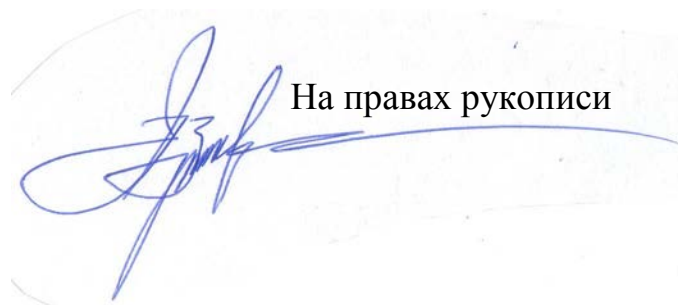


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



На правах рукописи

КУЗНЕЦОВ
Николай Юрьевич

**КОНСТРУИРОВАНИЕ МОНО-, БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЛИЛЬНЫХ БОРАНОВ.
ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ АЛКАЛОИДОВ *ЦЕФАЛОТАКСИНА И
ГИППОКАЗИНА***

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории Алифатических борорганических соединений и лаборатории Стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный консультант: **Бубнов Юрий Николаевич**
доктор химических наук, профессор, академик РАН,
главный научный сотрудник лаборатории Алифатических борорганических соединений ИНЭОС РАН

Официальные оппоненты: **Бермешев Максим Владимирович**
доктор химических наук, заведующий лабораторией Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Дьяконов Владимир Анатольевич
доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией Каталитического синтеза, и.о. директора Института нефтехимии и катализа - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет»

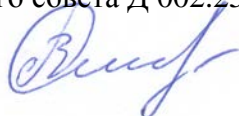
Защита диссертации состоится 29 октября 2019 г. в 11 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии наук по адресу: 119991, ГСП-1, 119334 г. Москва, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИНЭОС РАН:
www.ineos.ac.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.250.01

кандидат химических наук



Ольшевская В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Среди множества гетероциклических соединений пиперидиновые производные занимают лидирующую позицию по распространенности в молекулах природных и лекарственных веществ. Для получения этих важных производных разработано множество методов, однако синтез функционализированных пиперидинов, особенно имеющих би- и полициклическое строение, остается актуальной проблемой. Наиболее известные молекулы с бициклическим скелетом – это представители тропановых алкалоидов. И если *атропин*, *скополамин*, *кокаин* давно используются в медицинской практике, то такие алкалоиды, как *ферругинин* и *калистегины* продолжают исследоваться как модели для разработки лекарств против диабета, болезней Паркинсона и Альцгеймера.

Одним из наиболее востребованных и универсальных современных методов формирования гетероциклических систем является реакция Ru-катализируемого метатезиса диенов. Эффективность применения этого метода решающим образом зависит от строения исходных диеновых молекул – пространственного расположения участвующих C=C связей, наличия функциональных групп и т.д. Поэтому высокой синтетической ценностью обладает именно комбинация методов получения подходящих диеновых систем и их метатезисной циклизации. Посредством аллилборирования соединений с кратными CN-связями (имины, нитрилы, пиридины и др.), а также амидов и лактамов триаллильными органоборанами получается целый спектр моно- и диаллилированных соединений – производных гомоаллиламинов – субстратов для метатезисной циклизации, а также других трансформаций, ведущих к азагетероциклам.

В ряду моноциклических пиперидинов, особый интерес представляют карбонильные производные – пиперидин-2-оны и пиперидин-2,4-дионы, которые являются структурными фрагментами многих биологически активных молекул, и, кроме того могут быть модифицированы по различным положениям цикла. Наиболее перспективными в отношении реакционной способности и биологической активности являются 6-замещенные пиперидин-2,4-дионы. Трансформацией пиперидиндионового ядра получены соединения, обладающие разнообразной биологической активностью, среди которых особенно интересны антираковых средства – ингибиторы Cdc7 киназы и белка теплового шока 90 (БТШ90). Ингибиторы БТШ90 (коммерческие или находящиеся в стадии клинических испытаний) представляют последнее поколение лекарств, действующих на базовые элементы функционирования клетки – шаперонные белки, и, таким образом, помимо антипролиферативной, проявляющих противовирусную, противогрибковую, противопаразитарную и многие другие типы активностей.

Другими важными соединениями, предшественниками которых могут служить гомоаллиламины, являются полициклические алкалоиды семейства *цефалотоксинов*, а также азафеналеновые алкалоиды «божьей коровки». *Цефалотаксин* – это природный пентациклический спирт, содержащий уникальную азаспироциклическую систему. Сложный эфир *цефалотаксина* – алкалоид *гомохаррингтонин* – обладает мощным антилейкемическим действием и, пройдя клинические испытания, в 2012 году был одобрен FDA (США) в качестве лекарства против хронической миелоидной лейкемии (торговое название Synribo). Что касается алкалоидов 9b-азафеналенового ряда, продуцируемых «божьими коровками», то они, обладая изящной трициклической структурой пиперидинового типа, представляют интерес для разработки новых биологически активных веществ. Однако из-за сложности синтеза эти алкалоиды остаются малодоступными для широких исследований.

Цель работы. В ходе реализации исследования преследовались две цели:

1. Обеспечить эффективные и простые пути трансформации гомоаллиламинов, получаемых аллилборированием, в соединения с ценными свойствами.
2. Интегрировать химию высокоактивных аллильных триорганоборанов в современную тенденцию развития селективного и безопасного органического синтеза.

Для достижения поставленных целей были сформулированы следующие конкретные задачи:

- *используя комбинацию реакций аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса создать эффективные пути синтеза различных би- и трициклических пиперидиновых систем, включая мостиковые и спирановые азабициклы;*
- *разработать методологию трансформации гомоаллиламинов в легко функционализируемые пиперидиновые гетероциклы;*
- *создать новые аллилборирующие реагенты, сочетающие высокую активность и атомную экономичность аллильных триорганоборанов с безопасностью, стабильностью и селективностью малоактивных производных аллилбороновых кислот.*

Научная новизна. Разработана простая и эффективная методология получения мостиковых азабициклических соединений посредством комбинации реакций *транс*-диаллилборирования ароматических азаетероциклов, *транс/цис*-изомеризации и Ru-катализируемого внутримолекулярного метатезиса *цис*- α,α' -диаллилированных азаетероциклов. С использованием квантово-химических расчетов основанных на теории функционала плотности (DFT) изучен механизм *транс/цис*-изомеризации α,α' -диаллилированных гетероциклов и разработана модель, позволяющая количественно прогнозировать изомерный состав продуктов.

В рамках успешно развиваемой нами методологии аллилборирования-метатезиса, предложен и реализован полный синтез алкалоида «божьей коровки» *гиппоказина*, а также *эпи-гипподамина*. В данном методе для сборки трициклической 9*b*-азафеналеновой системы алкалоида впервые были использованы две ключевые каталитические стадии (метатезиса и аллильного аминирования), что существенно упростило синтез. В ходе синтеза была осуществлена атом-экономичная трансформация триэтилортоформиата в 4,4-диэтоксипутены-1 при действии триаллил-, трикротил- и триметаллилборанов в присутствии $Zn(OTf)_2$ (1 моль%), в которой удалось использовать все три пропенильные группы аллильных боранов.

Разработан оригинальный метод десимметризации 1-азаспиробицикло[*n*.4]алкенов через их трансформацию в трициклические бромциклокарбаматы и далее в диастереомерно чистые спиро- β -аминоспирты, находящие применение в синтезе природных соединений спиранового строения. В результате был реализован формальный полный синтез алкалоида *цефалотаксина*. Ключевая трансформация гомоаллиламинной системы – реакция бромциклокарбамирования – была с успехом применена в новом методе синтеза α -ацетонилпиперидинов (включая алкалоид *эпипинидинон*).

Последующее детальное исследование реакции дегидрогалогенирования NH-содержащих бромкарбаматов привело к открытию новых анионных перегруппировок енолятного типа и созданию общей методологии синтеза пиперидиновых гетероциклов (6-замещенных пиперидин-2,4-дионов и их 2-иминоаналогов – 6-амино-2,3-дигидро-4-пиперидин(ти)онов).

Открыты беспрецедентные аллилборирующие свойства аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, сочетающих реакционную способность и атомную экономичность свободных аллильных триорганоборанов вместе со стабильностью и селективностью аллилборанатов. На основе новых реагентов были разработаны методы стехиометрического одностадийного гомоаллилирования аммиака и других первичных аминов аллильными триорганоборанами в водно-метанольном растворе без использования традиционной инертной атмосферы.

Практическая значимость работы. Большинство полученных в работе результатов перспективны для практического использования. Особенно значимы четыре из них:

1. Создание новых аллилборирующих систем на основе аминных аддуктов аллилборанов. Этот результат имеет самую широкую область применения, поскольку реакции аллилирования применяются практически во всех областях химического синтеза от тонкого органического до создания полимерных материалов. Разработанные нами аллилборирующие реагенты на основе аминных аддуктов аллильных триорганоборанов

представляют собой доступные, активные, атом-экономичные и безопасные соединения, что подтверждено получением патента РФ (2019 г.).

2. Синтез *цефалотаксина*.

Цефалотаксин является основной компонентой природного антилейкемийного средства алкалоида *гомохаррингтонина*. Хроническая миелоидная лейкемия является социально-значимым заболеванием, особенно актуальным для людей в возрасте. Фактически *гомохаррингтонин* является последним средством лечения при развитии резистентности заболевания к синтетическим медикаментозным средствам. Данное лекарство в России не производится.

3. Разработка метода синтеза 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, включая 6-амино-2,3-дигидро-4-пиридоны.

6-Замещенные пиперидин-2,4-дионы используются в синтезе ингибиторов белка теплового шока 90. Препарат NVP-HSP990 (Новартис (Швейцария)), проходит вторую фазу клинических испытаний и перспективен для создания противораковых лекарств последнего поколения. Кроме того, нами получены важные результаты по противовирусной активности новых гетероциклических (1,3-оксазинановых и пиперидиновых) производных адамантана в отношении римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А, которые также могут стать основой для создания противогриппозных лекарств.

4. Синтез новых стимуляторов роста растений – дихлорацетильных производных гомоаллиламинов.

Последний результат представляет интерес для сельского хозяйства, так как дихлорацетильные производные гомоаллиламинов обладают высокой ростостимулирующей активностью в отношении семян кукурузы и могут использоваться как предпосевные протравители семян.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на VIII Тетраэдрон Симпозиуме ('Challenges in Organic Chemistry' Берлин, ФРГ, 2007), IV Европейской конференции по химии бора (EUROBON IV, Бремен, ФРГ, 2007), на четырех Международных симпозиумах по Достижениям в синтетической и медицинской химии (ASMC07, ASMC11, ASMC13 в Санкт-Петербурге 2007 и 2011; в Москве 2013 Россия, ASMC17 Вена, Австрия 2017), XIII Международной конференции по химии бора (IMEBORON XIII, Плаца Д'аро, Испания, 2008), Международной конференции "Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями" (Санкт-Петербург, Россия, 2008), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, Россия, 2008),

Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений» в рамках российско-французского семинара «Organometallics in Catalysis, Environment and Life Sciences» (Москва, Россия, 2009), XII-ом бельгийском симпозиуме по органическому синтезу (BOSS XII, Намюр, Бельгия, 2010), Международной конференции «Катализ в органическом синтезе» (ICCOS, Москва, Россия, 2012), Международном Конгрессе по химии гетероциклических соединений (KOST-2015, Москва, Россия, 2015), 7-й Европейской конференции по химии бора (Euroboron 7, Суздаль, Россия, 2016), IV международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (РУДН, Москва, 2017), Марковниковский конгресс по органической химии (MC150, Казань, Россия, 2019).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликована 21 научная работа (1 обзор и 20 экспериментальных статей) в журналах, рекомендованных ВАК и 1 патент.

Личный вклад автора. Определение темы, постановка задач, выбор метода их решения, обсуждение полученных результатов и формулировка выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору данной работы. Синтез соединений, представленных в диссертации, выполнен автором лично, а также студентами и аспирантом под руководством автора в ИНЭОС РАН. По теме работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Тихов Р.М. 2019 г.), защищены 5 диссертаций (дипломных работ) – 2-х магистров и 3-х специалистов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (427 ссылок) и авторских публикаций (22 ссылки). Материал изложен на 371 странице и включает 27 таблиц, 145 схем и 46 рисунков.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

- создание общей методологии синтеза пиперидиновых гетероциклов;
- метод синтеза спиро- β -аминоспиртов и алкалоида *цефалотксина*;
- использование комбинации аллилборирования-метатезиса для получения мостиковых азабициклов и трициклических *9b*-азафеналеновых систем, включая алкалоид *гиппоказин* и *эти-гипподамин*;
- открытие новых аллилборирующих реагентов на основе аминных аддуктов аллильных триорганоборанов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование процессов получения α -аллилированных тетрагидропиридинов и изохинолинов и их *транс/цис*-изомеризации

Аллильные триорганобораны, являясь исключительно реакционноспособными аллилирующими реагентами, в присутствии спиртов легко аллилборируют C=N связи ароматических азагетероциклов (пиридинов, изохинолинов, пиррола и др.), приводя к *транс*- α,α' -диаллилированным азагетероциклам. Нагревание *транс*-изомеров с 1 экв. триаллилборана (ТАБ) приводит к *транс/цис*-изомеризации (как было найдено ранее Бубновым Ю.Н. с сотр.), что в случае пиридиновых производных дает исключительно *цис*-изомеры (*транс*-изомеры 1-4%) (Схема 1, Таб. 1).

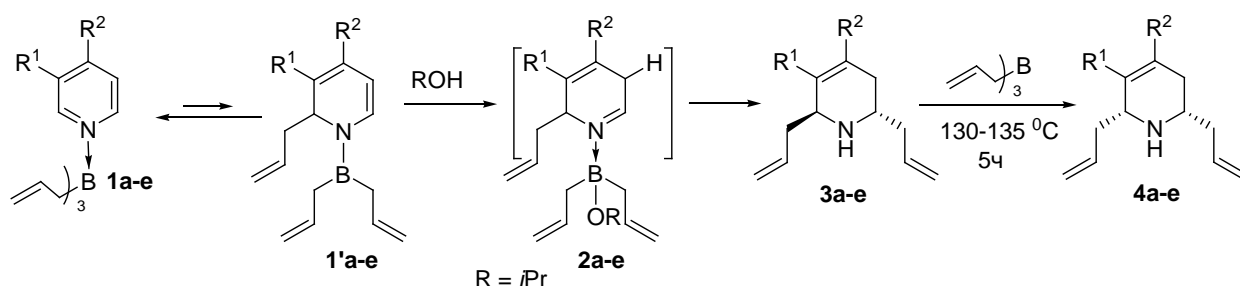


Схема 1.

Таблица 1. Синтез *транс*- и *цис*-аллилированных тетрагидропиридинов

№	R ¹	R ²	Выход 3 , % ^a	Выход 4 , %
1	H-	H-	3a , 89	4a , 94%
2	H-	Br-	3b , 75	4b , 92%
3	Br-	H-	3c , 70	4c , 93%
4	H-	CH ₃ -	3d , 37-76 ^b	4d , 95%
5	H-	CH ₃ O-	3e , 0	---
6	H-	CH ₃ -	3d , 91 ^c	---
7	H-	CH ₃ O-	3e , 59 ^{c,d}	4e , 90%

a – Py:ТАВ (2:1), 4 экв. *i*PrOH, 80 °С, 2 ч; b – невозпроизводимые выходы; c – 50 °С, 4 ч, d – **3e/4e** = 2.2:1

Таким способом была синтезирована серия *цис*-изомеров тетрагидропиридинового ряда; при этом была улучшена методика диаллилборирования пиридинов, содержащих 4-донорные заместители (метил-, метокси-) (Таб. 1, № 4-7). За счет уменьшения температуры реакции значительно подавляется непродуктивный протолиз аддуктов с донорными заместителями **1d,e**. Аллилборирование изохинолинов протекает еще легче, давая исключительно *транс*-производные, которые при последующей изомеризации, вместо чистых *цис*-изомеров образуют смесь *транс/цис*-изомеров (Схема 2, Таб. 2).

различия изомеризации ди- и моноаллилпроизводных не были известны. Поэтому нами в рамках DFT были проведены квантово-химические расчеты энергий основных состояний изомерных аминоборанов **5a,f,i/7a,f,i** (Схема 3, Таб. 3). Оптимизация геометрии аминоборанов DFT B3LYP 6-31+G(d,p) выявила в их молекулах 1,3-аллильное напряжение ($A^{1,3}$ -strain) (Схема 4), приводящее к тому, что аксиальное расположение заместителей в цикле становится гораздо более выгодным.

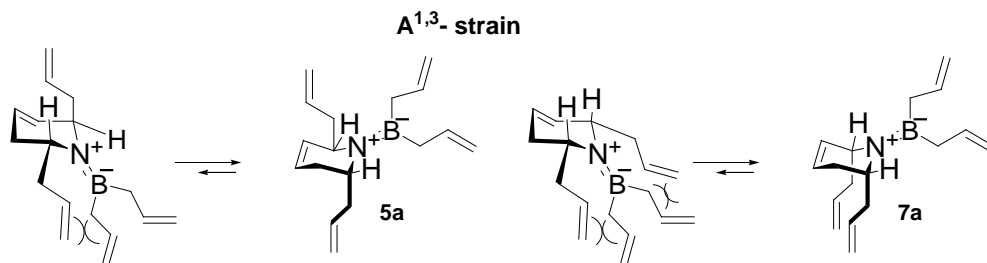


Схема 4.

Конформационный поиск и оптимизация геометрии молекул позволили получить набор конформаций с наименьшими свободными энергиями для *транс*- и *цис*-изомеров (Таб. 3).

Таблица 3. Экспериментальная и вычисленная разница в энергиях *цис*- и *транс*-изомеров

Соединения	Состав; ΔE (ккал моль ⁻¹)		Ошибка, (ккал моль ⁻¹)
	Эксперимент ^a	Расчет	
7a/5a	99:1^b ; 3.72	3.88	0.16
7f/5f	1:1^b ; 0.00	-0.44 ^d	0.44
7i/5i	1.54:1^c ; 0.35	-0.23 ^d	0.58

a – дано соотношение соответствующих аминов (**4a,f,i/3a,f,i**) определенное методом ¹H ЯМР; b – изомеризация при 135 °C; c – изомеризация при 175 °C; d – знак минус означает, что *транс*-изомер имеет меньшую энергию.

Для тетрагидропиридиновых аминоборанов **7a/5a** рассчитанная разница энергий показала идеальное совпадение с экспериментальным значением, предсказывая значительно большую стабильность *цис*-изомера **7a**. Данные по изохинолиновым производным **7f,i/5f,i** также соответствовали эксперименту, предсказывая близкие энергии обоих изомеров.

Для аминоборанов **7a/5a** был проведен детальный анализ путей изомеризации с расчетом энергий возможных переходных состояний (TS) и интермедиатов (Схема 5), возникающих при миграции аллильных группы из положений 2 и 6. Согласно результатам расчетов перенос аллильной группы из положения 6 дает на 4.9 ккал моль⁻¹ более стабильный аддукт **6a** (сопряженный диен), чем **6'a**, хотя перенос аллила через $TS_{транс-2}$ для последнего на 1.8 ккал моль⁻¹ выгодней, чем через $TS_{транс-6}$. Главное же отличие заключается в последующей стадии *цис*-аллилирования интермедиатов, ведущей к продукту **7a**, где энергия переходного состояния $TS_{цис-2}$ (из **6'a**) на 4.1 ккал моль⁻¹ выше, чем альтернативного $TS_{цис-6}$.

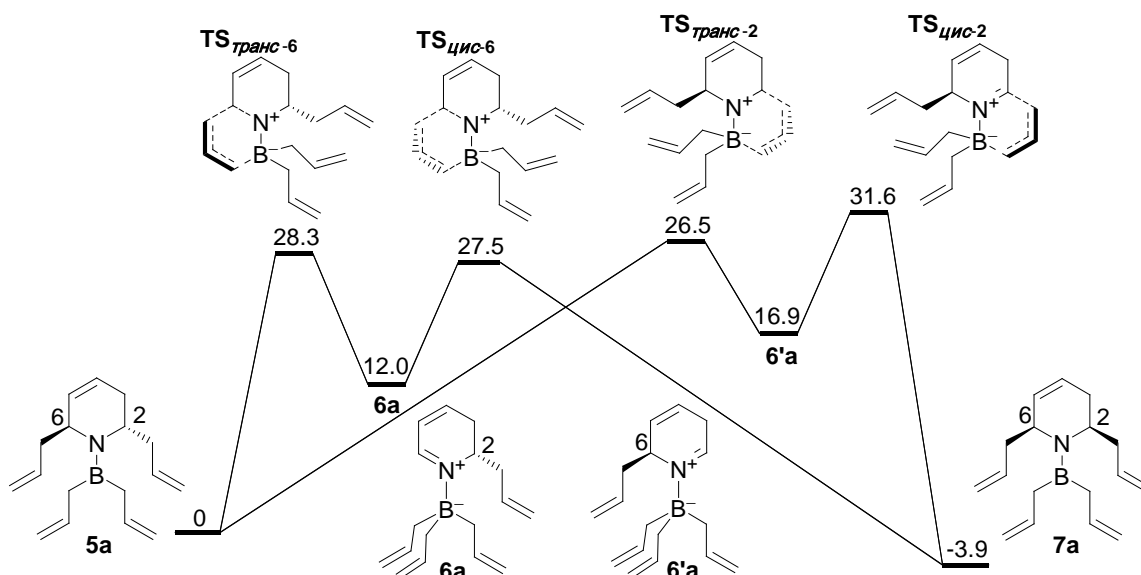


Схема 5. Переходные состояния и возможные пути изомеризации аминокборанов

В вероятностном выражении, *транс*-аминоборан **5a** подвергается перегруппировке в интермедиат **6'a** через $TS_{транс-2}$ с 85% вероятностью, а оставшиеся 15% соответствуют перегруппировке в интермедиат **6a** через $TS_{транс-6}$. Интермедиат **6'a** благоприятствует перегруппировке в исходный **5a** с >99% вероятностью, в то время как интермедиат **6a** «предпочитает» трансформацию в **7a** в 85% случаев. При этом относительные барьеры $6a \rightarrow TS_{цис-6}$ и $6'a \rightarrow TS_{цис-2}$ очень близки и равны соответственно 15.5 и 14.7 ккал моль⁻¹. Анализ обратного процесса превращения *цис*-изомера **7a** демонстрирует >99% селективности в отношении **6a**, чем **6'a**. На практике это означает, что равновесие устанавливается быстрее, когда аллильная группа находится в «диаллильном положении» 6, что полностью согласуется с экспериментальными наблюдениями. Кроме того, это объясняет более жесткие условия, необходимые для изомеризации моноаллильных производных типа **5i(3i)** (Схема 3), имеющих аллильную группу только в положении 2. Хотя аллильные группы мигрируют в **5a** сравнительно хорошо из обоих положений 2 и 6 (85% и 15%), но из-за большего энергетического барьера для $TS_{цис-2}$, чем $TS_{транс-2}$ главным путем последующей миграции 2-аллильной группы (вместо изомеризации в **7a**) становится циркулирование между промежуточным аддуктом **6'a** и аминокбораном **5a**. В результате время, необходимое для установления равновесия при миграции аллильной группы из положения 2, становится гораздо больше, и, чтобы компенсировать снижение скорости установления равновесия при изомеризации моноаллил-производных типа **3i**, требуется более высокая температура.

