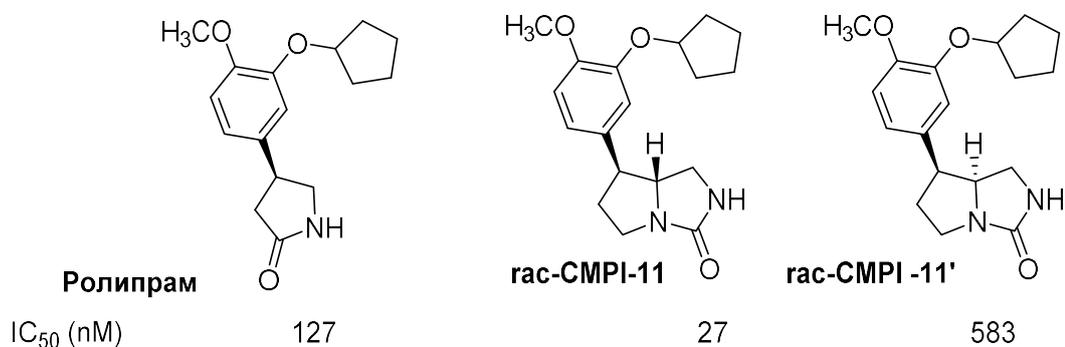


Таким образом, в работе предложены подходы к синтезу диастереомерно чистых полизамещённых 1,2-диаминов из циклических эфиров α -азидооксимов, основанные на селективном восстановлении азидо-группы и оксимино-фрагмента.

Восстановление двойной C=N связи в шестичленных циклических эфирах оксимов **1** было проведено с высоким выходом и с образованием только одного диастереомера под действием мягкого гидридного реагента – цианоборогидрида натрия. Контролируемое восстановление азидо- и оксимино-групп позволило избирательно провести реакцию восстановительного аминирования по одной аминогруппе, что открывает доступ к 1,2-диаминам, несимметрично замещённым по атомам азота.

Применение α -азидооксимов в синтезе биологически активных соединений, синтез ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В.

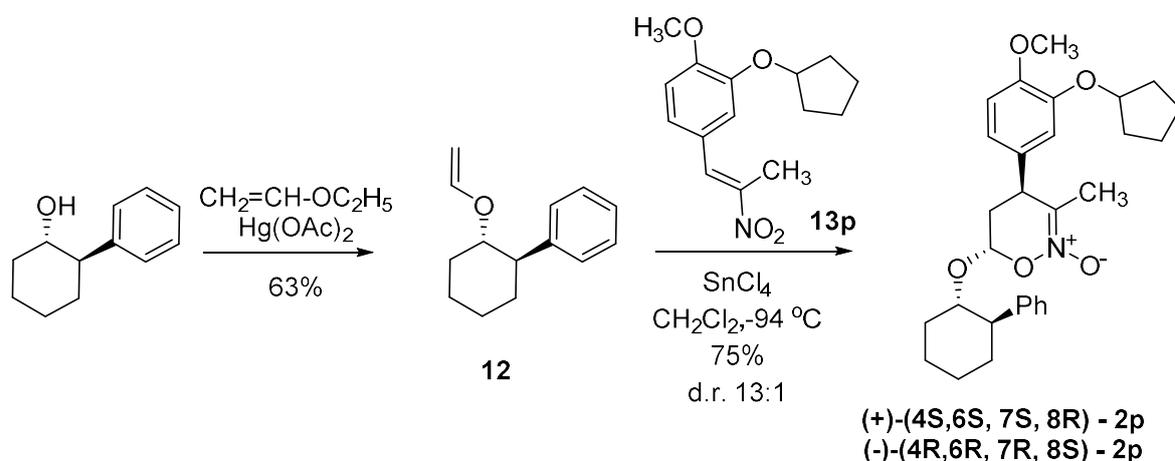
Разработанные в данной работе способы получения и восстановления циклических эфиров α -азидооксимов были применены для синтеза пирролоизоксазолон SMPI **11** – активного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В – потенциального препарата для лечения хронического обструктивного заболевания лёгких (*J. Med. Chem.* 1995. 4848).