Таким образом, анализ экспериментальных данных и результатов расчетов в рамках теории B3LYP/6-31+G(d,p)/PCM(DMSO) позволили выяснить движущие силы *транс/цис*-изомеризации аллилированных гетероциклов, а также дать количественное

описание наблюдаемого соотношения изомеров, позволяющее использовать разработанный подход для количественного прогнозирования результатов изомеризации. Было доказано, что изомеризация является термодинамически контролируемым процессом, где относительная стабильность аминокоборанов соответствует соотношению изомерных продуктов.

Комбинация аллилборирования-метатезиса в синтезе мостиковых азабициклов

Чтобы эффективно реализовать потенциал синтезированных аминов **4a-i** (Схема 3) в реакции внутримолекулярного метатезиса, необходимо выполнить два условия: во-первых, подавить нуклеофильные свойства амино-группы, которая отравляет катализатор, а, во-вторых, сблизить алкенильные группы в пространстве, что выполняется введением защитной группы ацильного типа (Схема 6).

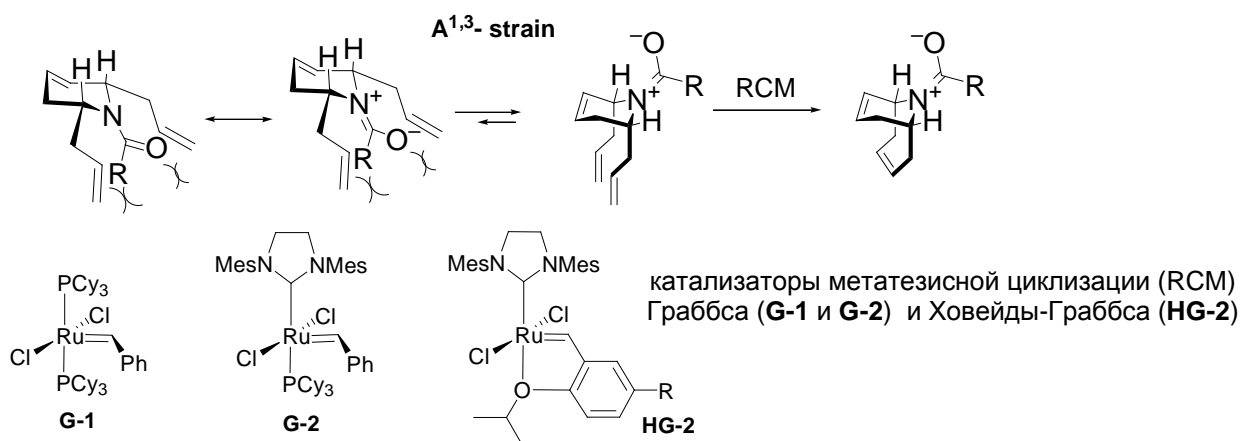


Схема 6.

Как и в случае аминокоборанов, возникает 1,3-аллильное напряжение, благоприятствующее метатезисной циклизации в присутствии катализаторов Граббса 1-го (**G-1**) и 2-го (**G-2**) поколений или Ховейды-Граббса (**HG-2**). Из **4a-i** с высокими выходами были получены *N*-Вос-производные **8a-i**, которые в присутствии катализатора **G-1** (2.5 моль%) легко циклизуются в мостиковые азабициклы **9a-i** (91-99%) (Схема 7). Концентрация исходных диенов **8a-i** доходит до 0.26 М, что не только является исключительным результатом, если сравнивать с другими работами, но и демонстрирует высокую термодинамическую стабильность образующихся бициклов **9a-i**. Преимуществом нашего метода, является возможность сохранения таких важных функций, как винилэфирная или винилбромидная. Последняя была использована для синтеза бициклических альдегидов **12b,c**, кетона **13c** (предшественника гомолога *ферругинина*) и нитрила **13b**.

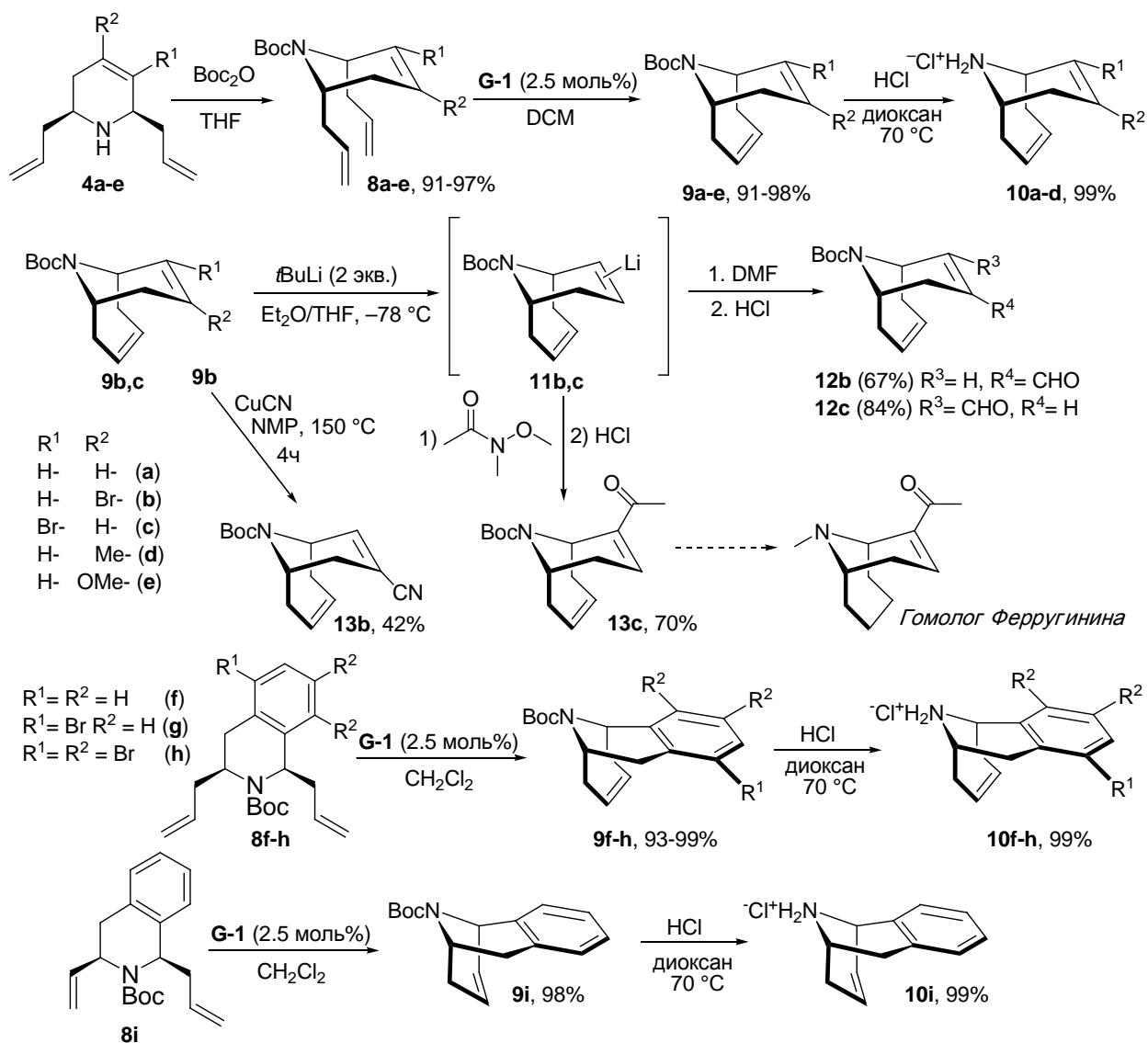


Схема 7.

Аллилборирование пиррола **1j** ТАБ приводит к двум продуктам 2-аллил-3-пирролину **2j** (16%) и *транс*-2,5-диаллилпирролидину **3j** (60%) (Бубнов и Климкина); изомеризация последнего дает смесь изомеров *цис*-**4j**/*транс*-**3j** = 2.3/1 (Схема 8). Смесь изомеров переводили в *N*-Бос-производные **5j** (98%) и без разделения подвергали метатезису.

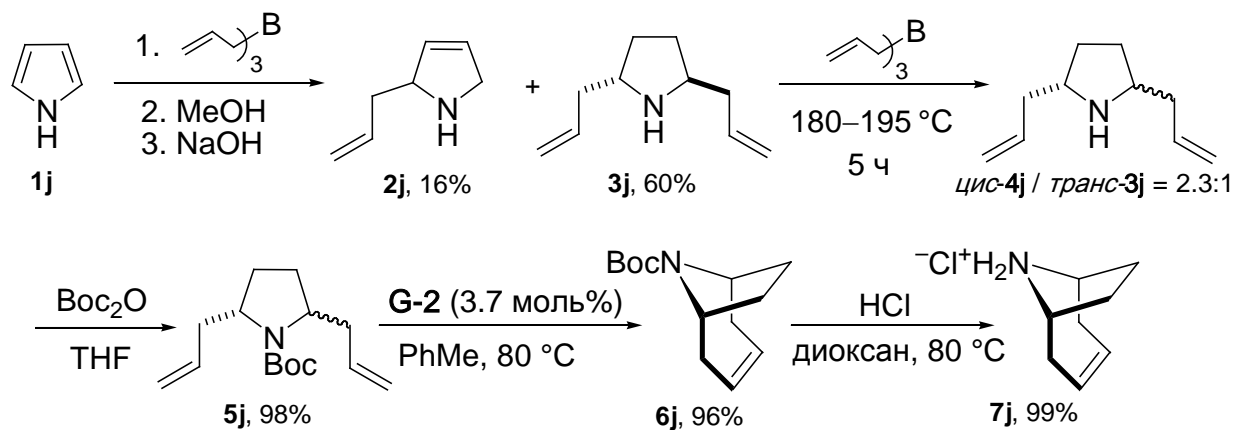


Схема 8.

При циклизации получается каркас 9-азабицикло[4.2.1]нонана, составляющего основное ядро таких природных токсинов, как *анатоксин-а* (один из сильнейших токсинов) и *пиннамин* (биологическая активность изучена мало). Из **5j** ($C = 0.015$ M) при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии **G-2** (3.7 моль%) гладко получается бицикл **6j** (96%, при расчете на содержание *цис-5j* в исходной смеси), который отделяли хроматографией от непрореагировавшего *транс-5j* и далее количественно превращали в гидрохлорид **7j**.

Заключительный пример получения мостиковых азабициклов представлен синтезом макробициклических соединений **5k** и **6k** (Схема 9), которые предполагалось трансформировать в производные пергидро[9b]азафеналена – защитные алкалоиды «божьих коровок» *мирхин* и *прекоксинеллин*. Синтез диена *транс-2k* проводили последовательным 1,2-органолитированием и аллилборированием 4-пиколина (Схема 9).

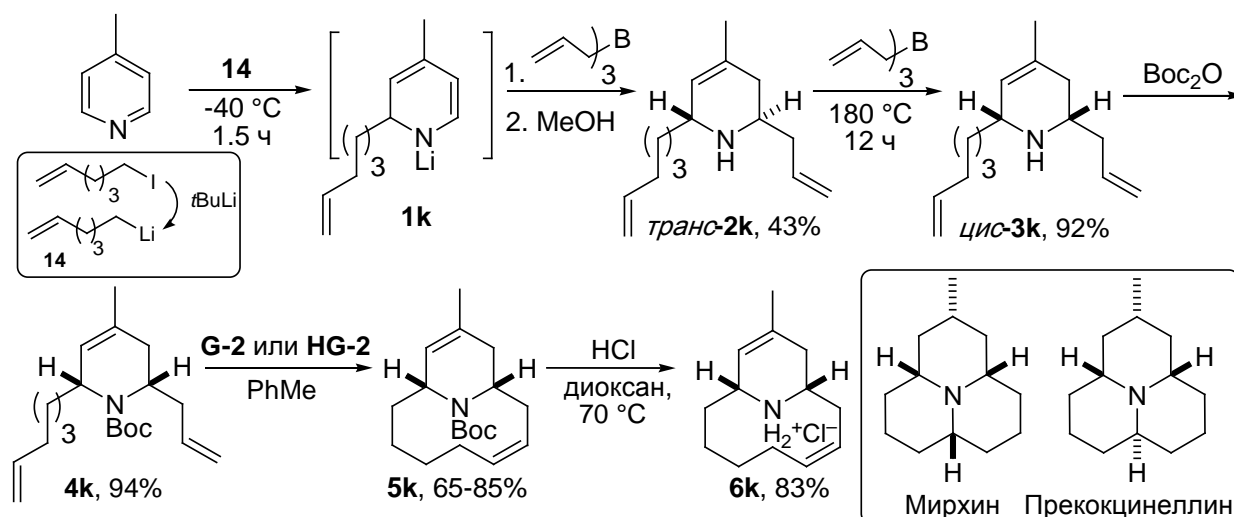


Схема 9.

N-Voc-производное **4k** (94%) циклизовали в макробицикл **5k** под действием **G-2** и **HG-2** (см. структуру на Схеме 6). Поскольку реакция метатезиса является равновесным процессом, то для макроциклизации потребовалось оптимизировать концентрацию **4k**, уменьшив ее до $C = 2.5$ mM, при которой уже нет метатезисной олигомеризации. После подбора условий отделения остатков катализаторов *N*-Voc-бицикл **5k** и гидрохлорид **6k** были получены с хорошими выходами (Таб. 4, Схема 9), однако, реализовать их превращение в алкалоиды *мирхин* и *прекоксинеллин* не удалось.

Таблица 4. Метатезисная циклизация диена **4k**^a в бицикл **5k**

№	[Ru]	Условия реакции	Выход 5k , %
1	G-2 , 30 моль%	DCM, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 10 дней	78
2	G-2 , 7 моль%	PhMe, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 15 часов	65
3	HG-2 , 6 моль%	PhMe, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 8 часов	85
4	HG-2 , 6 моль%	PhMe, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 5 часов	60

^a диен **4k** (0.5 ммоль), $C = 2.5$ mM

Комбинация реакций аллилборирования-метатезиса в синтезе азафеналенового каркаса и алкалоида «божьей коровки» гиппоказина

Проблемы, связанные с термодинамической неустойчивостью макроциклов при метатезисе, подтолкнули нас к созданию более надежной стратегии, позволяющей стереоселективно получать *транс*- и *цис*-аллилированные гетероциклы из 4-пиколина (Схема 10). Ключевыми стадиями новой стратегии являются: а) *транс*-алкил,аллилборирование 4-пиколина (**A**), где алкильная компонента - это 4,4-диэтоксипутельный радикал (1-й цикл); б) превращение ацеталя в аллильный спирт (**B**); и каталитическое внутримолекулярное аллильное аминирование (**C**) (2-й цикл); в) каталитический метатезис диена (**D**) и селективное гидрирование (**E**) (3-й цикл).

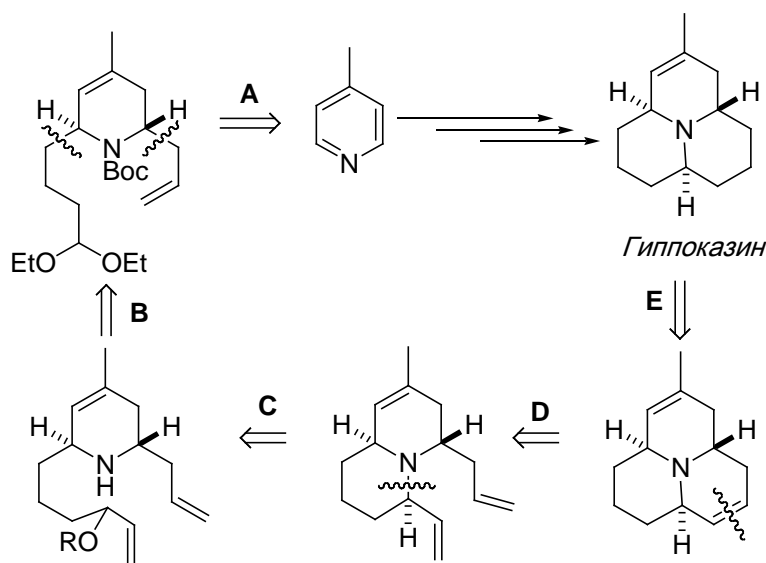


Схема 10.

Для реализации этой схемы мы разработали новый метод получения бутенацеталей **15a-c** каталитической реакцией триэтилортоформиата с триаллильными боранами (Схема 11). Эта реакция полностью стехиометрическая и проводится без растворителя: первые две аллильные группы в боранах обмениваются при 25 °С довольно быстро, а третья только при нагревании до 75 °С с образованием ацеталя и триэтилбората.

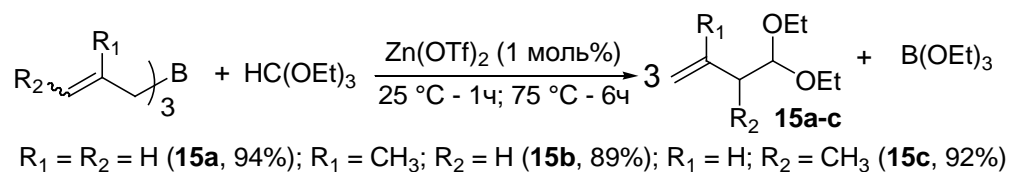


Схема 11.

Ацеталь **15a** посредством 2-х стадийной «one pot» реакции превращали в иодид **16** (67%) и далее в Li-производное **17** для 1,2-органолитирования 4-пиколина (Схема 12). Промежуточный амид лития **18** обрабатывали последовательно триаллилбораном и метанолом, получая ключевой *транс*-изомер **19** (74%). Далее вводили Boc-защиту и

гидролизовали ацеталь **20** в альдегид **21** (72%). Аккуратное винилирование **21** при $-90\text{ }^\circ\text{C}$ дает соответствующий аллиловый спирт **22** (87%) и затем ацетат **23** (99%). Удаление Вос-группы обработкой TFA приводит к амину **24** (70%) - исходному для аминирования.

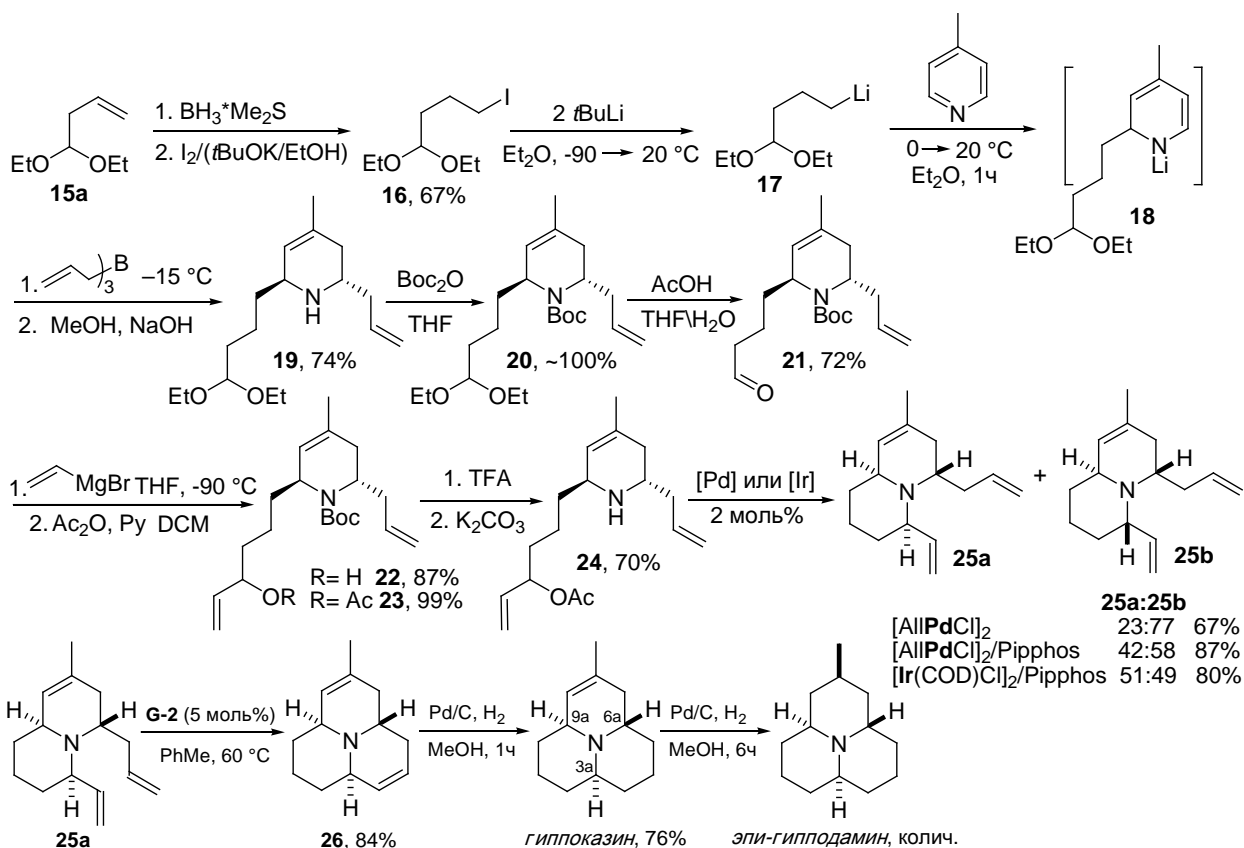


Схема 12.

Циклизацией **24** в присутствии димера аллилпалладийхлорида (2 моль%), получена смесь диастереомеров **25a:25b**, 23:77, в которой целевой изомер **25a** был минорной компонентой. Добавление фосфитного лиганда Pipphos к Pd-комплексу увеличивает содержание **25a** до 42%, но более высокое содержание **25a** (51%) в смеси достигалось при использовании Ir-катализатора. Внутримолекулярный метатезис изомера **25a** с отличным выходом приводит к производному октагидро[9b]азафеналена **26** (84%). Селективное гидрирование дизамещенной C=C связи **26** гладко дает гиппоказин (76%) с общим выходом 8.2% за 10 стадий. Исчерпывающее гидрирование количественно приводит к эпи-гипподамину (примесь гипподамина 6%). Помимо простоты синтеза и доступности используемых реагентов нужно подчеркнуть, что это первый пример использования в синтезе алкалоидов «божьей коровки» каталитических реакций Pd- и Ir-аллильного аминирования и Ru-катализируемого метатезиса. Кроме того, в одну стадию и с отличной селективностью был получен эпимер гипподамина, другие методы получения которого малоэффективны и многостадийны.

Таким образом, нами разработана новая стратегия сборки трициклического скелета защитных азафеналеновых алкалоидов «божьих коровок» перспективная для синтеза других соединений азафеналенового ряда.

Стратегия аллилборирования-метатезиса в синтезе азаспирановых соединений и алкалоида *цефалотаксина*

Цефалотаксин (ЦФТ), с момента своего открытия в 1963 году, оказался в центре пристального внимания специалистов в области медицины, биологии и химии. Интерес к этому соединению со стороны синтетиков обусловлен необычной структурой ЦФТ – жестким пентациклическим скелетом с интегрированным 1-азаспиро[4.4]нонановым фрагментом (см. структуру на Схеме 18), синтез которого является достаточно сложной задачей. В 2000-2004 годах Ю.Н. Бубнов с сотр. разработал эффективный метод превращения лактамов в 2,2-диаллилированные гетероциклы, которые посредством внутримолекулярного метатезиса (RCM) легко трансформируются в *N*-защищенные производные спироаминов. Такой удобный метод конструирования азаспиробициклических молекул казался весьма перспективным для синтеза ЦФТ. Поэтому на первом этапе был синтезирован ряд спирановых соединений **29a-e** и **30a-d** с 4-6-членными азациклами (Схема 13, Таб. 5).

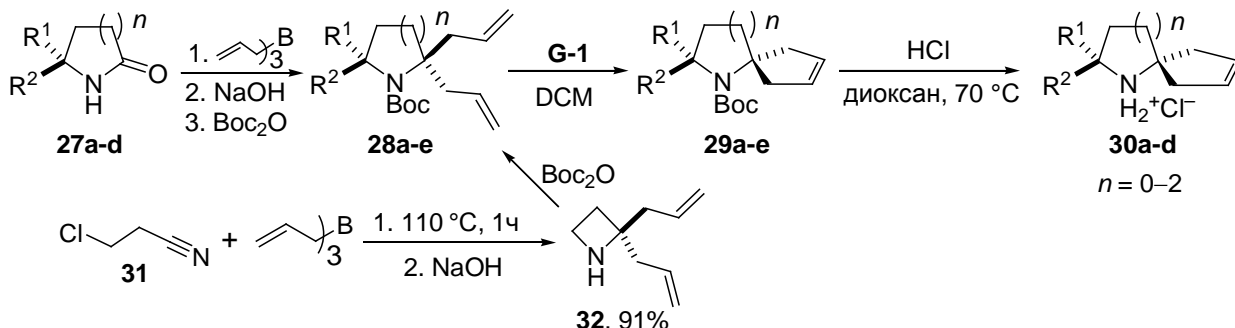


Схема 13.

Таблица 5. Результаты превращений в синтезе пентациклов **35**

R ¹	R ²	n	Номер соединения, выход (%)				
H	H	1	28a , 91 ^a	29a , 91	30a , 74	34a , 86	35a , 85 ^b
CH ₂ OH	H	1	28b , 71 ^a	29b , 97	30b , 99	34b , 96	35b , 82 ^c
CH ₃	CH ₃	1	28c , 61 ^a	29c , 85	30c , 83	34c , 83	35c , 94 ^d
H	H	2	28d , 70 ^a	29d , 98	30d , 97	34d , 94	35d , 34 ^e
H	H	0	28e , 86 ^a	29e , 96	---	34e , 91	35e , NP ^f

a – выход за две стадии; b – 13 ч., c – 5 ч., смесь диастереомеров 1.6:1; d – 10 час.; e – 16 час., выделено 15% продукта восстановления брома **36**; f – продукт циклизации не обнаружен.

Выбирая основу стратегии дальнейшей трансформации азаспиранов, мы рассматривали метод Титце с использованием Pd-катализируемой циклизации по Хеку (Схема 14). В спироалкене, получаемом комбинацией аллилборирования-метатезиса связь C=C

располагается в цикле симметрично и циклизация по Хеку возможна лишь через неблагоприятный 8-членный путь (Схема 14).

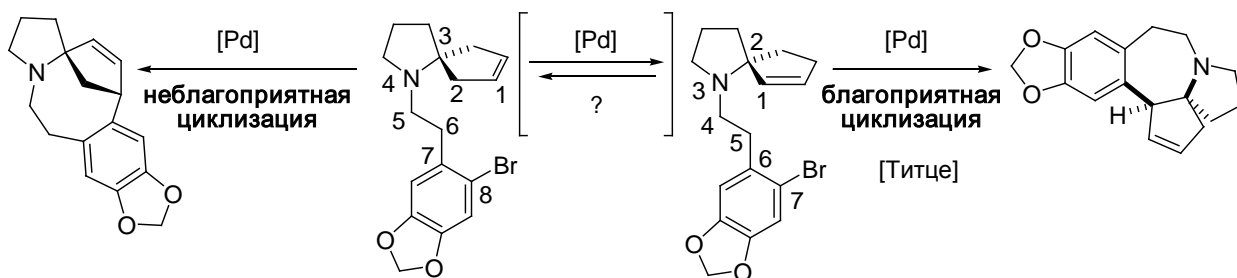


Схема 14.

Известно, что под действием Pd-катализаторов возможна миграция C=C связей алкенов, в том числе, при проведении циклизаций по реакции Хека. Мы предположили, что в условиях миграции двойной связи реакция может пойти по благоприятному пути 7-членной циклизации.

Из гидрохлоридов спироаминов **30a-d** и 2,2-диаллилзетидина **32** были синтезированы спироамиды **34a-e** для проведения циклизации Хека в условиях Титце в присутствии палладацикла Херрмана-Беллера [Pd] (Схема 15).

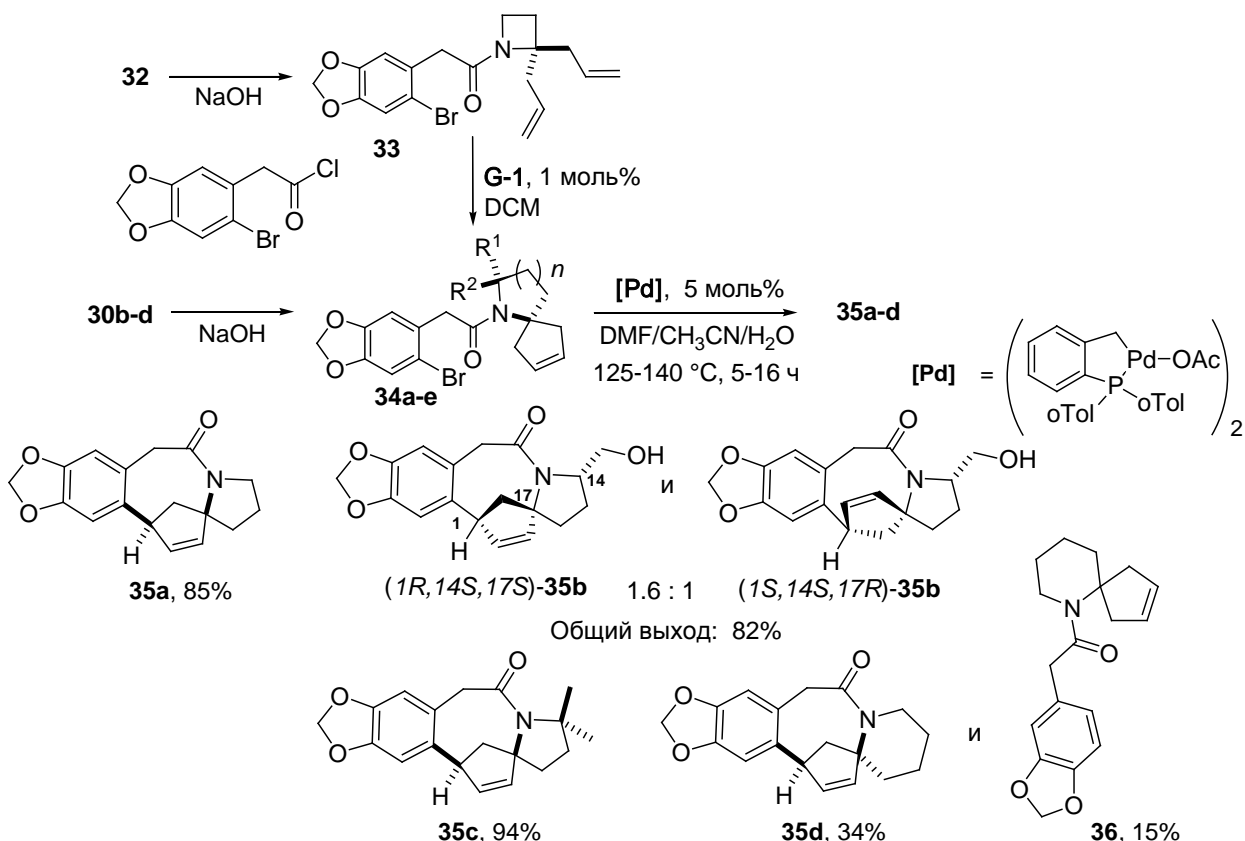


Схема 15.

Оказалось, что вместо 7-членной, реализуется только 8-членная циклизация с образованием новых пентациклических амидов **35a-d**. При этом выходы пентациклов **35a-c** в случае 5-членных азациклов достигают 94%, что свидетельствует об очень

эффективном процессе. Реакция хирального гидроксиметил-производного **34b** приводит к смеси диастереомеров **35b** (1.6:1), которые были разделены и их строение установлено РСА. Амид **34d** с 6-членным азациклом циклизуется не так эффективно, давая пентацикл **35d** (34%) вместе с дебромированным амидом **36** (15%). Азетидиновое производное **35e** в условиях реакции, по-видимому, деградирует, так как никаких идентифицируемых продуктов выделить не удалось. Синтезированные молекулы **35a-d** имеют жесткий пентациклический каркас, изомерный каркасу ЦФТ, и могут представлять интерес для исследования биологической активности. Анализируя альтернативные способы модификации азаспиро[4.4]нон-7-енового фрагмента, мы обратили внимание на синтез Мори, в котором создание азепинового цикла ЦФТ происходило при электрофильной циклизации смеси диастереомерных аллиловых спиро- β -аминоспиртов. Более того, сами спиро- β - и - γ -аминоспирты или родственные кетоны весьма полезные соединения, так как служат интермедиатами в синтезах таких природных молекул, как *халихлорин*, *гистрионикотоксин*, *сибирин*, *фасикуларин* и *пинновые кислоты*. Для получения спиро- β -аминоспиртов мы разработали новый метод десимметризации спироамидов **29a-e** посредством реакции бромциклокарбамирования (Схема 16).

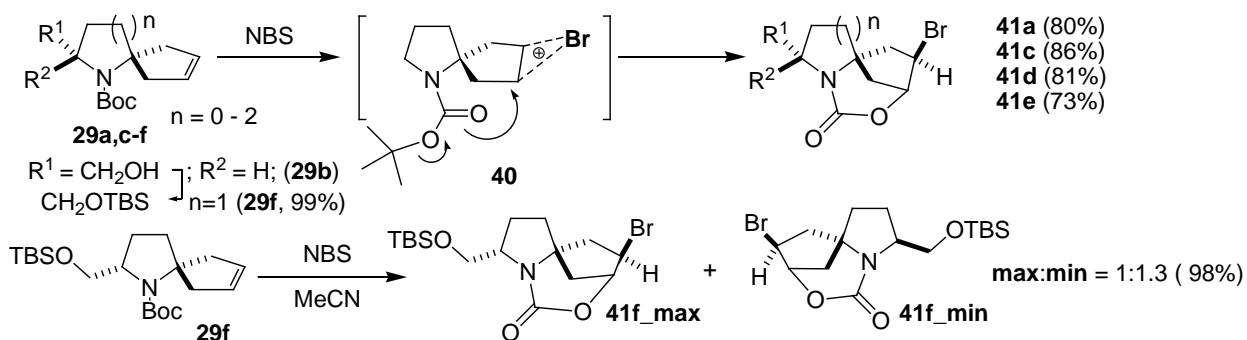


Схема 16.

В результате реакции получают трициклические производные **41a,c-f** (73-98%), которые под действием *t*BuOK в THF подвергаются эффективному дегидробромированию в соответствующие алкены **42a,c-f** (Схема 17). Эти трициклические уретаны очень устойчивы к щелочному гидролизу, приводящему к смесям спиро- β - и - γ -аминоспиртов с низким выходом. Было найдено, что в присутствии $MgBr_2$ в DCM трициклические олефины подвергаются аллильной перегруппировке в изомерные олефины **43a,c-f** (Схема 17, Таб. 10), щелочной гидролиз которых протекает быстро и с хорошим выходом, давая аминоспирты **44a,c-f** (82-99%). Строение **44c** было подтверждено РСА. Хотя аллильные аминоспирты **44a,c-f** можно получить и сохранять в чистом виде, более практично получать их непосредственно перед функционализацией из стабильных трициклических уретанов.

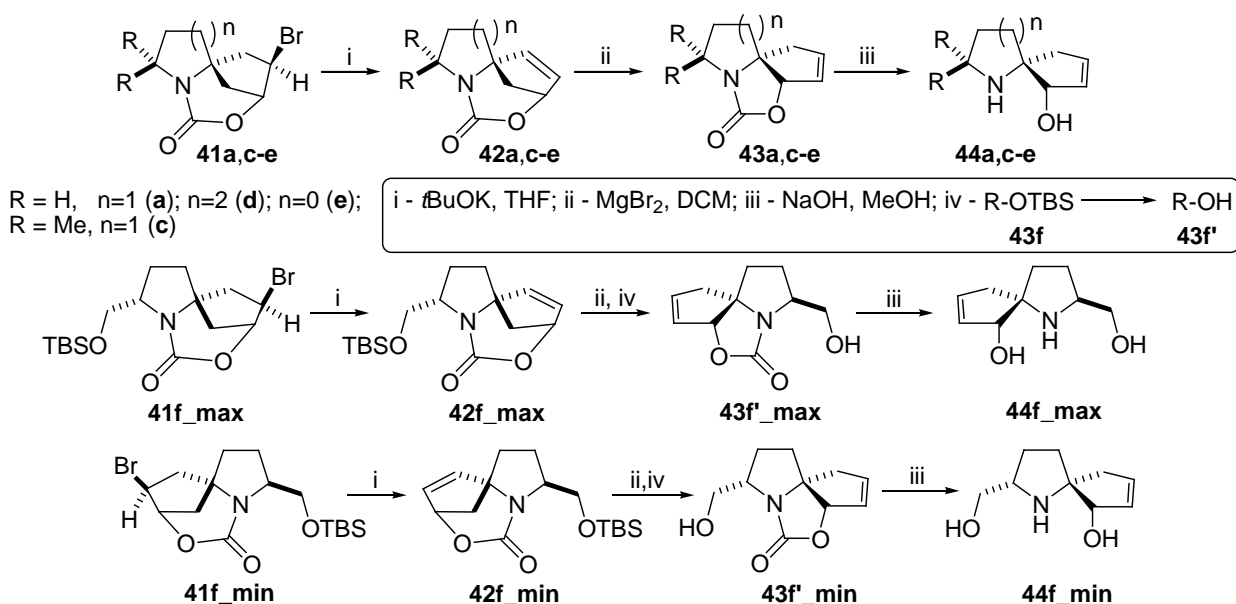


Схема 17.

Таблица 10. Превращение бромидов **41a,c-e** в спиро-β-аминоспирты **44a,c-e**

n	R	<i>t</i> BuOK, % ^a	MgBr ₂ , % ^b	AcOH или TBAF	NaOH, % ^c
1	H	42a , 93	43a , 84	---	44a , 82
1	CH ₃	42c , 95	43c , 99	---	44c , 90 ^d
2	H	42d , 87	43d , 93	---	44d , 89
0	H	42e , 52	43e , 53	---	44e , 82
1	---	42f_max , 94	43f_max , 91	43f'_max , 94 ^e	44f_max , 99
1	---	42f_min , 82	43f_min , 82	43f'_min , 93 ^f	44f_min , 93

a - 1.2 экв. *t*BuOK, -15 °C →rt, 2-3ч; b - 10-12 моль% MgBr₂×Et₂O; c - 6 экв. NaOH 2ч кипячение; d - 12 экв. NaOH, 4ч кипячение; e - AcOH/THF/H₂O; f - TBAF/THF.

Такая «one-pot» методика (гидролиз и ацилирование) использовалась для трансформации уретана **43a** в амид **46** (78%) (Схема 18).

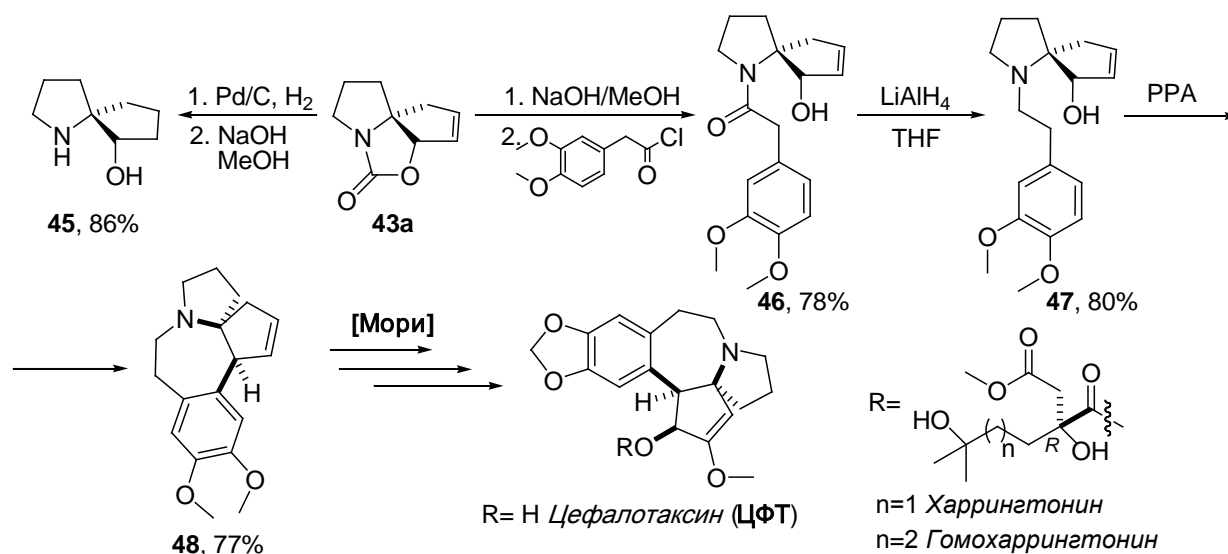


Схема 18. Получение спироаминоспирта **45** и интередиата Мори **48**.

Гидрированием **43a** и последующим гидролизом получали насыщенный спироаминоспирт **45** (86%, за 2 стадии) в качестве представителя нового типа азаспирановых билдинг-

блоков. Восстановление **46** посредством LiAlH_4 в THF при 0 °C гладко приводит к амину **47** (80%). По спектральным данным **47** является минорным изомером в смеси диастереомерных спиртов из синтеза Мори, что впервые позволило сделать отнесение конфигураций обоих изомерных спиртов. Чтобы быть уверенным в идентичности реакционной способности смеси изомеров из синтеза Мори и соединения **47**, была выполнена его циклизация с PPA (полифосфорная к-та), приведшая к целевому интермедиату Мори **48** (77%), а поскольку остальные 5 стадий превращения хорошо отработаны, то формальный полный синтез рацемического ЦФТ был завершён.

Таким образом, нами разработан новый метод синтеза спиро- β -аминоспиртов с различным размером азацикла, которые являются ценными реагентами в синтезе природных соединений и лекарственных веществ. Метод обладает высокой эффективностью и основан на превращении *N*-Вос-защищенных азаспироолефинов в аминоспирты за четыре стадии, которые очень простые, не требуют хроматографии и могут быть выполнены в сжатые сроки (1-2 дня) и пригодны для препаративного синтеза.

Новые методы превращения гомоаллиламинов в кето-производные пиперидинов

В данном разделе представлены результаты исследований по разработке новых типов трансформаций вторичных и первичных гомоаллиламинов, основанных на последовательности простых реакций бромоциклокарбамирования и дегидробромирования, в кето-производные пиперидинов – α -ацетонилпиперидины, либо различные замещенные пиперидиноны.

α -Ацетонилпиперидины

Процесс восстановительного аллилборирования ароматических азаетероциклов открыл доступ к разнообразным α -моно- и α, α' -диаллилированным азаетероциклическим производным, содержащим несколько $\text{C}=\text{C}$ связей, включенных в экзо- и эндоциклические гомоаллиламинные фрагменты. Помимо уже рассмотренных метатезисных превращений, селективная функционализация гомоаллиламинов в более реакционноспособные кето-производные является важной синтетической задачей.

Аллилированные гетероциклы (**49a-c**) были получены 1,2-органолитированием-аллилборированием пиридина и изохинолина (Схема 19). Затем свободные амины **49a-c** переводили в *N*-Вос-производные и обрабатывали NBS в CHCl_3 , что дает смесь диастереомеров **50/51a-c**. В случае бромоциклизации **49a** получается неразделимая смесь **50a** и **51a** (1:1), а для **49b,c** (с объемным *t*Bu-заместителем) наблюдается заметная диастереоселективность 4-4.8:1, где диастереомеры **50b** и **51b** были разделены хроматографически, а структура **50b** была установлена методом РСА.

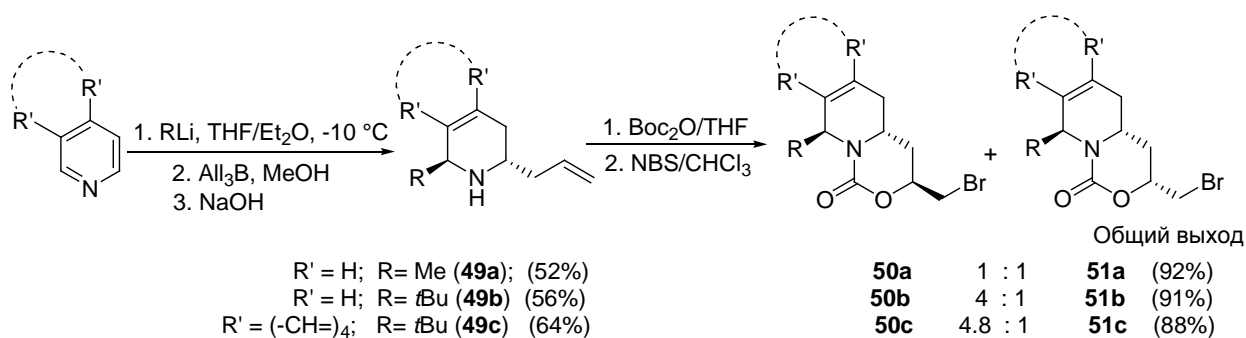


Схема 19.

Все бромметильные производные **50/51a-c** подвергаются необычайно быстрому дегидробромированию (несколько секунд при -20 °C) при действии *t*BuOK в THF (Схема 20). Получаемые таким образом циклические эфиры енолов **52a-c** (80-88%) без дополнительной очистки гидролизуют соляной кислотой в THF до гидрохлоридов аминокетонов **53a-c** (93-94%).

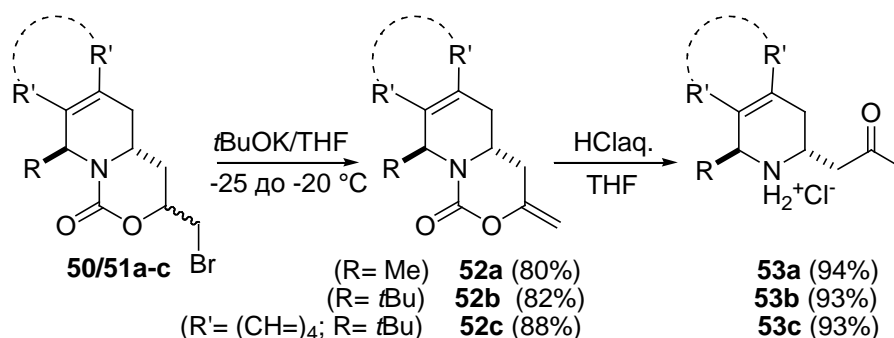


Схема 20.