Литературный синтез, предложенный компанией ГлаксоСмитКляйн, осложнялся образованием двух диастереомеров SMPI, **11** и **11'** в соотношении 1:1, которые были разделены хроматографически. Кроме того, эта схема синтеза не могла быть реализована асимметрически. При этом, расчёт энергии связывания для каждого из энантиомеров пирролоизоксазолон **11** с активным центром фосфодиэстеразы подтипа 4В методом молекулярного докинга предсказал, что (7S,7aR)-энантиомер должен образовывать более прочный комплекс с ферментом, чем (7R,7aS)-энантиомер.

Наш подход к асимметрическому синтезу СМРІ **11** основан на использовании в качестве ключевых интермедиатов хиральных нитронатов **2p**, которые могут быть получены на базе доступных энантиомерно чистых *транс*-2-фенилциклогексанолов. Каждый из энантиомеров фенилциклогексанола был введен в реакцию превинилирования с этилвиниловым эфиром, активируемую ацетатом двухвалентной ртути. Применение полученного винилового эфира **12** для проведения энантиоселективной реакции [4+2]-циклоприсоединения с нитроалкенами было ранее описано в работах С. Э. Денмарка (*Chem. rev.* – 1996. 137) и нашей группы. Несущий фармакофорный ароматический фрагмент нитроалкен **13p** вступал в реакцию [4+2]- циклоприсоединения с виниловым эфиром фенилциклогексанола с высоким выходом (75%) и, что особенно важно, исключительной диастереоселективностью (из четырех возможных диастереомеров образовывались только два в соотношении 13 : 1) (Схема 19).

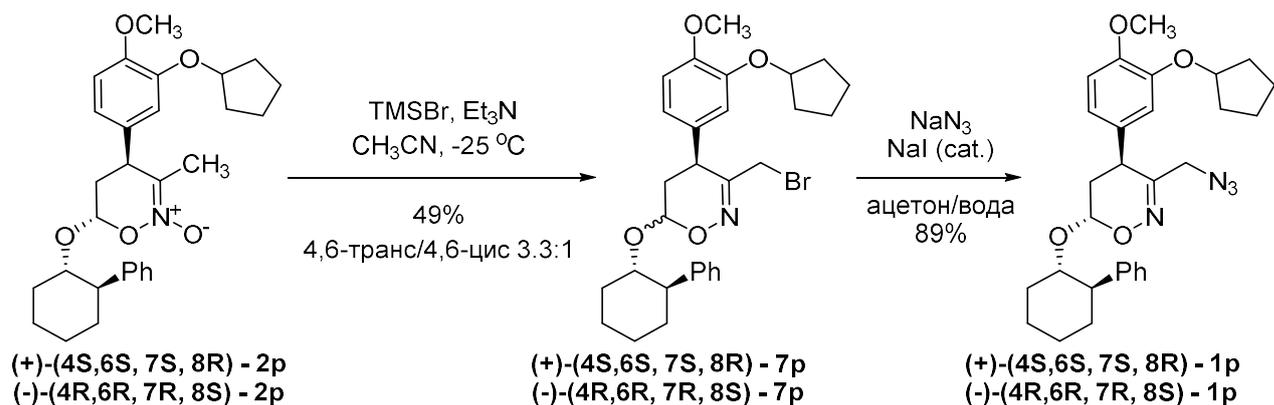
Схема 19



Два энантиомерно чистых бромида **7p** были синтезированы из нитронатов **2p** (Схема 20) с использованием аналогично описанного на схеме 11 процесса.