Гидрирование соединения **53a** приводит к алкалоиду (±)-6-эпипинидинону **54a** (85%) рацемической форме природного (+)-6-эпипинидинона [(2*R*,6*S*)-2-метил-6-(2-оксопропил)пиперидина], который вместе с его *цис*-изомером **54b** содержится в экстрактах колорадской голубой ели (*Picea Pungens Engelm*) и кокцинедид («божьих коровок») *Cryptolaemus montrouzieri*) (Схема 21).

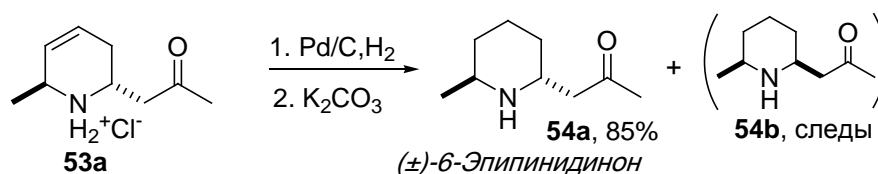


Схема 21.

Аналогично, но без выделения промежуточных соединений, трансформировали диаллилированный тетрагидропиридин **55** (Схема 22). Полученные эфиры **56a** и **56b** (1.8:1) разделяли хроматографией, а их строение определяли с помощью ЯМР.

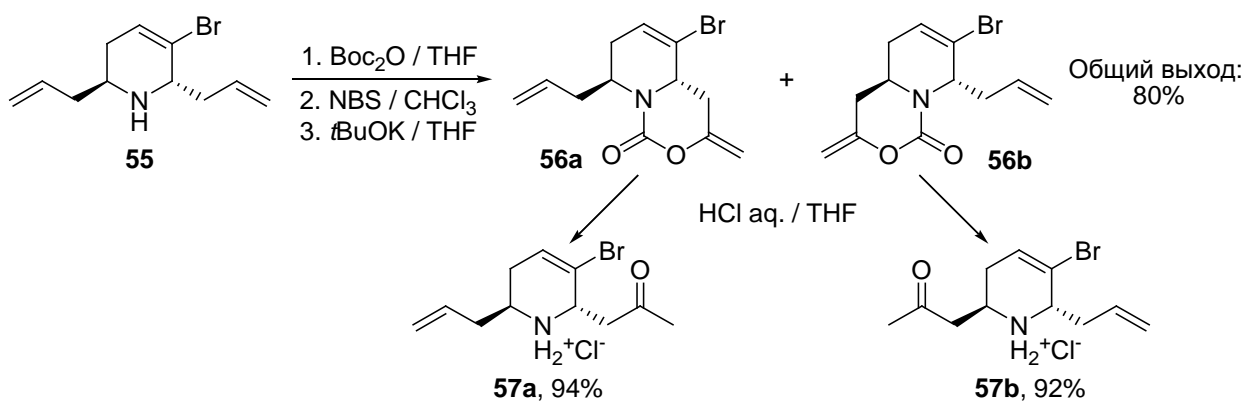


Схема 22.

После гидролиза индивидуальных енолов **56a** и **56b**, чисто получают гидрохлориды аминокетонов **57a** (94%) и **57b** (92%).

Таким образом, нами разработан простой и быстрый способ селективного превращения α -аллилпиперидинов в соответствующие ацетонильные производные и алкалоид (\pm)-6-эпипинидион. Данный метод, позволяет селективно трансформировать только одну гомоаллиламиновую C=C связь, в присутствии других двойных связей. Являясь некаталитическим способом, этот метод – хорошая альтернатива Pd-катализируемому Вакер-окислению, особенно в случае неэффективности катализа или для субстратов, содержащих несколько близких по активности C=C связей.

Синтез 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов

Пиперидин-2-оны и пиперидин-2,4-дионы являются структурными фрагментами многих биологически активных молекул и обладают высоким синтетическим потенциалом благодаря доступности для функционализации различных положений гетероцикла. Наибольший интерес представляют хиральные 6-замещенные пиперидин-2,4-дионы, имеющие перспективные фармакофорные свойства, модификацией которых получено множество фармакологически значимых соединений.

В отличие от методов получения пиперидинов методы создания 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов представлены в литературе весьма ограниченным числом примеров. Известные методы синтеза дионов вполне удобные и надежные, но их главный недостаток – принципиальная однотипность, так как при построении дионового скелета фактически происходит перенос реакционноспособных карбонильных групп из субстрата в продукт. Кроме того, нет эффективных стереоселективных методов синтеза 6-гетероароматических дионов. Поэтому разработка новых методов создания пиперидин-2,4-дионовых гетероциклов является актуальной задачей.

Характерной особенностью нашего метода синтеза α -ацетонилпиперидинов (см. выше) является исключительно быстрое элиминирование HBr в бромуретанах **50/51a-c**

под действием *t*BuOK (Схема 20). Исследуя элиминирование в бромуретанах **60a-e**, содержащих NH-группу, полученных из *N*-Вос-производных (**59a-e**) первичных гомоаллиламинов **58a-e**, мы обнаружили совершенно другое течение реакции (Схема 23). Первое отличие заключалось в том, что реакция **60a-e** с *t*BuOK протекала значительно медленнее (0.5–3.0 ч) и при более высокой температуре (5–25 °С). Второе – вместо еноловых эфиров неожиданно получились 6,6-дизамещенные пиперидин-2,4-дионы **61a-e**.

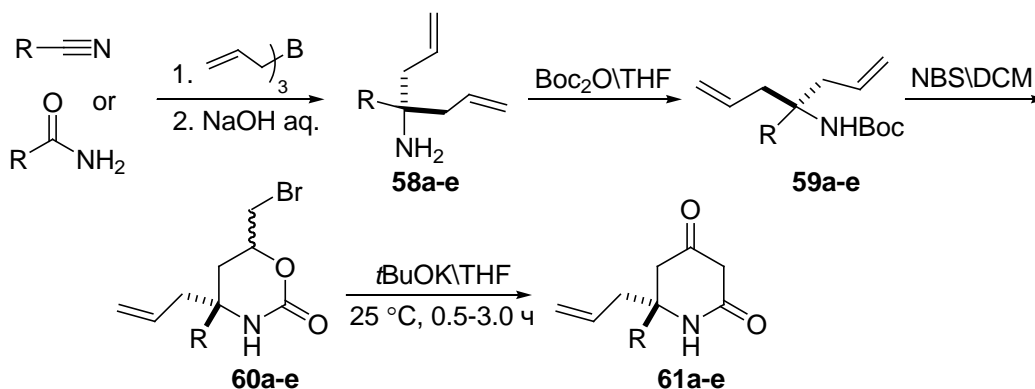


Схема 23.

Таблица 11.

R =	Номер соединения и выход, %				
	58	59	60	<i>цис/транс</i>	61
Ph- ^a	58a , 94%	59a , 98%	60a , 94%;	1:25	61a , 91%
CH ₃ O(CH ₂) ₂ - ^a	58b , 95%	59b , 96%	60b , 95%;	16:1	61b , 93%
<i>tert</i> -BuOOCCH ₂ - ^a	58c , 92%	59c , 95%	60c , 78%;	1:1	61c , 92%
FCH ₂ - ^b	58d , 54%	59d , 99%	60d , 84%;	1:1	61d , 84%
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ - ^b	58e , 48%	59e , 97%	60e , 96%;	1:1	61e , 90%

Исходные соединения: а – нитрилы; b – амиды.

Чтобы исследовать асимметрический вариант этой новой реакции, были синтезированы хиральные моногемоаллиламины. Аллилборированием фенилтриметилсилилимина триаллилбораном или (–)-*B*-аллилдиизопинокамфеилбораном были получены соответственно *rac*- и (*S*)-фенилгемоаллиламины **62**, которые превращали в бромуретаны **64** (*цис/транс*, 3:1) (Схема 24).

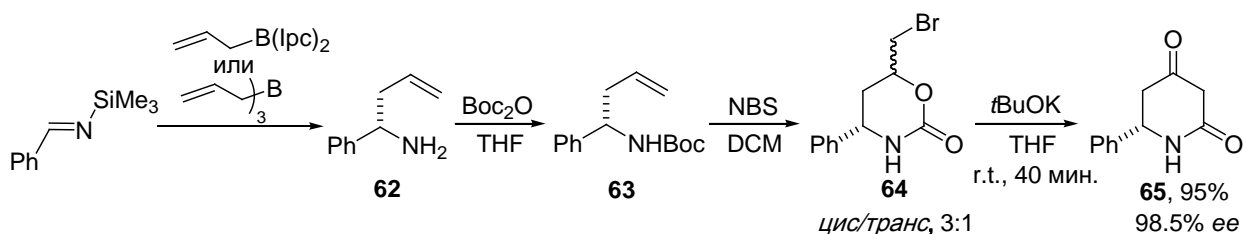


Схема 24.

Смесь изомеров **64** гладко реагирует с *t*BuOK, давая *rac*-6-фенилпиперидин-2,4-дион **65** (95%) или (*S*)-**65** с *ee* 98.5% (из (*S*)-**64**), что подтверждает отсутствие рацемизации в ходе синтеза. Из соответствующих аминокислот, также были синтезированы *N*-Вос-

производные бензилового эфира (*S*)-аллилглицина **66a** и изопропилового эфира (*S*)-аллилаланина **66b** (Схема 25). Реакция **66a,b** с NBS дает бромуретаны **67a** (75%; *цис*/*транс*, 1:2) и **67b** (81%; *цис*/*транс*, 1:11), которые далее трансформировали в дионы **68a** (79%) и **68b** (84%).

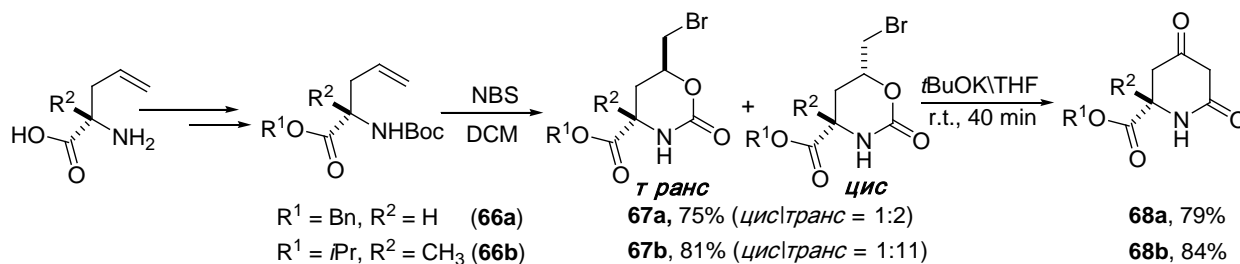


Схема 25.

Предполагаемый механизм трансформации бромуретанов в пиперидин-2,4-дионы (Схема 26) состоит из 4 основных стадий. На первой стадии *t*BuOK быстро отщепляет кислый амидный N-H протон, образуя калиевую соль. На следующей медленной стадии происходит отщепление HBr в заряженном анионном субстрате, приводя к анионному еноляту **E**. Этот интермедиат, по-видимому, нестабилен и сразу же раскрывается с разрывом связи C-O, образуя высокореакционноспособный енолят-изоцианат **E-I**, который на заключительной стадии циклизуется, давая соль пиперидин-2,4-диона.

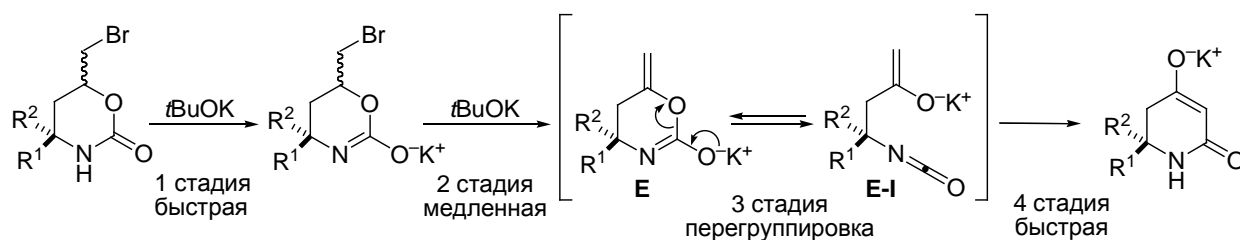


Схема 26. Предполагаемый механизм образования пиперидин-2,4-дионов.

Следует подчеркнуть, что такая *анионная* енолят-изоцианатная перегруппировка ранее была неизвестна и открыта нами. Были известны другие *катионные* енолятные перегруппировки типа Петасиса и Ферье, протекающие через образование карбокатиона, енолового спирта или енолятного производного Al, Hg, Au и Ti. Чтобы подтвердить предложенный механизм реакции, из бромида *цис*-**64** был синтезирован промежуточный еноловый эфир (типа **E**) **69** (48%) посредством удобной «one pot» методики, включающей силилирование-дегидробромирование-десилилирование (Схема 27).

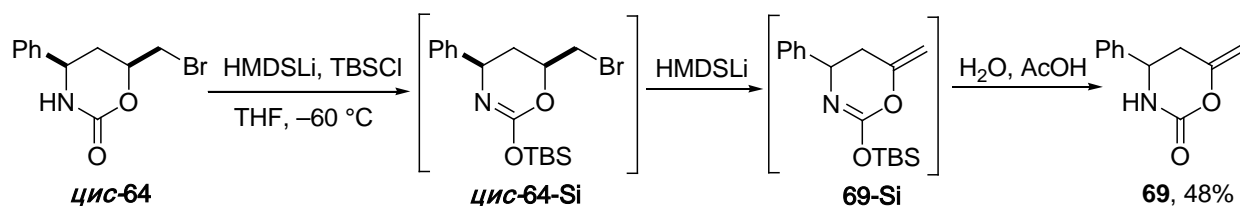


Схема 27. Синтез 6-метилена-4-фенил-1,3-оксазинан-2-она, **69**

Получив **69**, мы определили скорость протекания перегруппировки, которая оказалась очень быстрой и даже при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ полностью завершалась за 35 мин. (Схема 28, Рис. 1).

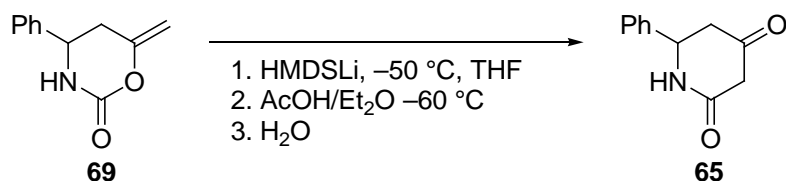


Схема 28.

Проведение серии низкотемпературных экспериментов и расчет изменений концентрации енола **69** из спектров ^1H ЯМР позволили построить кинетическую кривую с линейной зависимостью $\text{Lg } C(\mathbf{69})$ от времени, которая соответствует реакции первого порядка с константой скорости $k = 2.85 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

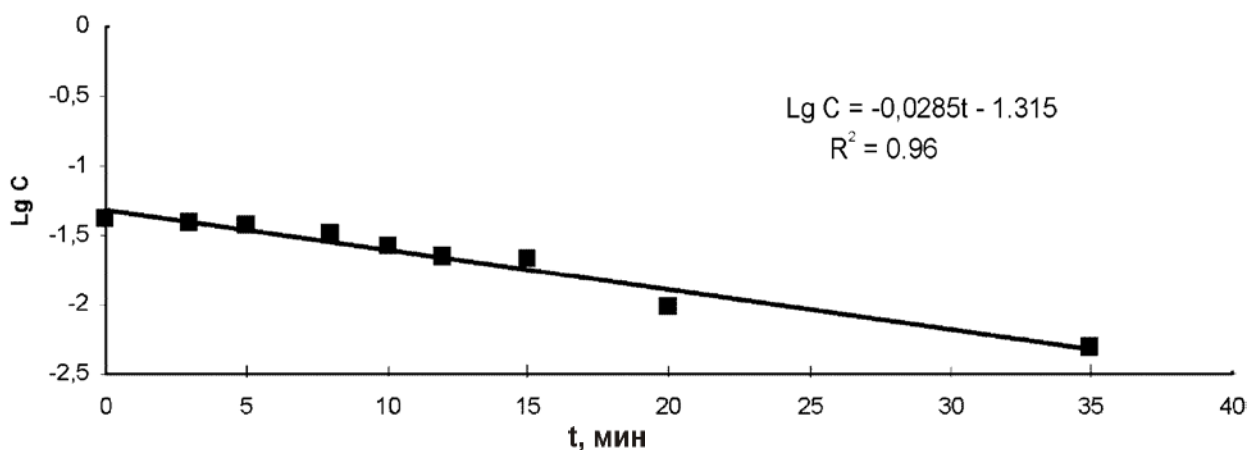


Рис. 1. Кинетическая кривая енолят-изоцианатной перегруппировки **69** в **65**

Полученные результаты подтверждают как мономолекулярный характер перегруппировки, так и высокую реакционную способность промежуточного енолят-изоцианата **E-I** (Схема 26). Вместе с тем, эти данные указывают и на легкость разрыва связи С-О в анионной форме интермедиата **E**, так как эта стадия предшествует циклизации реакционных фрагментов енолята и изоцианата.

Одной из проблем получения пиперидин-2,4-дионов является отсутствие эффективного метода синтеза их 6-гетероциклических производных, особенно в энантимерно чистом виде, что важно для дальнейшего их использования в медицинской химии. Поэтому нами был разработан метод синтеза 6-(4-пиразолил)пиперидин-2,4-дионов, как удобной и актуальной модели для синтеза гетероциклических производных. Исходные сульфонилимины **71a-d** были получены с количественным выходом конденсацией альдегидов **70a-d** с (*R*)-*трет*-бутансульфинамидом в присутствии 4 экв.

Ti(OiPr)₄ в THF (50 °С, 4 часа) (Схема 29). Получение кетимина **71e** проводили конденсацией реагентов в чистом Ti(OiPr)₄ при микроволновом облучении (85 °С, 24 ч).

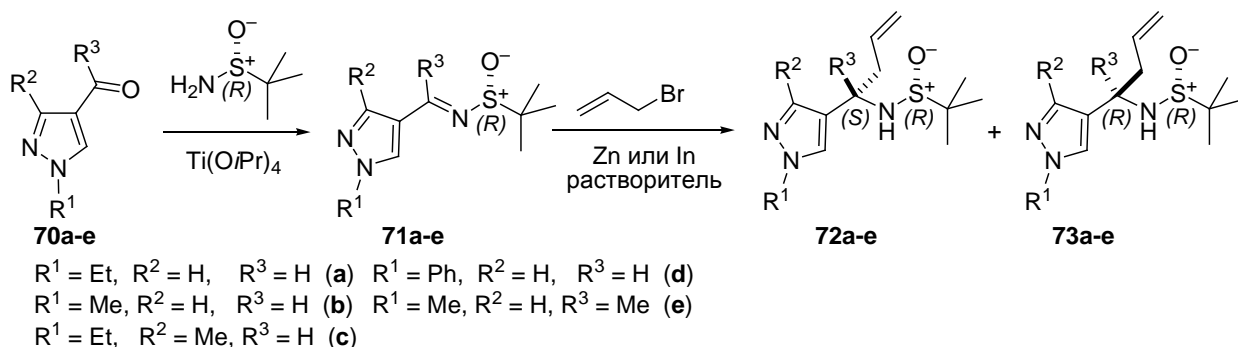


Схема 29.

Исследование аллилирования иминов **71a-e** производными Zn и In в зависимости от растворителя, температуры и добавок позволило подобрать условия диастереоселективного синтеза амидов **72a-e** (*dr* от 93:7 до >99:1) (Таб. 14).

Таблица 14. Аллилирование пиразол-4-ил *N*-трет-бутансульфинилиминов **71a-e**

оп.	в-во	металл	добавка	t, °С	время, ч	Р-гель	72:73 , <i>dr</i> ^h	Выход, %
1	71a	Zn	---	0	1	DMF	12:88	85
2	71a	Zn	---	-10	0.5	DMF	10:90	75
3	71a	Zn	Zn(OTf) ₂ ^a	0	1	DMF	25:75	90
4	71a	Zn	TMEDA ^b	-15	1.5	DMF	1:99	50
5	71a	Zn	---	20	0.5	THF	63:37	92
6	71a	In	NaBr ^c	20	24	H ₂ O	> 99:1	15
7	71a	In	---	0	4	DMF	94:6	90
8	71a	In	---	0	4	DMA	97:3	85
9	71a	In	DMF/H ₂ O ^d	20	14	THF	96:4	89
10	71b	In	DMF/H ₂ O ^d	20	14	THF	97:3	95
11	71b	In	DMF/H ₂ O ^d	20	14	THF	93:7^e	95
12	71b	Zn	---	-10	0.5	DMF	11:89	75
13	71b	Zn	TMEDA ^b	-15	1.5	DMF	1:99	56
14	71c	Zn	TMEDA ^b	-15	1.5	DMF	15:85	30
15	71c	In	DMF/H ₂ O ^d	20	14	THF	90:10	95
16	71c	Zn	---	20	0.5	THF	83:17	98
17	71c	In	---	0	6	DMF	99:1	80
18	71c	In	---	0	6	DMF	98:2^f	88
19	71d	Zn	---	20	0.5	THF	73:27	98
20	71d	In	DMF/H ₂ O ^d	20	14	THF	97:3	70
21	71d	In	---	0	6	DMF	94:6	90
22	71e	Zn	---	20	3	THF	93:7	97
23	71e	Zn	Zn(OTf) ₂ ^a	20	0.5	THF	98.5:1.5	95
24	71e	Zn	Zn(OTf) ₂ ^a	0	0.5	THF	99.7:0.3^g	98

Типичные условия: имин **71** (1 ммоль), In (3 ммоль) or Zn (3 ммоль), AlIBr (3 ммоль), растворитель (2 мл); а) 1 экв. к **71**; б) 1 экв. к Zn; в) NaBr насыщенный водный раствор (7 мл); д) DMF (1.2 экв.)/H₂O (0.5 экв.) к In; е) загрузка **71b** 15 ммоль, ф) загрузка **71c** 10 ммоль, г) ВЭЖХ анализ, Daicel Chiralpak IB-3, элюент *n*-C₆H₁₄/iso-PrOH = 4/1, скорость 1 мл/мин, UV 254 нм; h) *dr* определяли интегрированием интенсивностей протонов NH групп в спектре ПМР, абсолютные конфигурации установлены на основании данных PCA.

Все продукты **72a-e** были получены в диастеремерно чистом виде, что является критически важным для дальнейшего синтеза энантимерно чистых дионов (Схема 30).

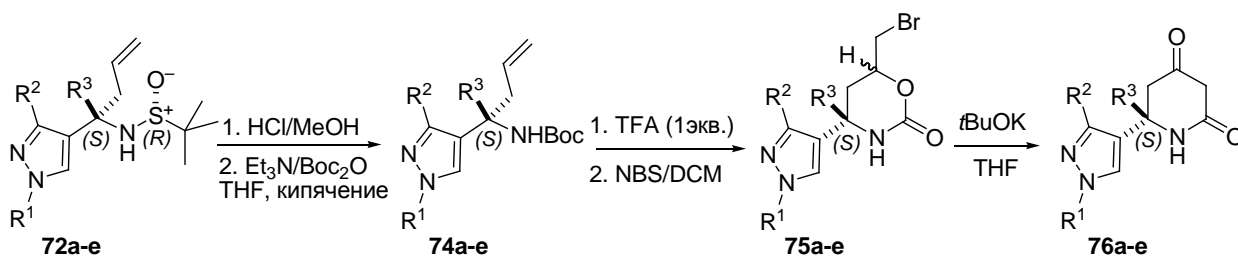


Схема 30.

Через «one pot» реакцию сульфиламида **72a-e** расщепляли HCl в метаноле трансформировали в *N*-Boc-амиды **74a-e** (85-91%) (Таблица 15). Циклизовали в бромуретаны **75a-e** (78-92%). Строение и абсолютные конфигурации (*S,R*)-**75b** и (*S,S*)-**75e** были установлены методом PCA, что позволило определить конфигурации всех остальных продуктов по аналогии. Бромуретаны **75a-e** под действием *t*BuOK (2.5 экв.) в THF (20-25 °C, 30-40 мин.) гладко превращаются в целевые (*S*)-6-(пиразол-4-ил)пиперидин-2,4-дионы **76a-e** (90-96%) (Схема 30).

Таблица 15. Синтез (*S*)-6-(пиразол-4-ил)пиперидин-2,4-дионов **76**

R ¹ , R ² , R ³	Выход соединений 74-76 , %			
	<i>цис/транс</i>			
Et, H, H	74a , 91	75a , 85,	1.4:1	76a , 92
Me, H, H	74b , 88	75b , 83,	1.4:1	76b , 96
Et, Me, H	74c , 90	75c , 78,	1.5:1	76c , 90
Ph, H, H	74d , 86	75d , 78,	2.5:1	76d , 88
Me, H, Me	74e , 85	75e , 92,	1:3.4	76e , 95

Таким образом, был разработан принципиально новый эффективный метод синтеза хиральных 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, включая производные гетероароматического ряда, из соответствующих *N*-Boc-гомоаллиламинов основанный на новой анионной енолят-изоцианатной перегруппировке. Помимо отличной эффективности, наш метод обладает рядом преимуществ перед традиционными методами синтеза дионов: а) легкость создания гомоаллиламинового фрагмента в молекулах; б) высокая стабильность гомоаллиламинной группировки; с) большое разнообразие эффективных асимметрических методов синтеза гомоаллиламинов.

Синтез 6-амино-2,3-дигидро-4-пиридионов и их 4-тиоано-аналогов. Енолят- и тиоенолят-карбодиимидные перегруппировки

Ближайшими структурными аналогами пиперидин-2,4-дионов являются 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-оны (АДП). При более широком рассмотрении иминопиперидиновый фрагмент представлен родственными бициклическими

производными - имидазо[1,2-а]пиридинами, гекса- и октагидроимидазо[1,2-а]пиридинами и 2-иминопиперидинами, являющимися одними из самых популярных групп в медицинской химии. Среди гидрированных производных имидазо[1,2-а]пиридинов можно отметить природный иммуномодулятор, ингибитор α -маннозидазы – *кифунензин*, который перспективен для лечения некоторых генетических, вирусных заболеваний и раковых метастазов (Рис. 2).

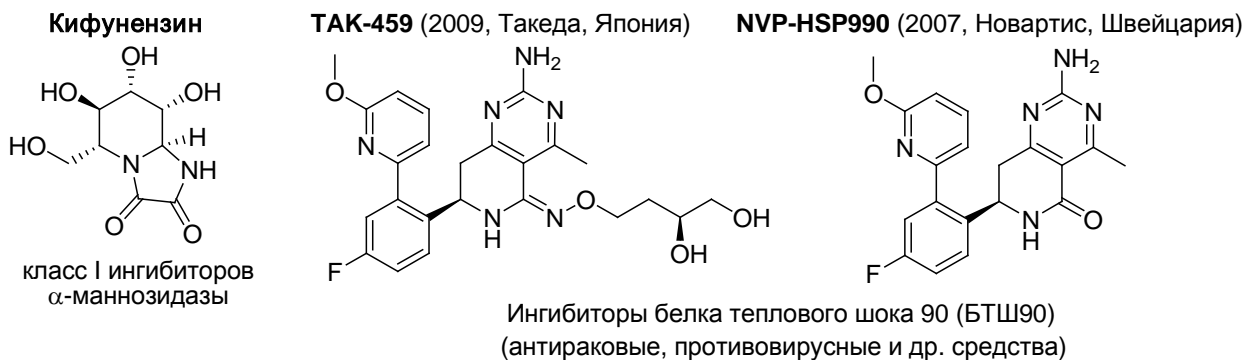


Рис. 2. Биологически активные с каркасом АДП.

Можно отметить препарат ТАК-459 (Такеда, Япония), являющегося производным ингибитора белка теплового шока 90 (БТШ90) NVP-HSP990 (Новартис, Швейцария), у которого атом кислорода лактамной функции замещен на фрагмент гидроксилamina. Несмотря на важность производных АДП, методы их получения еще более ограничены, чем в случае дионов, а учитывая высокую эффективность енолят-изоцианатной перегруппировки в синтезе дионов, можно было предположить, что, если вместо енолят-изоцианата (**77**) генерировать енолят-карбодиимид (**78**), то будут получаться соответствующие АДП (см. Схему 31).

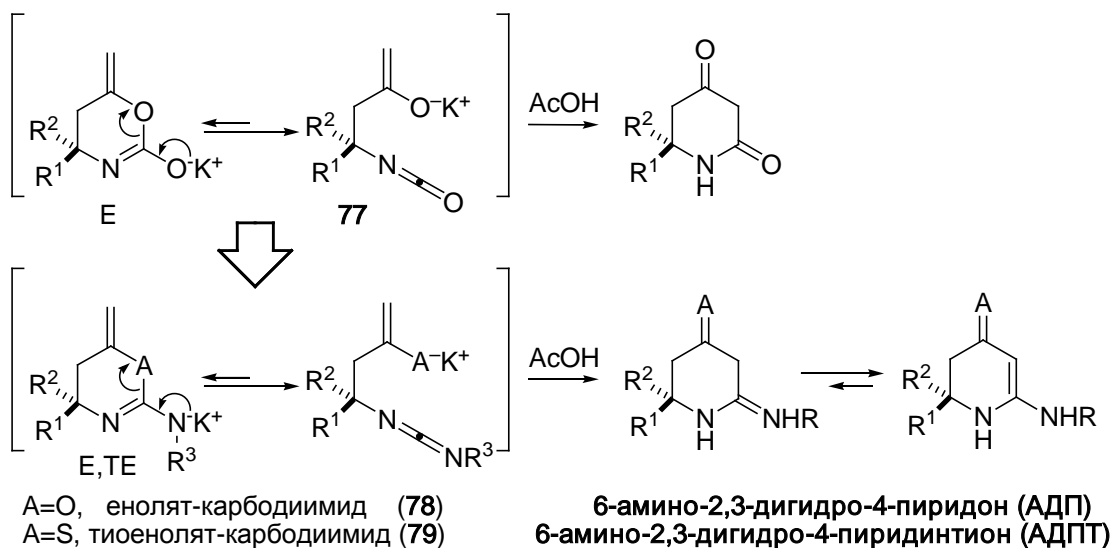


Схема 31.

Если же заместить кислород на серу, то из тиоенолята (**TE**) получится тиоенолят-карбодиимид (**79**), а продуктами будут 6-амино-2,3-дигидро-4-пиридинтионы (АДПТ). Отметим, что если для получения АДП существует несколько подходов, то направленных методов синтеза тиопроизводных – АДПТ в настоящий момент не известно.

Синтез пиридиновых гетероциклов и их тио-аналогов через енолятные перегруппировки предполагалось реализовать из гомоаллиламинов **58a**, *rac*- и (*S*)-**62**, **80** и **81** через соответствующие гомоаллил(тио)мочевины **82** и **83** (Схема 32, Таб. 16).

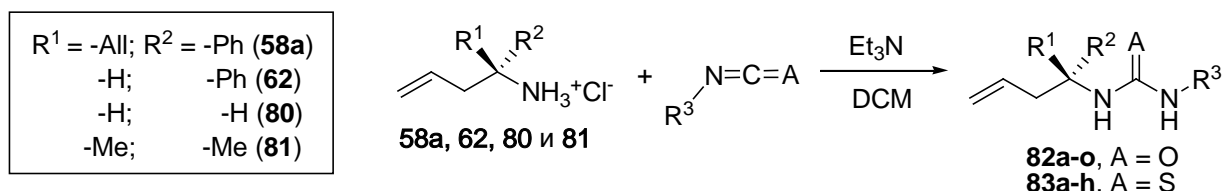


Схема 32.

Таблица 16. Синтез (тио)мочевин **82** и **83**

(Тио)мочевина	A	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
82a	O	H	H	Cbz	93
82b	O	H	H	Ts	98
82c	O	H	H	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	92
82d	O	H	H	2-I-Ph	92
82e	O	H	H	Me	91
82f	O	H	H	<i>t</i> Bu	99
82g	O	Ph	H	Cbz	88
82h	O	Ph	H	EtOC(O)	90
82i	O	Ph	H	<i>t</i> Bu	99
82j	O	Ph	H	Me	96
(<i>S</i>)- 82j	O	Ph	H	Me	43
82k	O	Ph	All	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	99
82l	O	Ph	All	2-Cl-Ph	99
82m	O	Ph	All	All	85
82n	O	Ph	All	Me	98
82o	O	Ph	All	<i>t</i> Bu	70
83a	S	H	H	Ph	87
83b	S	H	H	Ad	71
83c	S	H	H	<i>t</i> Bu	99
83d	S	Me	Me	Ph	95
83e	S	Ph	H	Cbz	95
83f	S	Ph	H	Ph	96
83g	S	Ph	H	Bn	97
83h	S	Ph	H	Me	97

Мочевины **82a-c,e-o** гладко циклизуются в (бромметил)иминоуретаны **84** (Схема 33, Таб. 17) при обработке NBS при 25 °С, за исключением **82d**, с которой реакция осложняется бромированием ароматического кольца до **84d'** (64%). Чтобы избежать бромирования бензольного кольца **82d** превратили в соответствующий иодид **84d** обработкой I₂

при 0 °С. Циклизации монозамещенных мочевины **82g-j**, в основном, приводят к смесям *цис/транс*-изомеров **84g-j** в соотношении 2.3-3/1 (Схема 33, Таб. 17).

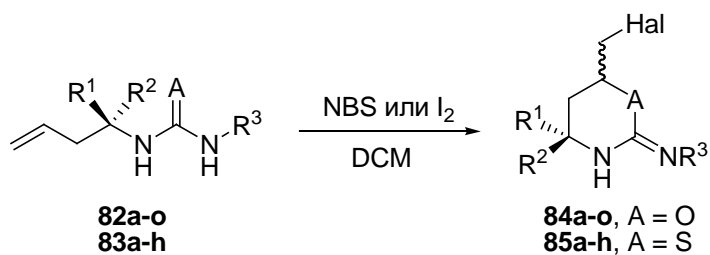


Схема 33.

Таблица 17. Циклизация (тио)мочевин **82**, **83** в галоуретаны **84**, **85**

Галоуретан	Hal	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	<i>цис/транс</i> ^a
84a	Br	H	H	Cbz	92	---
84b	Br	H	H	Ts	95	---
84c	Br	H	H	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	85	---
84d	I	H	H	2-I-Ph	56 ^b	---
84d'	Br	H	H	2-I-4-Br-Ph ^c	64	---
84e	Br	H	H	Me	94	---
84f	Br	H	H	<i>t</i> Bu	99	---
84g	Br	Ph	H	Cbz	99	2.4/1
84h	Br	Ph	H	EtOC(O)	99	2.6/1
84i	Br	Ph	H	<i>t</i> Bu	95	3/1
84j	Br	Ph	H	Me	90	2.3/1
(<i>S</i>)- 84j	Br	Ph	H	Me	92	2.3/1
84k	Br	Ph	All	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	98	1/15
84l	Br	Ph	All	2-Cl-Ph	85	1/20
84m	Br	Ph	All	All	72	1/10
84n	Br	Ph	All	Me	70	1/8
84o	Br	Ph	All	<i>t</i> Bu	89	1/19
85a	I	H	H	Ph	80	---
85b	I	H	H	Ad	81	---
85c	I	H	H	<i>t</i> Bu	91	---
85d	I	Me	Me	Ph	90	---
85e	I	Ph	H	Cbz	76	5.3/1
85f	I	Ph	H	Ph	80	5.3/1
85g	I	Ph	H	Bn	91	4.8/1
85h	I	Ph	H	Me	91	4/1

a - соотношение диастереомеров установлено на основании спектров ПМР; b - помимо продукта, выделена **82d** (25%); c - R³ соответствует конечному продукту (в исходной мочеvine R³ = 2-I-Ph) .

Диаллилзамещенные мочевины **82k-o** демонстрируют не только отличную диастереоселективность циклизации (соотношение изомеров **84k-o** *цис/транс* = 1/8-20), но и более высокую скорость реакции относительно моно- и незамещенных мочевины. В случае **82l**, благодаря быстрой циклизации при -15 °С ароматическое кольцо не затрагивается и получается бромид **84l** (85%). Похожая *транс*-селективность наблюдалась ранее в циклизации *N*-Вос-производного **59a** в **60a** (Схема 23, Таб. 11) – кислородного аналога **82l**. Циклизацию тиомочевин под действием NBS осуществить не удастся, так как

происходит бромирование серы. В тоже время иодирование тиомочевин **83a-h** I₂ протекает гладко и приводит к соответствующим (иодметил)тиоуретанам **85a-h** (76-93%) (Схема 33, Таб. 17). Основные *цис*-изомеры из изомерных смесей (4-5.3/1) **85e-h** были выделены кристаллизацией или хроматографически. Трансформация полученных 6-(бромметил)-2-иминоуретанов **84a-o** в АДП **86**, как и ожидалось, происходит в присутствии *t*BuOK, однако оптимальные условия превращения подбирались практически для каждого соединения. Было установлено, что подходящими растворителями для реакции являются DMF, DMSO, THF, а в отдельных случаях даже *i*PrOH или MeOH (Схема 34, Таб. 18). Среди Br-производных, соединения с электронооттягивающими группами **84a-c,g,h** реагируют постадийно: при добавлении *t*BuOK к *N*-Cbz-бромидам **84a** и **84g** в THF практически мгновенно сначала образуются еноловые эфиры **86a** (96%) и **86g** (97%), которые при 40 °C за 2 часа и 40 мин. соответственно превращаются в АДП **87a** (83%) и **87g** (98%). Похожим образом реагирует и *N*-Ts-бромид **84b** с той разницей, что образующийся на стадии элиминирования эфир **86b** из THF и DMF выпадает в осадок в виде калиевой соли, а после подкисления выделяется с выходом 92%. Проведение реакции в MeOH при 60 °C, в котором калиевая соль **86b** растворима, приводит к АДП **87b** (90%).

Как мы обнаружили ранее, из иодидов не получается синтезировать пиперидиноны, за исключением иодида **84d**, который только в *i*PrOH превращается в АДП **87d** (55%), хотя и с меньшей эффективностью относительно превращения бромида **84d'**, который АДП **87d'** (98%). *N*-Me-бромиды **84e** и **84j** гладко реагируют с *t*BuOK в THF, давая АДП **87e** (95%) и **87j** (96%), при этом превращение (*S*)-**84j** в (*S*)-**87j** (95%) протекает без рацемизации (*ee* 99%). Замена растворителя с THF на DMSO ускоряет превращение **84j** в **87j** (95%), которое протекает менее чем за минуту, однако, выделить **87j** из DMSO не удастся. Превращения бромидов **84k-n** с четвертичным хиральным центром протекают менее эффективно и выходы АДП **87l-n** (45-71%). Попытки осуществить синтез АДП из бромидов **84f,i,o** с объемной *N*-*трет*-бутильной группой оказались безрезультатны – ни в одном случае нам не удалось зафиксировать продукты перегруппировки, хотя исходный бромид полностью расходуется.

Чтобы понять причину такого поведения, исследовали каждую стадию реакции. Для этого использовали *N*-PMB-замещенные мочевины **89a** (88%) и **89b** (76%) и далее Br-производные **90a** (96%) и **90b** (72%) преимущественно в виде *транс*-изомеров (Схема 35, Таб. 19). Оказалось, что элиминирование HBr в этих соединениях под действием *t*BuOK протекает медленно (1-2 часа при 0 °C), давая PMB-защищенные еноловые эфиры **91a** (94%), **91b** (82%).

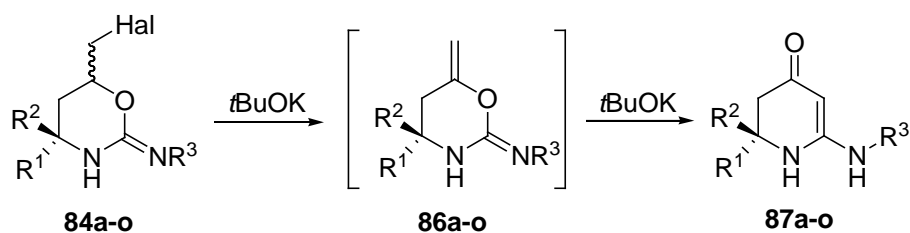


Схема 34.

Таблица 18. Выходы реакций и условия синтеза АДП **87a-o**

Субстрат	Hal	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции	Выход АДП, %
84a	Br	H	H	Cbz	THF, 25 °C, 1 мин	86a , 96
					THF, 40 °C, 2 ч	87a , 83
84b	Br	H	H	Ts	DMF, 25 °C, 5 мин	86b , 92
					MeOH, 60 °C, 15 мин	87b , 90
84c	Br	H	H	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	DMF, 25 °C, 15 мин	87c , 96
84d	I	H	H	2-I-Ph	<i>i</i> PrOH, 25 °C, 3 ч	87d , 55
84d'	Br	H	H	2-I-4-Br-Ph	<i>i</i> PrOH, 40 °C, 1 ч	87d' , 98
84e	Br	H	H	Me	THF, 25 °C, 1 ч	87e , 95
84f	Br	H	H	<i>t</i> Bu	<i>различные</i>	87f , NP
84g	Br	Ph	H	Cbz	THF, 0 °C, 1 мин	86g , 97
					THF, 40 °C, 40 мин	87g , 98
84h	Br	Ph	H	EtOC(O)	DMF, 25 °C, 15 мин	87h , 94
84i	Br	Ph	H	<i>t</i> Bu	<i>различные</i>	87i , NP
84j	Br	Ph	H	Me	THF, 25 °C, 30 мин	87j , 96
					DMSO, 25 °C, <1 мин	87j , 95 ^a
(<i>S</i>)- 84j	Br	Ph	H	Me	THF, 25 °C, 30 мин	(<i>S</i>)- 87j , 95 ^b
84k	Br	Ph	All	MeO(CH ₂) ₂ OC(O)	<i>различные</i>	87k , NP
84l	Br	Ph	All	2-Cl-Ph	THF, 25 °C, 2 ч	87l , 47
					DMF, 25 °C, 6 ч	87l , 71
84m	Br	Ph	All	All	THF, 25 °C, 2 ч	87m , 45
					DMF, 25 °C, 6 ч	87m , 52
84n	Br	Ph	All	Me	<i>i</i> PrOH, 25 °C, 24 ч	87m , 15
					THF, 0 °C, 2 ч	87n , 48
84o	Br	Ph	All	<i>t</i> Bu	DMF, 25 °C, 2 ч	87n , 45
					<i>различные</i>	87o , NP

a – выход по ¹H ЯМР; b – ee 99%

Такое поведение отличается от очень быстрого элиминирования HBr (несколько секунд при -20 °C) в родственных 1,3-оксазин-2-онах (Схема 29). Очень вероятно, что стадия элиминирования в NH-бромуретанах **84l-o**, протекающая при 25 °C, еще более трудный процесс, поэтому возможность побочных реакций возрастает. После удаления РМВ-группы в **91a,b** получают еноловые эфиры **86m** (68%) и **86o** (84%), которые охотно перегруппировываются в THF при -30 °C, давая АДП **87m** (85%) и **87o** (72%). По-видимому, тот факт, что **87o** не удавалось получить напрямую из бромуретана **84o** (Таб. 18) связан именно с побочными реакциями, происходящими как на стадии элиминирования, так и перегруппировки.

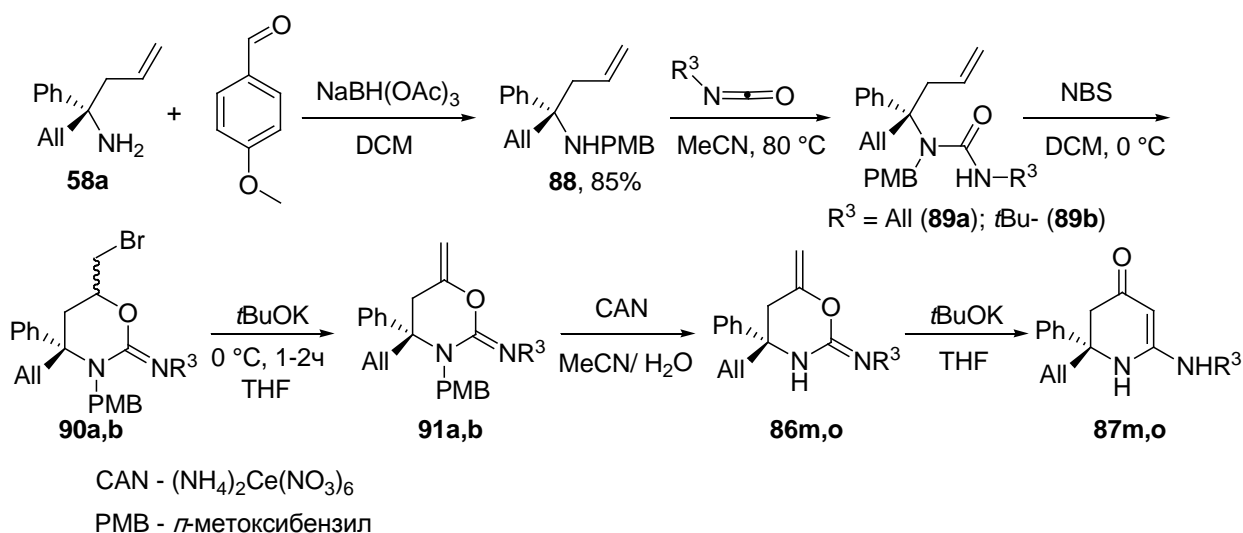


Схема 35.

Таблица 19. Синтез АДП **87m,o**

R ³	мочевина, %	RBr, %	цис/транс ^a	PMB-енол, %	енол, %	АДП, %
All	89a , 88	90a , 72	1:10	91a , 94	86m , 68	87m , 85 ^b
<i>t</i> Bu	89b , 70	90b , 77	1:12	91b , 82	86o , 84	87o , 72

a) согласно спектрам ¹H ЯМР; b) реакция **86m** с *t*BuOK в *i*PrOH при 50 °C дает **87m** (52%)

Синтез еноловых эфиров **86i**, **93b,c** проводили из моногемоаллилмочевин **82i,p,q** через окисление фенилселенидов **92a-c** и элиминирование соответствующих Se-оксидов (Схема 36).