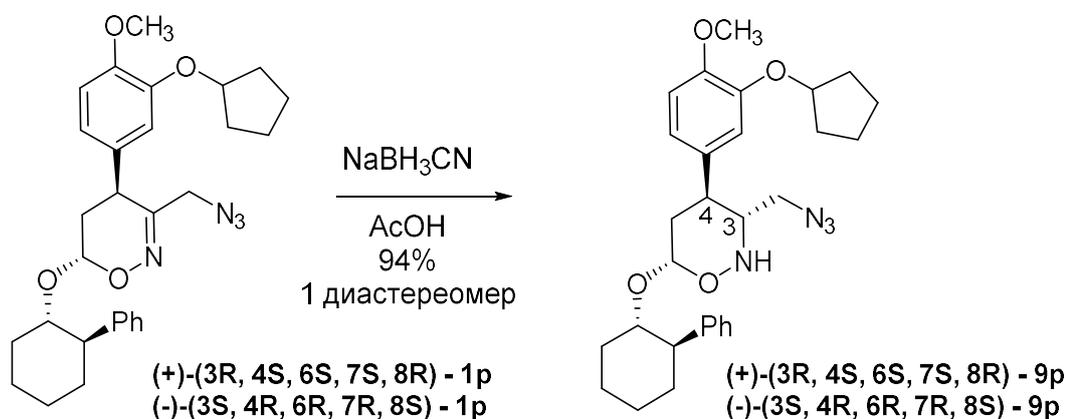
Действием избытка триметилсилилбромида на энантиомерно чистые нитронаты (+)-**2p** и (-)-**2p** в присутствии основания были получены бромиды **7p** (в виде разделяемой смеси эпимеров), атом брома в которых был легко замещён на азидо-группу с помощью азидата натрия и каталитического количества йодида натрия (Схема 20).

Схема 20



На следующей стадии восстановление связи C=N цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте проходило с выходом близким к количественному и с образованием одного диастереомера **9p** с нужной 3,4-транс-стереохимией (Схема 21).

Схема 21

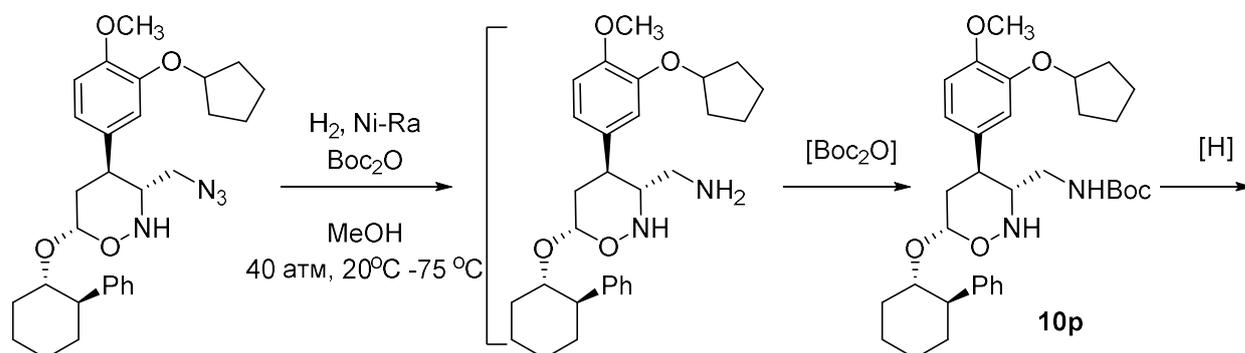


На финальной трансформации тетрагидрооксазинов **9p** в целевые пирролоимидазолидиноны стоит остановиться более подробно.

При восстановительном расщеплении связи N-O в **9p** возникают amino- и альдегидная группы (схема 22). Реакция внутримолекулярного восстановительного аминирования приводит к замыканию пирролидинового кольца. Однако вторая amino-группа, возникающая при восстановлении азидо-фрагмента, также может участвовать в процессе восстановительного аминирования.