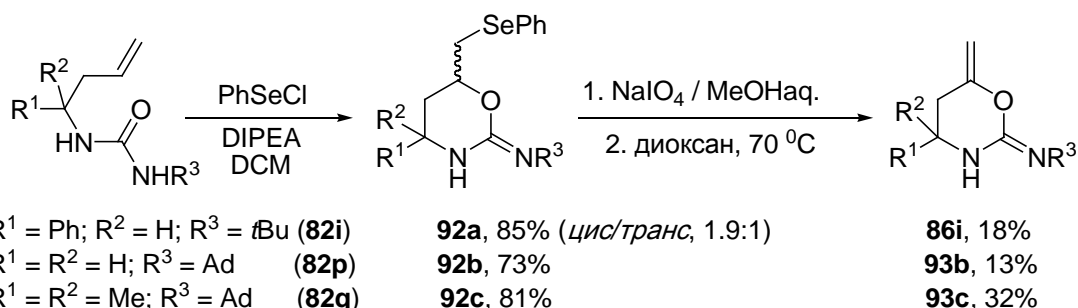


Схема 36.

Обработка соединения **86i** *t*BuOK не привела к какому-либо идентифицируемому продукту, а вот соединения **93b,c** вместо ожидаемых АДП, превращаются только в *N*-(1-адамантил)карбодиимид **94** (100%) (Схема 37) независимо от условий. Несмотря на неудачу синтеза АДП, очевидно, что нам удалось выделить продукт распада предполагаемой реакционной частицы. Механизм образования **94** может быть представлен как процесс изомеризации енольного фрагмента, происходящий в молекуле промежуточного енолят-карбодиимида (рK_a кетона и *t*BuOH одинаковы и равны ~19) с последующим элиминированием по механизму E1cb (ретро-Михаэлевский распад), что фактически подтверждает механистическую схему, предложенную нами ранее (см. выше Схему 26). Поскольку в енолят-карбодиимиде, из-за стерических эффектов объемной

адамантильной группы, присоединение енолята к карбодиимидной группе затруднено, то основным направлением реакции становится распад интермедиата. Такое поведение может объяснить неудачные эксперименты или низкие выходы продуктов в случае α,α -дизамещенных бромуретанов **84k-o**.

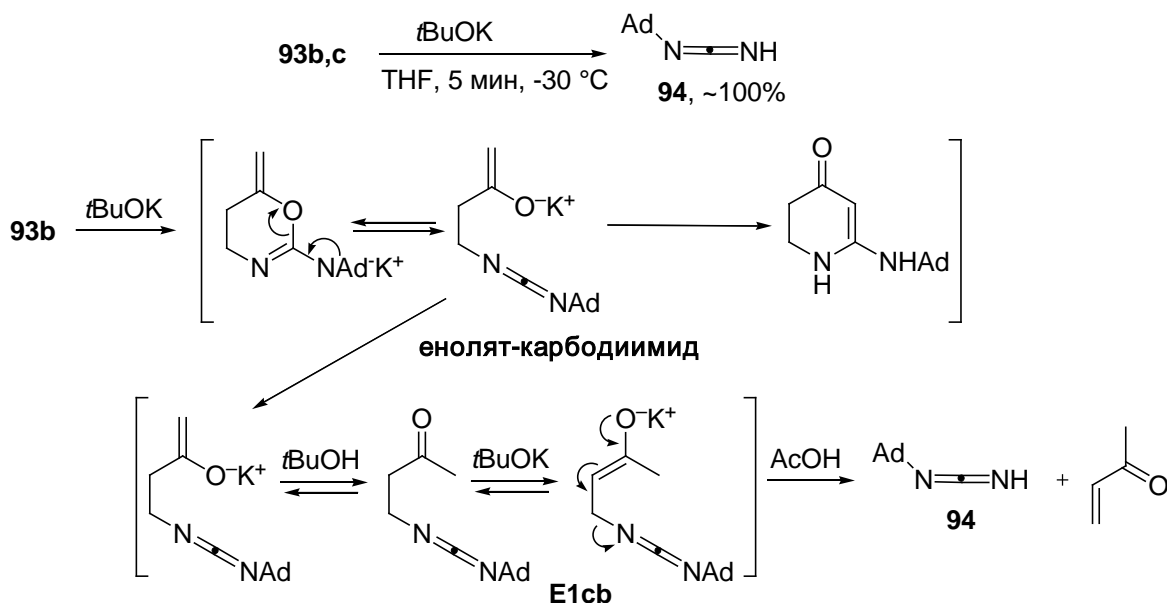


Схема 37.

Аналогичная перегруппировка тиоеноловых эфиров, вследствие большей нуклеофильности тиоенолята, должна протекать быстрее (Схема 31). Поэтому из соответствующих иодидов были получены тиоеноляты **95a-h** (Схема 38, Таб. 20).

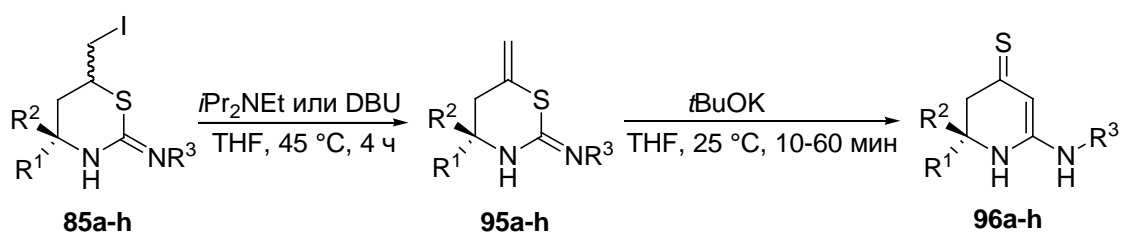


Схема 38.

Таблица 20. Синтез олефинов **95** и тионов **96**

Иодид	R ¹	R ²	R ³	Выход 95 , %	Выход 96 , %
85a	H	H	Ph	95a , 92	96a , 95
85b	H	H	Ad	95b , 97	96b , 20
85c	H	H	<i>t</i> Bu	95c , 95	96c , 25
85d	Me	Me	Ph	95d , 90	96d , 95
85e	Ph	H	Cbz	95e , 87	96e , 94
85f	Ph	H	Ph	95f , 94	96f , 93
85g	Ph	H	Bn	95g , 98	96g , 89
85h	Ph	H	Me	95h , 99	96h , 82

Синтезированные тиоеноловые эфиры **95a-h** при обработке *t*BuOK реагируют аналогично их кислородным аналогам **86**, легко перегруппировываясь в тиокетоны **96a-h** с выходами 82-95% (Таб. 20). В отличие от кислородных соединений **93a,b** (см. Схему 37), перегруппировка которых протекает исключительно по пути разложения до *N*-(1-адамантил)карбодиимида **94**, тиопроизводные с объемными адамантильным **95b** и *tert*-бутильным **95c** заместителями перегруппировываются в тиокетоны **96b** (20%) и **96c** (25%). В целом, тиоеноловые эфиры **95** действительно реагируют быстрее, чем их кислородные аналоги, что подтверждается сравнением констант скоростей превращения *N*-Cbz-производных **86g** ($k = 4.3 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, Рис. 3, **А**) и **95e** ($k = 2.8 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$, Рис. 3, **Б**) в безводном DMSO-*D*₆ при 20.5 °С. Тиоенолят-карбодиимидная перегруппировка почти в семь раз быстрее енолят-карбодиимидной. (Рис. 3). Полученные данные позволили построить кинетические кривые с линейной зависимостью lg C от времени реакции и установить мономолекулярный характер перегруппировок.

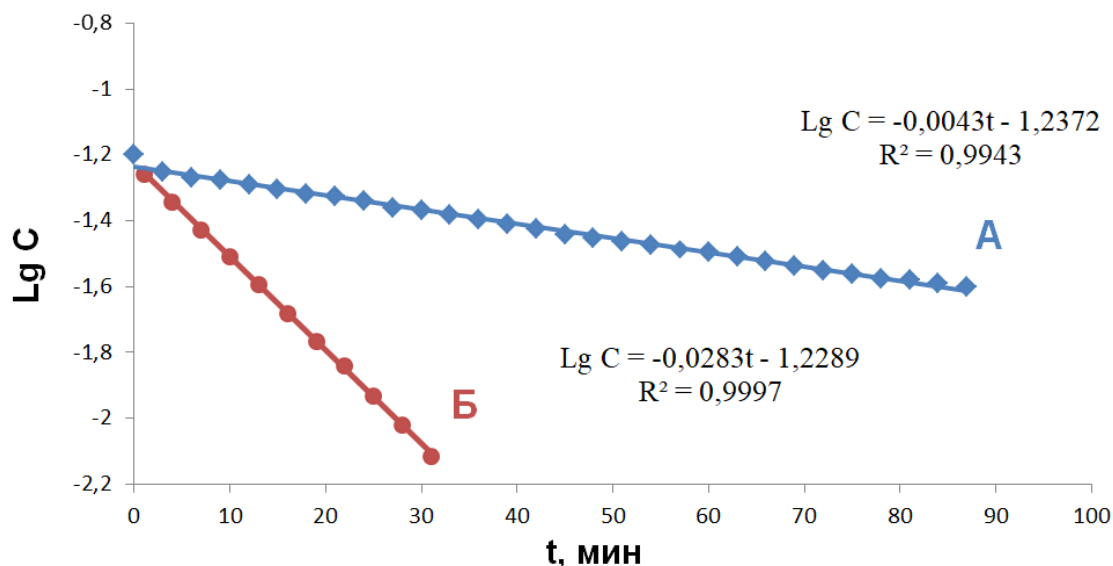
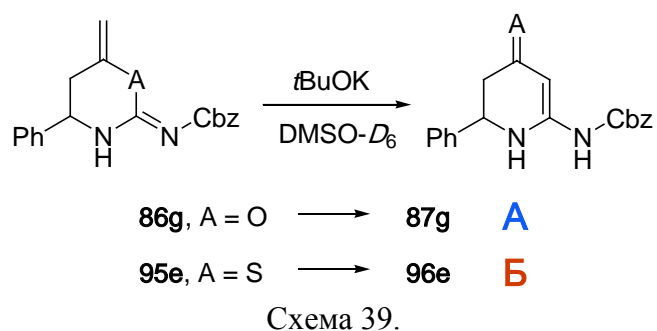


Рис. 3.

Это значение численно практически равно константе скорости енолят-изоцианатной перегруппировки ($2.85 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$), которая была измерена при -50 °С (Рис. 1), что говорит о значительно меньшей реакционной способности карбодиимидного фрагмента по сравнению с изоцианатным.

В заключение этого раздела, можно утверждать, что была разработана общая эффективная методология создания пиперидинового каркаса из гомоаллиламинов. Открыты новые енолятные перегруппировки анионного типа протекающие, с образованием С-С связи. В этот тип превращений вступают соединения разнообразного строения, что позволяет синтезировать большой спектр продуктов, включая гетероароматические энантиомерно чистые соединения.

Синтез (*R*)- и (*S*)-6-(1-адамантил)-пиперидин-2,4-дионов и их восстановленных производных

Адамантаны находят многочисленные применения в различных областях химии, но особенно плодотворно оказалось их использование в катализе и медицинской химии. При введении в молекулу известных фармакофоров, адамантильная группа улучшает фармакокинетический профиль модифицируемых лекарств (прохождение гематоэнцефалического барьера, увеличение метаболической стабильности). Простые аминоадамантаны (амантадин, римантадин, тромантадин, мемантин) занимают отдельную нишу на фармацевтическом рынке благодаря своей эффективности в лечении вирусных заболеваний (грипп А, герпес, гепатит С, ВИЧ) и нейродегенеративных расстройств (болезни Альцгеймера и Паркинсона). Известно, что рацемические пиперидиновые и пирролидиновые производные адамантана обладают более высокой противовирусной активностью в отношении штамма гриппа А/Япония/305/1957(H2N2), превышая активность римантадина. Наиболее логичным направлением таких исследований в применении к пиперидиновым производным было бы объединение в одной молекуле фармакофорных фрагментов пиперидин-2,4-диона и адамантана для биологического тестирования. Разработанная нами методология конструирования пиперидиноновых гетероциклов позволяет решить такую задачу в асимметрическом варианте синтезом обоих энантиомеров 6-(1-адамантил)-пиперидин-2,4-диона.

Конденсацией 1-адамантилкарбальдегида **99** с (*R_s*)- и (*S_s*)-сульфинамидами **100** в $Ti(OiPr)_4$ были получены (*R_s*)- и (*S_s*)-имины **101** (73%) (Схема 40). Аллилирование иминов **101** действием аллильных соединений Zn или In приводит к сульфинамидам **102** (Таб. 21). Диастереоселективность реакции определяли ВЭЖХ, анализируя производные **102** – (*R*)- и (*S*)-*N*-Cbz-амины **104**. Синтез стандарта *rac*-**104** проводили через ахиральный сульфониимин и сульфон **103** (98%). ВЭЖХ-анализ изомеров (*R*)- и (*S*)-**104** показал *ee* >99% в реакции с Zn и 97% – с In, поэтому наработку веществ проводили через аллилирование $AllZnBr$. Обработка **102** раствором HCl в MeOH и последующее *in situ* ацилирование промежуточного гомоаллиламина Вос-ангидридом приводит к *N*-Вос-производным (*S*)- и (*R*)-**105** (80%) (Схема 41).

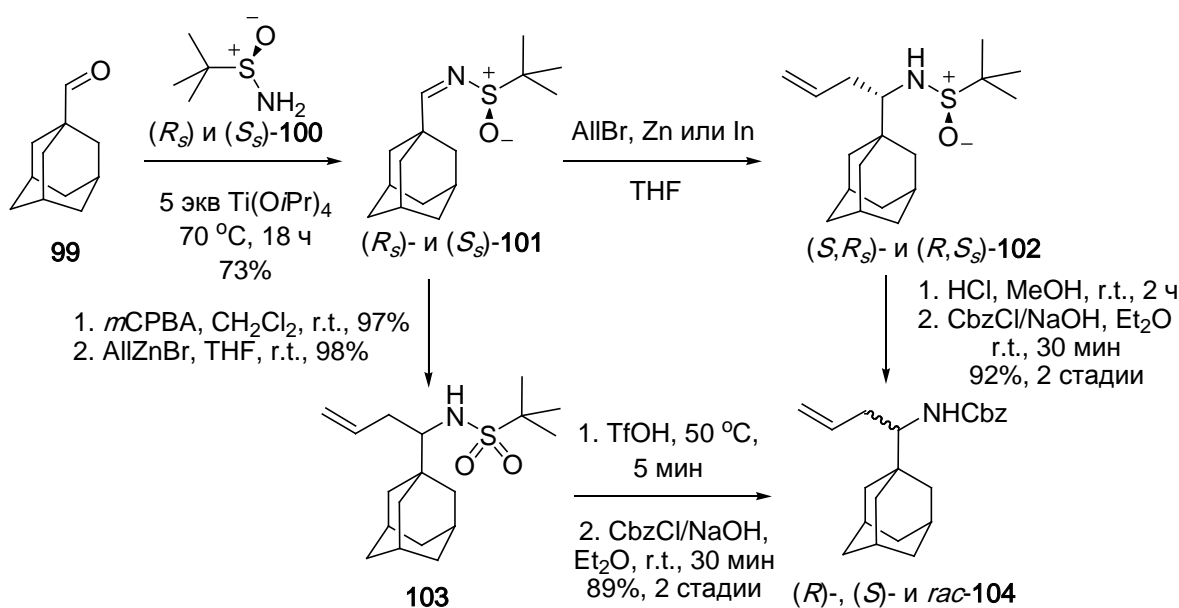


Схема 40.

Таблица 21. Результаты аллилирования иминов **101**

Металл	Время, ч	Выход, %	<i>de</i> , %
In	18	102 , 100	97
Zn	0.5	102 , 95	>99
Zn	0.5	<i>rac</i> - 103 , 98	---

Абсолютную (*S*)-конфигурацию хирального центра в (*S*)-**105** определили методом PCA. Затем проводили реакцию **105** с NBS. Взаимодействием *N*-Вос-гомоаллиламинов типа **105** с NBS ранее всегда получали 6-(бромметил)-1,3-оксазинан-2-оны типа **106** (см. Схемы 33-35). Однако, вместо ожидаемых **106**, нами были выделены (бромметил)уретаны (4*S*,6*R*)- и (4*R*,6*S*)-**107** с сохранением *трет*-бутильной группы (Схема 41).

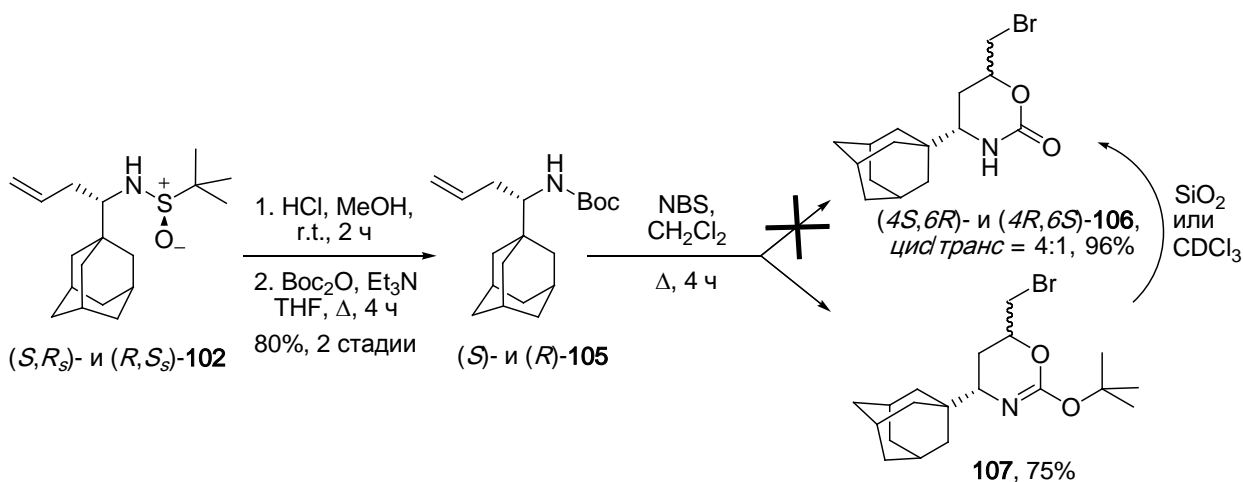


Схема 41.

Строение основного *цис*-изомера **107** было подтверждено PCA. Соединения **107** обнаружили случайно, поскольку они очень лабильны и уже в ходе хроматографии или в

растворе CDCl_3 превращаются в **106**. Бромиды **106** получаются в виде хроматографически неделимой смеси изомеров в соотношении *цис/транс*, 4:1, из которой *цис*-изомер **106** был выделен кристаллизацией из EtOAc. Лабильные эфиры **107** можно выделить, если не проводить полноценную хроматографическую очистку, а лишь пропустить раствор через тонкий слой SiO_2 , либо просто промывать реакционную смесь 10% раствором NaOH. Действие *t*BuOK на **106** и **107** приводит к разным продуктам (Схема 42). Бромуретаны **106**, как и ожидается, трансформируются в дионы **108** (95%), тогда как обработка **107** останавливает превращение на стадии енолового эфира **109** (96%), *t*Bu-группа в дальнейшем не сохраняется, так как отщепляется при обработке AcOH или хроматографии на SiO_2 . Таким образом, простым изменением способа очистки **106** и **107** мы научились селективно получать как алкены **109**, так и дионы **108**. Алкен **109** фактически является интермедиатом, образующимся в ходе превращения **106** в **108**, который в стандартных условиях выделить невозможно из-за высокой скорости енолят-изоцианатной перегруппировки.

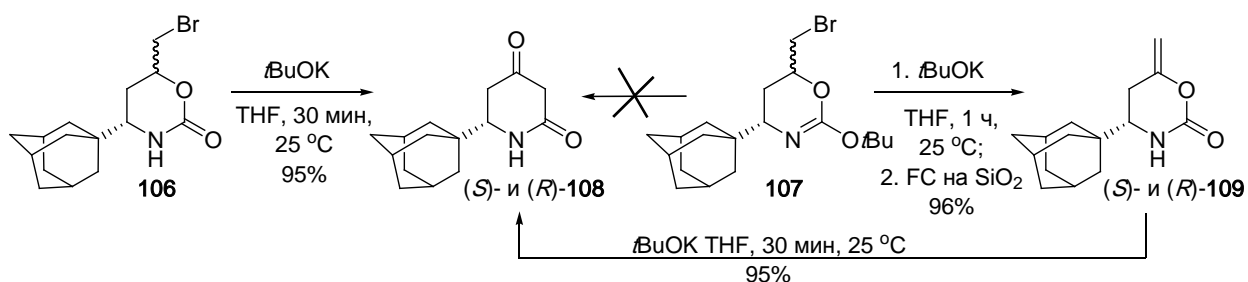


Схема 42.

Чтобы получить пиперидиновые производные адамантана **111**, вначале восстанавливали 4-кето-группу **108** посредством NaBH_4 при -90°C , что дает диастереомерные спирты **110** с соотношением *цис/транс*, 17:1 (Схема 43).

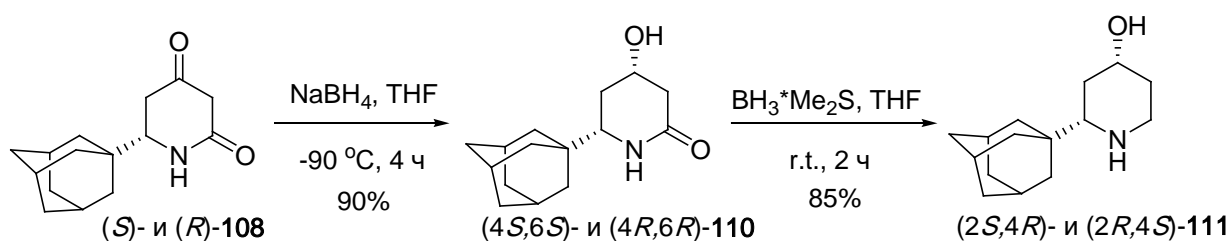


Схема 43.

Относительная конфигурация *цис*-**110** была установлена на основе спектра NOESY, в котором наблюдается взаимодействие СН-протонов при обоих хиральных центрах. Восстановление амидной группы **110** посредством LiAlH_4 в THF не идет даже при длительном кипячении (24 часа), хотя другие близкие по строению лактамы

восстанавливаются. В то же время, боран-диметилсульфидный комплекс восстанавливает **110** до амина **111** (85%) уже при комнатной температуре.

Противовирусная активность синтезированных адамантанов

Синтезированная серия энантимерно чистых гетероциклических производных адамантана **106**, **108-111** была исследована *in vitro* на противовирусную активность на пандемических штаммах вируса гриппа : эталонном – А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09 и современном – А/IV-Оренбург/29-L/2016(H1N1)pdm09 (Бурцева Е.И. и Кириллова Е.С., ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи). Оба штамма являются носителями мутации S31N, из-за которой вирус не обладает чувствительностью к римантадину и амантадину (Таб. 22). В то же время наши соединения подавляли репликацию вирусов этих штаммов. Во всех соединениях наибольшую активность в парах проявлял энантиомер с (*R*)-конфигурацией адамантанового хирального центра, что совпадает с литературными данными о влиянии хиральности на активность блокаторов канала M₂. Изначально мы ожидали наибольший эффект у 4-гидрокси-адамантилпиперидинов **111**, однако, только один из энантиомеров (*2R,4S*)-**111** проявил выраженную активность с IC₅₀ = 18.4 и 17.6 μM, а второй – (*2S,4R*)-**111** оказался малоактивным, равно как и 4-гидрокси-пиперидиноны **110** (IC₅₀ >40 μM).

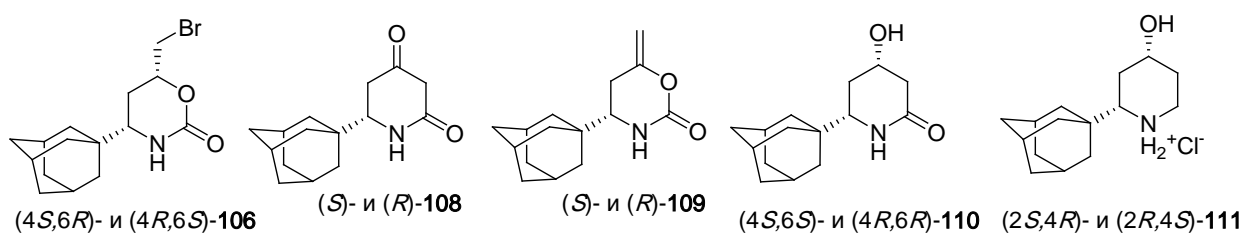


Таблица 22. Подавление репликации пандемических штаммов вируса гриппа А соединениями **106**, **108-111**

Соединение	IC ₅₀ , μM,		ТЦД ₅₀ , μM
	А/Калифорния/7/2009	А/IV-Оренбург/29-L/2016	
Римантадин	НА	НА	>300
(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 106	11.3	20.1	>300
(4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 106	19.8	21.9	>300
(<i>R</i>)- 108	20.6	27.1	80
(<i>S</i>)- 108	26.7	34.0	160
(<i>R</i>)- 109	8.1	7.7	80
(<i>S</i>)- 109	13.7	7.7	80
(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 110	>40.0	>40.0	>300
(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 110	>40.0	>40.0	>300
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 111	18.4	17.7	150
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 111	>40.0	26.9	150

НА – нет активности

Бром-производные (4*R*,6*S*)- и (4*S*,6*R*)-**106** оказались более активными в супрессии репликации штамма Калифорния - $IC_{50} = 11.3$ и $19.8 \mu\text{M}$, соответственно. Самой же действенной оказалась пара изомеров енолового эфира **109** с $IC_{50} = 8.1 \mu\text{M}$ и $13.7 \mu\text{M}$ с полным подавлением репликации вируса при концентрации от $30 \mu\text{M}$. Нужно отметить, что Оренбургский штамм 2016 года стал менее чувствительным почти ко всем соединениям, кроме **109** – $IC_{50} = 7.7 \mu\text{M}$ и **111** – 17.7 и $26.9 \mu\text{M}$ (Таб. 22). Следует отметить, что активность **109** может быть выше обнаруженной, поскольку тест на стабильность в MEM-среде показал, что время полураспада **109** составляет 7.4 часа при 37°C (температура инкубации вируса). Значения цитотоксичности полученных соединений сравнимы с таковыми для римантадина и значительно ниже, чем соответствующие значения IC_{50} .

Таким образом, был разработан удобный и простой метод получения энантиомерно чистых адамантан-содержащих гомоаллиламинов и гетероциклических производных. Адамантильные 1,3-оксазинаны продемонстрировали максимальный противовирусный эффект на римантадин-резистентные штаммы вируса гриппа А. Фактически нами обнаружена новая фармакофорная группировка с достаточно высокой противовирусной активностью. Компактная и жесткая структура этих соединений имеет потенциал для модификации и дальнейших исследований в различных областях химии и медицины.

Аминные аддукты аллильных триорганоборанов в качестве новых перспективных аллилборирующих реагентов для синтеза гомоаллиламинов

Во всех вышеперечисленных новых методах и реакциях, разработанных в диссертационном исследовании, как исходные реагенты используются гомоаллиламины. Несмотря на простое строение, гомоаллиламины являются чрезвычайно востребованными соединениями в фармацевтической химии, в синтезе алкалоидов и различных гетероциклов. Аллилборирование соединений с кратными CN-связями – наиболее простой и эффективный путь получения гомоаллиламинов, причем самыми активными в этих реакциях являются моно- и триаллильные органобораны. Однако вместе с исключительной реакционной способностью и атом-экономичностью триаллильные производные бора обладают рядом существенных недостатков: *высокая чувствительность к кислороду воздуха (низкомолекулярные аллилбораны самовоспламеняются на воздухе), воде и спиртам, несовместимость с большинством функциональных групп. Кроме того, аллильные триорганобораны нельзя использовать в каталитических реакциях.* Из-за мощной активации субстрата при координации имино-группы с борным центром прямая реакция идет быстрее, чем каталитическая. Все это не только усложняет обращение с этими соединениями, но и, в целом, препятствует

развитию современной химии на их основе. Альтернативно органоборанам для аллилирования иминов широко применяются малоактивные аллилбороновые кислоты и их производные – боронаты и трифторборатные соли, которые, в основном, лишены перечисленных выше недостатков. Благодаря устойчивости аллилбороновых производных к спиртам, карбонильные соединения напрямую могут быть трансформированы в гомоаллиламины через трех-компонентное α -аминоаллилирование аллилбороновыми кислотами в растворе с свободными аминами (по типу реакции Петасиса). Неудобства, связанные с малой активностью производных аллилбороновых кислот и их низкой атомной эффективностью, компенсируются возможностью проведения каталитических асимметрических превращений. Тем не менее, недостаток реакционной способности аллилборонатов ограничивает спектр возможных субстратов и катализаторов. Поэтому крайне важно иметь такие аллилборирующие реагенты, которые обладали бы преимуществами, присущими обоим классам аллилборных соединений. Согласно полученным нами данным такими перспективными соединениями являются аминные аддукты аллильных триорганоборанов.

Воздействием аммиака и различных аминов на аллилбораны в растворе пентана была получена серия аминных аддуктов **112a-h** (Схема 43).

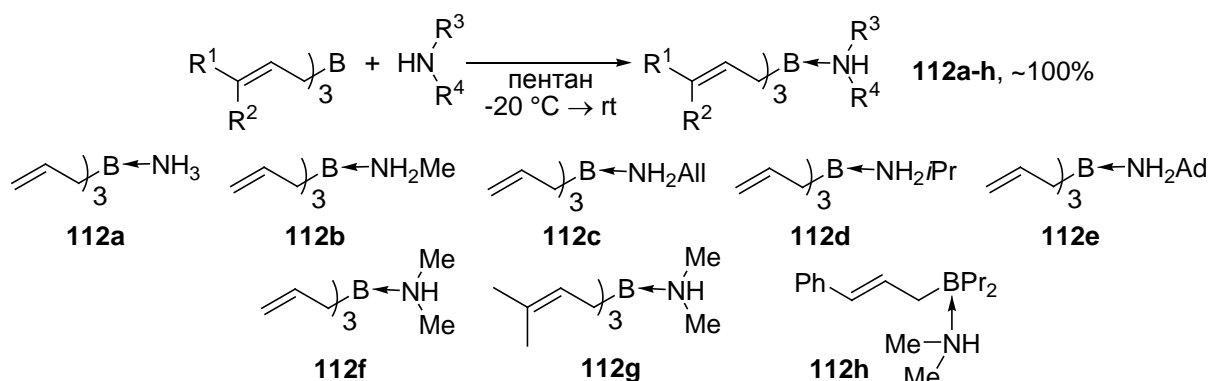


Схема 43.

Важно отметить, что в отличие от исходных боранов аддукты малочувствительны к кислороду воздуха и обращаться с ними можно без использования инертной атмосферы. Первый из выделенных и охарактеризованных аддуктов **112a** (триаллилборан (ТАБ)-аммиак) был исследован на термическую и протолитическую стабильность (Схема 44). При нагревании в дейтеробензоле **112a** разлагается на аминоборан **113** и пропилен за 1 час на 31%, что соответствует известным ранее свойствам аминных аддуктов. Однако, разложении **112a** в спиртовых растворах демонстрирует аномальное поведение. Вместо ускоренного разложения связанного с термолизом до **113** и протолитизмом до боронатов и боратов, наблюдается стабилизация **112a** – разложение уменьшается до 14 и 19% в *i*PrOH

и EtOH, а в MeOH составляет только 38%. Более кислые фторированные спирты (2,2,2-трифторэтанол и гексафторизопропанол) быстро протолизуют **112a**.

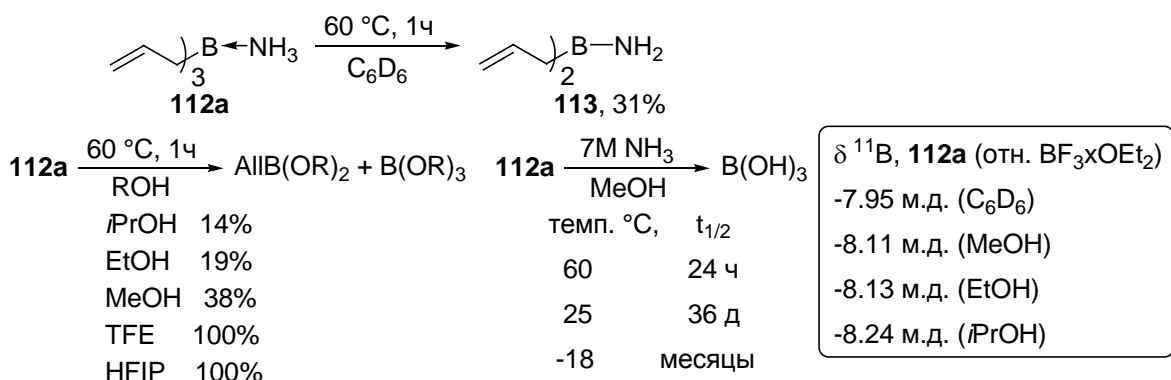


Схема 44.

Наблюдаемый эффект подтверждается также данными спектроскопии ^{11}B ЯМР (Схема 44). Химические сдвиги ядер бора в аддукте **112a** составляют в дейтеробензоле -7.95 м.д., а при переходе к MeOH наблюдается небольшой сильнополюсный сдвиг до -8.11 ppm, в EtOH -8.13 м.д., и в *i*PrOH -8.24 м.д., фактически коррелируя с донорной способностью спиртов и наблюдаемой стабилизацией аддуктов. И хотя среди спиртов максимальную стабильность **112a** имеет в *i*PrOH, синтетически наиболее интересен метанол, поскольку именно в нем достигаются более высокие выходы гомоаллиламинов при аминоаллилировании карбонильных соединений аллилбороновой кислотой. Дальнейшие термические тесты **112a** в 7М метанольном растворе NH_3 показали значительное увеличение стабильности аддукта **112a**, период полураспада которого составил 24 ч при 60 $^\circ\text{C}$ и 36 дней при 25 $^\circ\text{C}$, а при -18 $^\circ\text{C}$ **112a** может сохраняться в растворе месяцами без значительных изменений. Такой стабилизационный профиль **112a** идеально соответствует его применению в качестве аллилборирующего реагента.

Действительно, применение **112a** в реакции аминоаллилирования ароматических альдегидов **114a-144a** продемонстрировало его высокую эффективность и, что примечательно, в среде метанола полностью отсутствует непродуктивный протолиз **112a** (Схема 45), то есть *все три аллильные группы расходуются стехиометрически только на аллилирование C=N связи!* Образующиеся гомоаллиламины без дополнительной очистки удобно выделять в виде солей, например, из бензальдегида **114a** получен гидрохлорид амина **114b** (88%) обработкой его эфирного раствора HCl в диоксане. На замещенных бензальдегидах (**115a-144a**) было показано, что в аминоаллилирование можно вовлекать альдегиды независимо от природы заместителей.

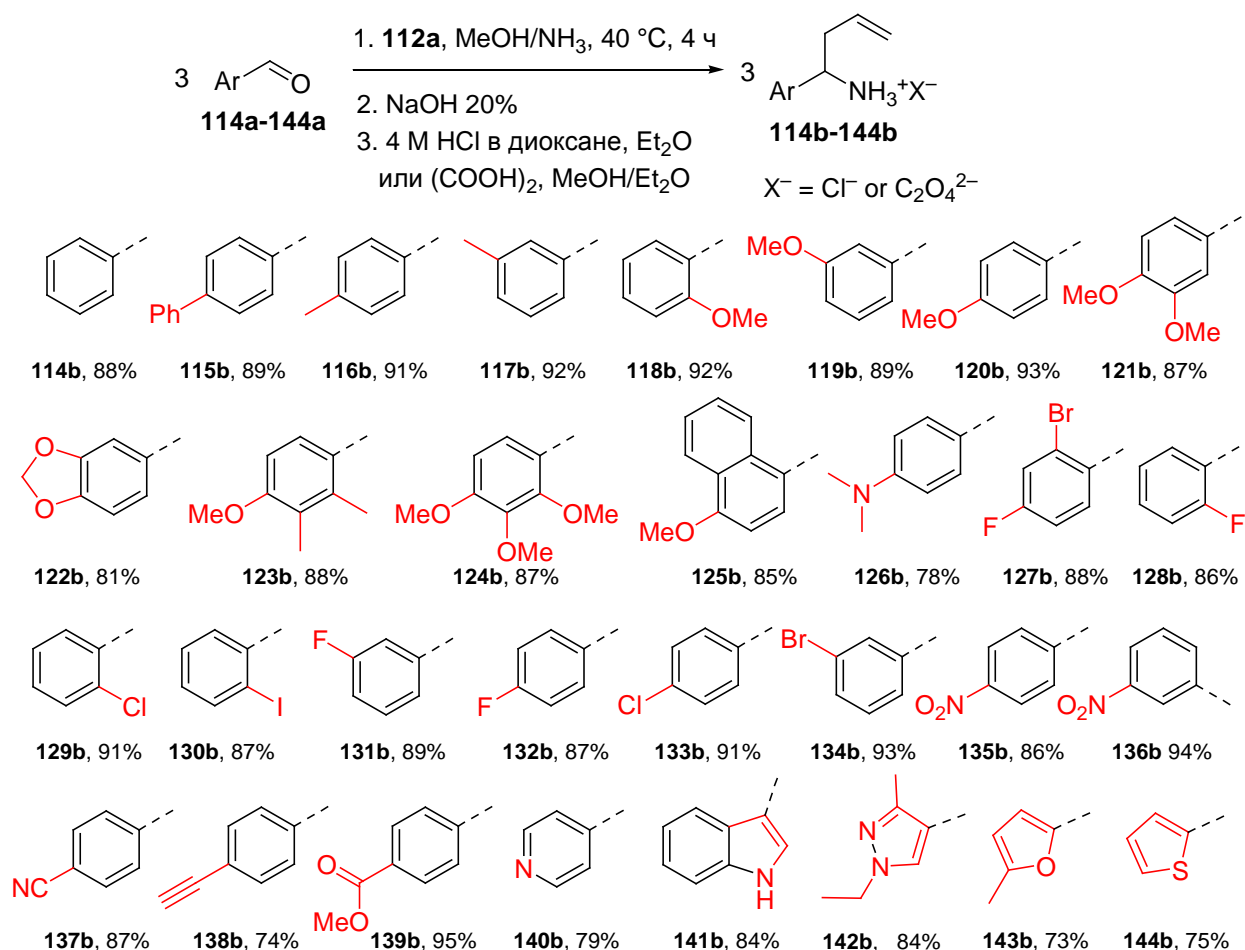
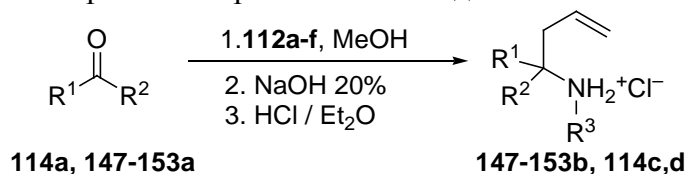


Схема 45.

Особенно показательны реакции с нитро- (**135a**, **136a**) и циано-производными (**137a**); альдегидами с этинильной (**138a**), сложноэфирной (**139a**) группами, ароматическими азгетероциклами (пиридин - **140a**, индол - **141a**, пирозол - **142a**), фураном - **143a**, в которых в случае аддукта **112a** (в отличие от чистого ТАБ) функциональные группы остаются незатронутыми. Наряду с **112a**, аддукты **112b-f** (Схема 43) также были протестированы в реакции аминоаллилирования с алифатическими альдегидами и кетонами, включая циклические производные (Таб. 23). Аддукт **112a** гладко реагирует с алифатическими альдегидами и кетонами (№ 1-7). В общем случае, соединения с разветвленными радикалами при карбонильной группе (№ 2-4, 7) реагируют медленней, демонстрируя значимость стерических факторов. Стерические взаимодействия заместителей в аддуктах **112d** и **112e** также вызывают ослаблению связи В-N, делая их непригодными для аминоаллилирования ароматических и алифатических карбонильных соединений в MeOH. В случае аддукта с *i*PrNH₂ **112d** в реакции с **114a** был получен только 1-фенил-3-бутен-1-ол (65%) (№ 10). Аддукт 1-адамантиламина **112e** разлагается с выделением пропилена сразу при растворении в MeOH (№ 11). Аддукт с метиламином **112b** гораздо прочнее, чем **112a** и реагирует медленно (№ 8) даже при 55 °С, давая в результате *N*-Me-гомоаллиламин **114c** (94%). Аддукт с аллиламином **112c** реагирует

быстрее **112b** (№ 9) и также приводит к соответствующему *N*-Алл-гомоаллиламину **114d** (96%). Диметиламиновый аддукт **112f** следует рассмотреть отдельно, поскольку вторичный амин (Me₂NH) выполняет исключительно роль переносчика ТАБ, перекомплексовывается в присутствии других первичных аминов и не входит в структуру продукта.

Таблица 23. Аминоаллилирование карбонильных соединений с **112a-c**



№	R ¹ -, R ² -	Аддукт	Продукт, R ³ -	Время (ч) / t (°C)	Выход, (%)
1	Pr-, H- 147a	112a	147b , H-	6 / 40	77
2	iPr-, H- 148a	112a	148b , H-	16 / 40	74
3	αPhEt-, H- 149a	112a	149b , H-	16 / 40	95 ^{a,b}
4	Ph-, Me- 150a	112a	150b , H-	16 / 40	96
5	-(CH ₂) ₄ - 151a	112a	151b , H-	0.5 / 40	94
6	-(CH ₂) ₅ - 152a	112a	152b , H-	0.5 / 40	96
7	2-Ph-[CH-CH ₂] ₄ - ^d 153a	112a	153b , H-	2 / 40	90 ^{a,c}
8	Ph-, H- 114a	112b	114c , Me-	54 / 55	94 ^a
9	Ph-, H- 114a	112c	114d , All-	16 / 55	96 ^a
10	Ph-, H- 114a	112d	--- ^e	2 / 25	---
11	Ph-, H- 114a	112e	--- ^e	0.1 / 25	---
12	Ph-, H- 114a	112f	114b , H ^f	4 / 40	85

a – Продукт выделен в виде свободного основания; b - *син/анти* = 2:1; c - *анти/син* = 27:1; d - 2-фенилциклогексанон; e – продукт аминоаллилирования не получается; f – в растворе 7M NH₃

Добавление **112f** к аммиачному раствору **114a** приводит к амину **114b** (№ 12) (Схема 45).

Преимущество применения **112f** становится заметным в реакции с функционализированными аминами, например, с солью метилового эфира глицина **154** (Схема 46), из которого, посредством такой обменной реакции, чисто получается гомоаллиламин **114e** (94%).

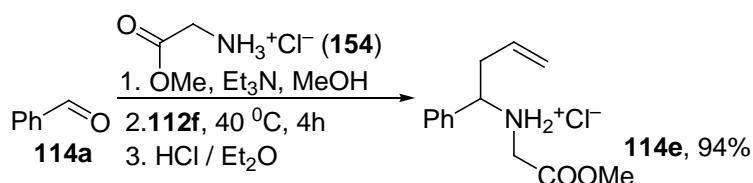


Схема 46.

Очевидно, что использование **112f** может быть отличной альтернативой синтезу аддуктов ТАБ с аминами, содержащими функциональные группы не совместимые с чистым ТАБ.

Другим важным применением аддукта **112f** является гомоаллилирование первичных аминов с разветвленными радикалами, которое не удалось реализовать через аддукты **112d,e**. Чтобы решить эту проблему, необходимо уменьшать стерические эффекты либо в самом амине, либо в карбонильной компоненте. Последний вариант более практичен и был реализован в реакциях аминоаллилирования формальдегида с разными аминами. Формальдегид доступен в двух формах – параформ и формалин (37% водный раствор), причем последний более активен и удобен для применения. Удивительно, но гомоаллилирование аминов с использованием формальдегида и аллилборанов недостаточно разработано, есть лишь несколько примеров использования параформа (как правило, при 90 °С) и избытка аллилбороната (до 4.0 экв.). Благодаря стехиометричности реакции и стабильности аддуктов в водно-спиртовых средах, наш метод позволяет проводить реакцию с 37% формалином с эквивалентным количеством аддукта (изб. до 10 моль%). Таким путем в одну стадию были получены гомоаллиламины **155a-p**. Получение аминов **155a** или **155b** регулируется количеством аммиака и добавкой NH₄Cl (4 экв.) для синтеза **155b**. Гомоаллилирование аллиламина формалином и аддуктами **112f** и **112g** (Схемы 43 и 47) протекает гладко, давая соответствующие соли аминов **155c** (78%) и **155d** (79%). Следует отметить, что хотя синтез **155c** через алкилирование 4-бром-1-бутеном известен еще с 1981 года, экспериментальное описание получения чистого **155c** было сделано лишь недавно 4-х-стадийным синтезом. Разветвленные амины образуют менее стабильные аддукты и протолизуются в MeOH, поэтому гомоаллилирование диаллилметанамина (1 экв.) проводили 10% избытком **112f**, что приводит к чистому образованию амина **155e** (80%).