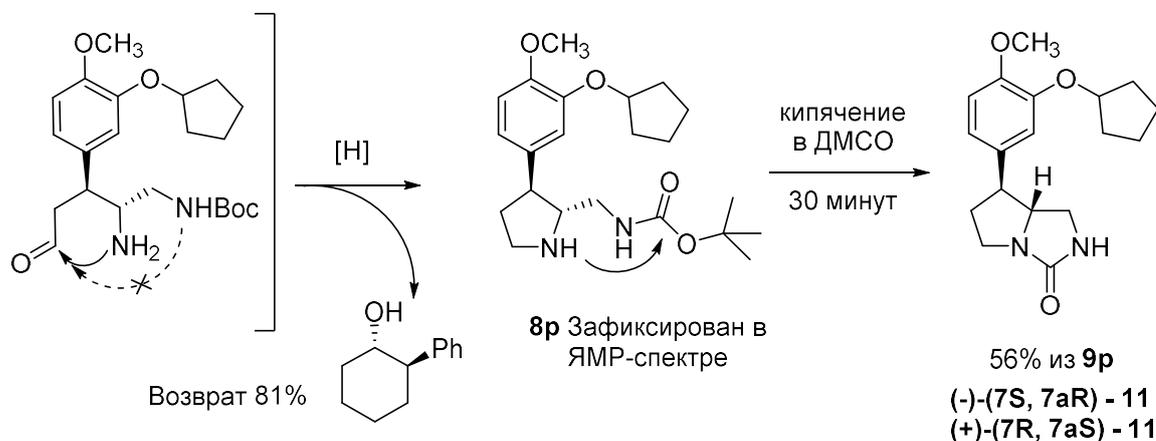
Для предотвращения подобного осложнения гидрогенолиз **9p** сначала проводился при комнатной температуре в присутствии одного эквивалента Boc_2O . В таких условиях восстанавливалась только азидо-группа, причём образующаяся аминогруппа сразу защищалась в виде карбамата **10p**. Увеличение температуры в реакции гидрирования приводило к гидрогенолизу связи N-O и протеканию восстановительного аминирования исключительно с образованием целевого пирролоимидазолового кольца (продукта **8p**).

Схема 22



(+)-(3R, 4S, 6S, 7S, 8R) - **9p**

(-)-(3S, 4R, 6R, 7R, 8S) - **9p**

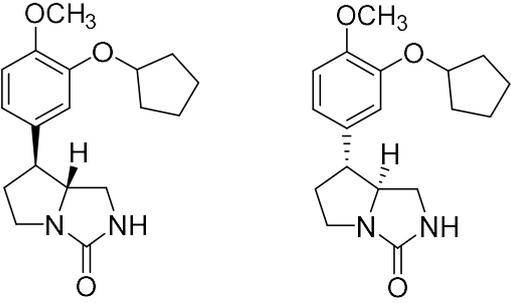


Важно отметить, что все эти трансформации проводились в виде однореакторного процесса. Образовавшиеся пирролидины **8p** без дополнительной очистки подвергались циклизации в конечные пирролоимидазолы кипячением в ДМСО. В результате этих операций целевые энантиомерно чистые ($ee > 96\%$) продукты (-)-СМРІ-**11** и (+)-СМРІ-**11** были получены со средним выходом 56% (схема 22) из оксазинов (-)-**9** и (+)-**9**, соответственно.

Также в ходе восстановления возвращался хиральный вспомогательный агент – фенилциклогексанол (выход 81%), который может быть повторно использован в синтезе СМРІ.

Результаты биологических испытаний, проведённых *in vitro* показали, что значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) (–)-энантиомера СМРІ-11 на один порядок ниже чем у (+)-аналога (Таблица 1). Эти результаты хорошо согласуются с данными молекулярного моделирования и литературным значениям концентрации полумаксимального ингибирования для рацемической смеси СМРІ-11, которое примерно в два раза выше чем у чистого (–)-энантиомера.

Таблица 1

 <p>(–)-(7S,7aR)-СМРІ 11 (+)-(7R,7aS)-СМРІ 11</p>	Сtereoизомер	IC_{50} (нМ)
	(–)-(7S,7aR)-СМРІ 11	15
	(+)-(7S,7aR)-СМРІ 11	150
	<i>rac</i> -СМРІ 11	27 (лит.)

Таким образом, на примере полного синтеза высокоактивного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В СМРІ 11, было продемонстрировано использование разработанной в диссертационной работе стратегии синтеза несимметрично замещённых 1,2-диаминов. Благодаря этим исследованиям удалось впервые показать, что (–)-(7S,7aR)-энантиомер является наиболее активным из стереоизомеров 11, и именно он наиболее перспективен для дальнейших расширенных биологических испытаний.

Выводы:

1. Предложена новая стратегия стереоселективной сборки полизамещённых вицинальных диаминов (диаминоспиртов и 2-аминометил-замещённых

пирролидинов), основанная на получении и восстановлении циклических эфиров α -азидооксимов.

2. Проведено нуклеофильное присоединение азид-аниона к циклическим *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминам, промотируемое ионами *p*- и *d*-металлов. Разработаны общие процедуры синтеза ациклических α -азидооксимов либо их циклических *O*-эфиров. Впервые показано влияние природы металла на направление нуклеофильного присоединения азид-аниона.
3. Разработан общий метод синтеза циклических эфиров α -азидооксимов из легкодоступных пяти- и шестичленных циклических нитронатов с промежуточным получением соответствующих эфиров α -галогеноксимов. В основе метода лежит ранее не известное металл-промотируемое присоединение галогенид-аниона к *N,N*-бис(окси)енаминам.
4. Разработаны общие методы хемо- и стереоселективного восстановления азидо- и оксимино-групп в циклических эфирах α -азидооксимов.
5. Впервые осуществлены диастереоселективный и энантиоселективный синтезы бициклического пирролоимидазолидинона СМРІ - высокоактивного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В, который является потенциальным лекарственным препаратом для лечения хронического обструктивного заболевания лёгких.
6. В результате проведённых *in vitro* биологических испытаний установлено, что значение концентрации полумаксимального ингибирования (–)-энантиомера пирролоимидазолидинона СМРІ на один порядок ниже чем у (+)-аналога. Низкая наномолярная активность (–)-СМРІ позволяет рассматривать его как кандидата для дальнейших расширенных биологических испытаний.

Основные результаты работы изложены в автореферате, опубликованы статьях и тезисах:

1. Zhmurov P.A. Synthesis of PDE IV inhibitors. First asymmetric synthesis of two of GlaxoSmithKline's highly potent Rolipram analogues. / P.A. Zhmurov, A.Yu. Sukhorukov, V.I. Chupakhin, Y.V. Khomutova, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky//*Organic & biomolecular chemistry*. – 2013. – V. 11. – I. 46. – P. 8082-8091.

2. Sukhorukov A.Yu. A General Metal-Assisted Synthesis of α -Halo Oxime Ethers from Nitronates and Nitro Compounds / Sukhorukov A.Yu., Kapatsyna M.A, Ting Yi T.L., Park H.R., Naumovich Ya.A., Zhmurov P.A, Khomutova Yu.A., Ioffe S.L., Tartakovsky V.A. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014 – V. 2014. – I. 36 – P. 8148-8159
3. Zhmurov P.A. Divergent Reactivity of In Situ Generated Metal Azides: Reaction with N,N-Bis(oxy)enamines as a Case Study / **Zhmurov P.A.**, Khoroshutina Yu.A., Novikov R.A., Golovanov I.S., Sukhorukov A.Yu., Ioffe S.L. // *Chemistry-A European Journal*. – 2017. – V. 23. – I. 19. – P. 4570-4578
4. Жмуров П. А. Синтез ингибиторов фосфодиэстеразы IVb Сообщение 2*. Стереоселективный синтез производных гексагидро-3Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3-она и тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-с][1,3]оксазол-3-она / **Жмуров П. А.**, Таболин А. А., Сухоруков А. Ю., Лесив А. В., Кленов М. С., Хомутова Ю. А., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2014. – №11. – С. 2343-2348.
5. Zhmurov P.A. Cyclic α -azide oxime ethers as synthons in the stereoselective synthesis of unsymmetrical 1,2-diamines / **P.A. Zhmurov**, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe // *18th Tetrahedron Symposium*, Венгрия, Будапешт, 2017 г. – P1.72
6. Жмуров П.А. Эфиры α -азидоксимов как синтоны в стереоселективном синтезе несимметричных 1,2-диаминов / **П.А. Жмуров**, А.Ю. Сухоруков, С.Л. Иоффе // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, Россия, 2015 г. -с. 146
7. Жмуров П.А. Восстановление эфиров α -азидоксимов как новый подход к стереоселективному синтезу несимметричных 1,2-диаминов / **П.А. Жмуров**, А.Ю. Сухоруков, С.Л. Иоффе // I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, Россия, 2016 г. -с. 114