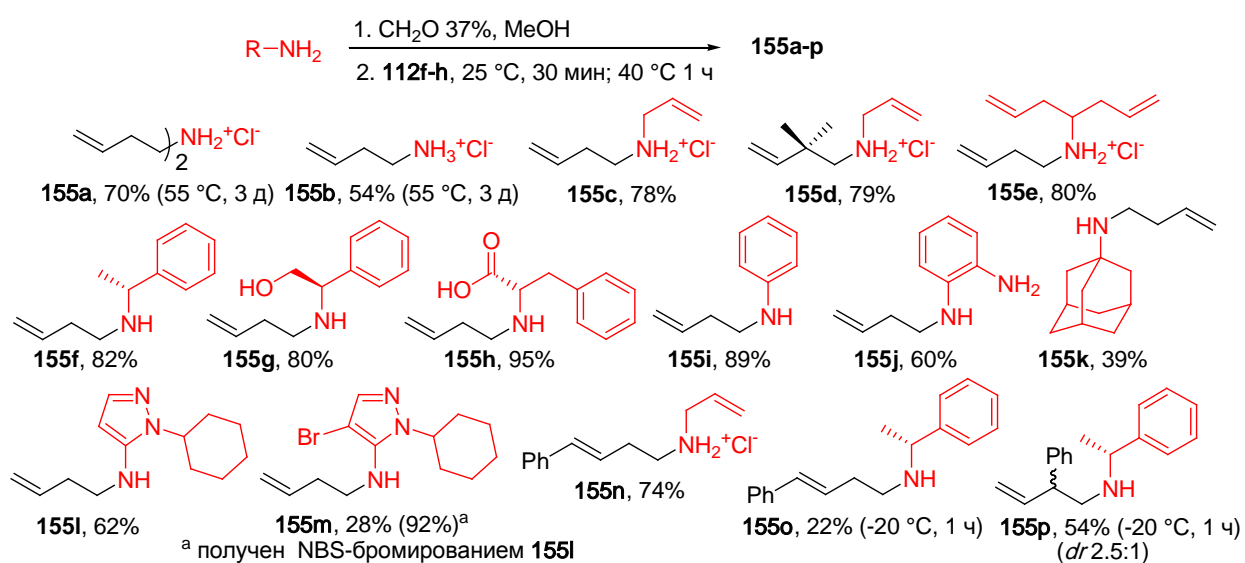


Схема 47.

Однако, дальнейшее увеличение размера заместителей в разветвленных аминах ведет к снижению выхода. Гомоаллилирование (*R*)-1-PhEtNH₂ посредством **112f** сопровождается

значительным выделением пропилена, а выход **155f** составил 67% (ЯМР). Оптимизация условий реакции выявила, что добавление 1 экв. DABCO в реакцию с **112f** приводит к существенному увеличению выхода **155f** (82%, 90% по ЯМР). Реакция **112f** с (*R*)-фенилглицинолом протекает эффективно без DABCO, давая без очистки твердый амин **155g** (80%), температура плавления которого почти на 10 °С выше литературных значений, где **155g** получали реакцией с 3-бутенилбромидом. Подобным образом происходит гомоаллилирование аминокислоты (*S*)-фенилаланина, приводя с практически количественным выходом к аминокислоте **155h** (95%). С использованием DABCO синтезировали ароматические амины **155i** (89%) и **155j** (60%). Гомоаллилирование затрудненных аминов 1-аминоадамантиана, 5-аминопиразола и его 4-бром-производного в оптимизированных условиях с DABCO дает **155k** (39%) вместе с остатком непрореагировавшего 1-аминоадамантиана, **155l** (62%) и **155m** (28% вместе с 58% исходного пиразола). Реакция аллиламина с формалином и аддуктом *транс*-циннамил(дипропил)борана **112h** неожиданно привела к *транс*-амину **155n** (74%) (Схема 47). Аддукт **112h** существует в виде *транс*-изомера (Схема 48), так что ожидался продукт с перегруппированной циннамильной группой [R], тогда как полученный амин **155n** является продуктом двойной аллильной перегруппировки [RR] (Схемы 47 и 48). Это доказывает удивительное свойство **112h** подвергаться 1,3-сигматропному сдвигу бора в **112'h**, несмотря на координацию с диметиламином и присутствие протолитической среды, поскольку для этого необходима свободная p-орбиталь на атоме бора.

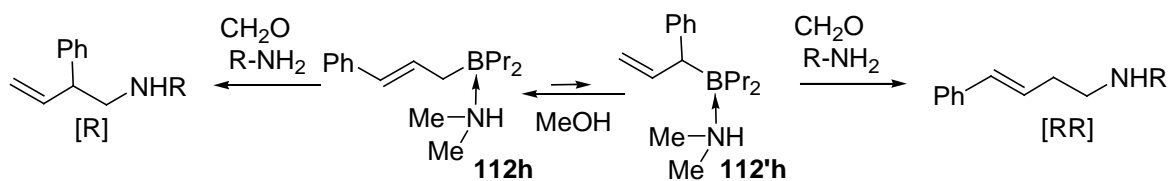


Схема 48. Механизм образования перегруппированных аминов с **112h**.

Гомоаллилирование (*R*)-1-PhEtNH₂ посредством **112h** при -20 °С приводит к смеси аминов – дважды перегруппированному **155o** (22%) и продукту одной перегруппировки **155p** (54%, *dr* 2.5:1), которые разделяли колоночной хроматографией (Схема 47), что также подтверждает динамическое поведение **112h**.

В ходе исследования влияния добавок аминов на химический сдвиг ¹¹B в **112f** была выявлена вероятная причина высокой устойчивости аддуктов в протонных средах и влияния DABCO в реакции гомоаллилирования. В растворе CDCl₃ химический сдвиг ¹¹B **112f** -3.11 м.д. смещается в сильные поля при добавление аминов: DIPEA -3.17 м.д. (Δ 0.06 м.д.), уротропин -3.22 м.д. (Δ 0.11 м.д.), DABCO -3.33 м.д. (Δ 0.22 м.д.), DBU -3.35 м.д. (Δ 0.24 м.д.) (Схема 49). Этот эффект не связан с обменной реакцией между Me₂NH и

избытком третичного амина, поскольку химические сдвиги ^{11}B в таких аддуктах находятся в гораздо более слабых полях – **112i** 0.74 м.д., **112j** 0.98 м.д., а сдвиг ^{11}B смеси **112j** и DIPEA равен 1.19 м.д.. Сильнопольное смещение химического сдвига в присутствии аминов связано с возникновением дополнительного отрицательного заряда на атоме бора, что обусловлено поляризацией связи N-H в аддуктах.

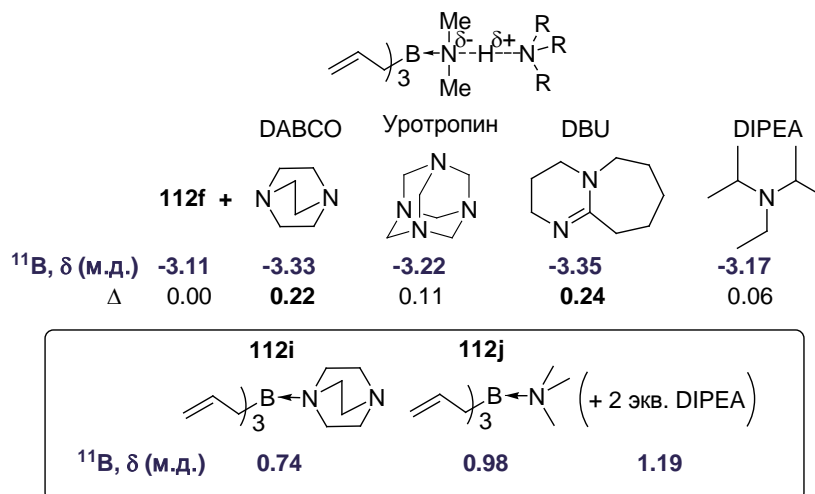


Схема 49.

Вероятно, спирты действуют на аддукты аналогично, приводя к поляризации или даже диссоциации NH-связи за счет донорной способности гидроксигруппы (см. Схему 44). В результате, стабильность аддуктов существенно увеличивается. Хотя различия химических сдвигов являются небольшими, но они значимые, поскольку находятся в соответствии с наблюдаемыми изменениями стабильности и реакционной способности аддуктов.

Приведенные результаты демонстрируют превосходство аминных аддуктов аллильных боранов над производными аллилбороновых кислот как по активности, так и атом-экономичности. Что касается применения в каталитическом аллилировании карбонильных соединений и иминов, то аллильные триорганобораны в этом отношении были признаны бесперспективными, потому что их активность по отношению к C=O и C=N связям настолько высока, что не позволяет сделать каталитическую реакцию быстрее обычной. К счастью, аминные аддукты обладают совершенно другими свойствами и нам впервые удалось провести Cu(I)-катализируемое аллилирование имида Элмана **156a** с использованием метиламинового аддукта **112b** (см. Схему 50). Чтобы исключить возможный некаталитический процесс аллилборирования **156a**, мы изучили холостую реакцию с ТАБ, которая за 5 минут привела к гомоаллиламиду **156b** (98%, *de* 76%) (Схема 50). В эксперименте с **112b** и Cu(OTf)₂ (5 моль/%), равно как и с чистым **112b**, аллилирование не идет совсем. И только добавление PPh₃ (10 моль/%) к смеси **112b** и Cu(OTf)₂ (5 моль/%) запускает процесс аллилирования, катализируемый генерированным

in situ фосфиновым комплексом Cu(I), что привело к амиду **156b** (68%) с высокой диастереоселективностью (*de* 98%).

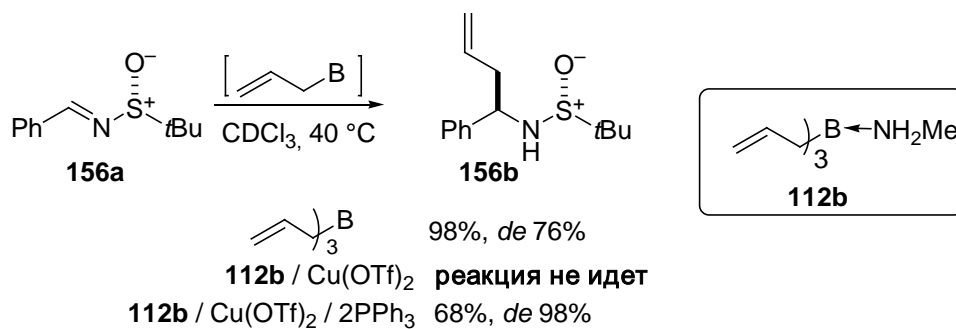


Схема 50. Первый пример каталитического аллилирования посредством **112b**.

Нужно отметить, что отсутствие реакции без фосфина не связано с низкой растворимостью Cu(OTf)₂. Была установлена важная роль PPh₃ при разложении **112b** в метанольном растворе метиламина в присутствии Cu(OTf)₂. Без добавки фосфина Cu(II) быстро восстанавливается **112b** до Cu(I) (б/ц раствор) и раствор **112b** остается без изменений и только внесение PPh₃ вызывает выделение пропилена и быструю деградацию аддукта. Следовательно, по величине *de* (98%) и отсутствию безфосфиновой реакции можно заключить, что **112b** действительно выступает реагентом в каталитическом аллилировании, открывая новую страницу в каталитической химии аллилборанов.

Таким образом, были открыты новые аллилборирующие реагенты – аминные аддукты аллильных триорганоборанов, которые, по сути, являются связующим звеном между большими областями химии аллилборанатов и химией аллильных триорганоборанов. Высокая активность последних сохраняется в аминных аддуктах, а вместе со стабильностью, малой чувствительностью к кислороду, воде, совместимостью с функциональными группами, участием в катализе и др., делают эти реагенты перспективными и полезными не только для специалистов бороргаников, но и для всех синтетиков. Более того, высокая атомная эффективность, безопасность и удобство работы с аддуктами создают предпосылки для их промышленного использования.

Новые стимуляторы проращивания кукурузы на основе *N*-дихлорацетильных производных гомоаллиламинов

Помимо огромного синтетического потенциала самих гомоаллиламинов, модификация которых приводит к важным гетероциклическим соединениям, оказалось, что даже без изменения структуры амина их *N*-дихлорацетильные производные оказались действенными биологически активными веществами в отношении кукурузы и перспективными для использования в сельском хозяйстве. Из гомоаллиламинов (23 соединения) были синтезированы амиды **157-179** (Схема 51).

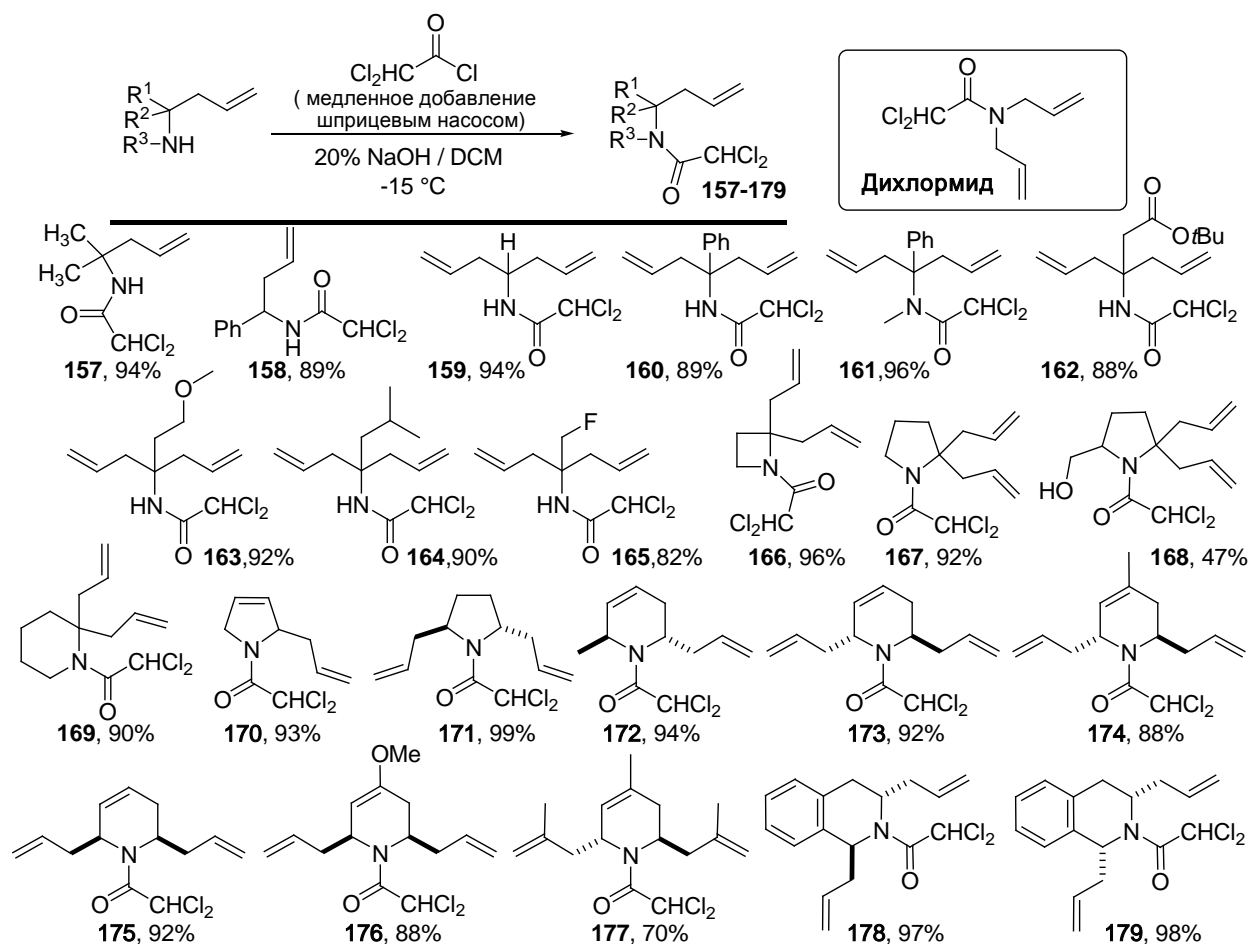


Схема 51.

Таблица 24. Данные сравнительного стимулирования прорастания семян кукурузы (гибрид Краснодарский 370 МВ) (выполнено в ВНИИФ).

Соединение	Стимуляция корней, % ^a	Стимуляция проростков, % ^a
Дихлормид	+32 ^b	+56 ^b
173	+100^b	+24 ^b
175	+82 ^c	+25 ^c
179	+84 ^b	+19 ^b
170	+104^c	+36 ^c
163	+84 ^b	+30 ^b

процентные изменения даны относительно контроля – необработанные семена.

Целью синтеза *N*-дихлорацетиламидов было создание гомоаллильных аналогов коммерческого антидота гербицидов – дихлормида (Схема 51). Проводя тестирование биологической активности амидов **157-179** при прорастании семян кукурузы в чашках Петри в термостате было найдено, что большинство из них проявляет стимулирующую активность, уровень которой для отдельных веществ значительно превышает активность дихлормида (Таблица 24). Диаллилированный амид **173** почти в три раза мощнее стимулирует рост корневой системы (+100%), чем дихлормид (+32%). Близкую активность имеет другой гетероциклический моногемоаллиламид **170** (+104%). Амиды **163**, **175** и **179**, хотя и менее активны, чем **170** и **173**, но также эффективно стимулируют

рост корневой системы кукурузы. Следует отметить особенности строения этих двух самых активных соединений: отсутствие других кроме аллильных групп заместителей в гетероцикле и гибридная структура, содержащая фрагменты аллил- и гомоаллиламинов (Схема 51). Поскольку количества веществ, требуемых для проявления эффекта составляют 1-10 г/тонну, можно рассматривать эти амиды как перспективные протравители семян.

ВЫВОДЫ

1. Открыт новый класс эффективных аллилборирующих реагентов – аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, объединяющих преимущества двух классов бор-производных: свободных аллилборанов с их атомной экономичностью и выдающейся реакционной способностью, а также наиболее популярных производных аллилбороновых кислот с их высокой устойчивостью к воде, спиртам, кислороду воздуха, совместимостью с функциональными группами субстратов, возможностью использования в металлокатализируемых реакциях. Уникальные свойства, безопасность в обращении и простота синтеза предложенных реагентов открывают большие возможности для их использования в лаборатории и индустрии, в том числе, в ранее недоступных для свободных аллилборанов условиях химического синтеза. Таким образом, заложена основа для развития нового направления в химии аллилборанов.
2. Создана новая общая методология стереоселективного синтеза фармакологически значимых пиперидиновых гетероциклов (6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и 4-тионо-аналогов) из гомоаллиламинов, основанная на открытых в работе енолятных перегруппировках анионного типа (енолят-изоцианатной, енолят-карбодиимидной и тиоенолят-карбодиимидной). Получены доказательства предложенного механизма перегруппировок: установлен мономолекулярный порядок реакций, определены скорости перегруппировок, выделен *N*-(1-адамантил)карбодиимид – продукт распада промежуточной енолят-карбодиимидной частицы.
3. Разработан метод синтеза энантиомерно чистых гетероциклических производных адамантана (1,3-оксазинаны и пиперидиновые производные), обладающих высокой противовирусной активностью в отношении римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А.
4. Разработан эффективный метод синтеза спиро- β -аминоспиртов аллильного типа десимметризацией азаспиро[*n*.4]алкенов и на его основе осуществлен полный

- синтез алкалоида (\pm)-*цефалотаксина* – главной компоненты лекарства от хронической миелоидной лейкемии – алкалоида *гомохаррингтонина*.
5. Предложена новая стратегия стереоселективного конструирования окта- и пергидро[9*b*]азафеналеновых систем, основанная на комбинации реакций восстановительного *транс*-аллилборирования пиридинов, внутримолекулярного каталитического аллильного аминирования и Ru-катализируемого метатезиса. Реализован полный синтез защитного алкалоида «божьих коровок» (\pm)-*гиппоказина*, а также *эти-гипподамина*.
 6. Разработан эффективный метод построения мостиковых азабициклов с различными размерами обоих циклов, включая макробициклические производные, из доступных ароматических азаетероциклов с использованием стратегии аллилборирования-внутримолекулярного метатезиса.
 7. Получены новые дихлорацетильные производные из гомоаллиламинов, обладающие высокой ростостимулирующей активностью в отношении прорастающих семян кукурузы.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Обзор

1. **Кузнецов Н.Ю.**, Бубнов Ю.Н. Рутений-катализируемый внутримолекулярный метатезис диенов и его применение в синтезе мостиковых и спирановых азабициклов // *Успехи химии*. – 2015. – Т. 84, N 7, С.758-785.

Статьи

2. **Кузнецов Н.Ю.**, Жунь И.В., Хрусталеv В.Н., Бубнов Ю.Н. Синтез 8,9-(1,3-бенздиоксо-5,6)-5-азатрицикло[8.2.1.0^{1,5}]тридец-11-ен-6-она. Удобный путь к структурным аналогам алкалоида цефалотаксина // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2005. – N 9, С.2160-2163.
3. **Kuznetsov N.Yu.**, Khrustalev V.N., Godovikov I.A., Bubnov Yu.N. Synthesis of Bridged Azabicycles from Pyridines and Pyrrole by a Diallylboration - Ring Closing Metathesis Sequence // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – N 1, P.113-120.
4. Bubnov Yu.N., **Kuznetsov N.Yu.**, Gurskii M.E., Semenova A.L., Kolomnikova G.D., Potapova T.V. Construction of nitrogen bicyclic and cage compounds with the use of allylic organoboranes // *Pure and Applied Chemistry*. – 2006. – V. 78, N 7, P.1357-1368.
5. **Кузнецов Н.Ю.**, Лысенко К.А., Перегудов А.С., Бубнов Ю.Н. Синтез мостиковых азабициклов из изохинолинов посредством тандема реакций аллилборирования и

- внутримолекулярного метатезиса // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2007. – N 8, С.1510-1515.
6. **Kuznetsov N.Yu.**, Khrustalev V.N., Godovikov I.A., Bubnov Yu.N. Preparation of α -Acetonylpiperidines from α -Allylated Heterocycles by a Bromocyclocarbamation Reaction // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2007. – N 12, P.2015-2021.
 7. **Кузнецов Н.Ю.**, Бубнов Ю.Н. Функционализация *N*-трет-бутоксикарбонил-7- и *N*-трет-бутоксикарбонил-8-бром-10-азабицикло[4.3.1]дека-3,7-диенов. Путь к получению гомолога ферругинина // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2007. – N 9, С.1794-1796.
 8. **Kuznetsov N.Yu.**, Kolomnikova G.D., Khrustalev V.N., Golovanov D.G., Bubnov Yu.N. The Combination of Diallylboration and Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Spiro- β -Amino Alcohols and (\pm)-*Cephalotaxine* // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2008. – N 33, P.5647-5655.
 9. Bubnov Yu.N., Gurskii M.E., Erdyakov S.Yu, Kizas O.A., Kolomnikova G.D., **Kuznetsov N.Yu.**, Potapova T.V., Varzatskii O.A., Voloshin Y.Z. Allylic boranes are chemist's best friends: Reactivity, applications, new opportunities // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2009. – V. 694, N 11, P.1754-1763.
 10. **Кузнецов Н.Ю.**, Хрусталеv В.Н., Бубнов Ю.Н. Конструирование моноазотных гетероциклов с объединенной системой 1-азаспиро[4.н]алкенового и 3-бензазоцинового фрагментов посредством внутримолекулярной восьмичленной циклизации по Хеку // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2010. – N 7, С.1363-1369.
 11. **Kuznetsov N.Yu.**, Maleev V.I., Khrustalev V.N., Mkrtchyan A.F., Godovikov I.A., Strelkova T.V., Bubnov Yu.N. A New Method of Synthesis of 6-Substituted Piperidine-2,4-diones from Homoallylamines // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2012. – N 2, P.334-344.
 12. **Кузнецов Н.Ю.**, Хрусталеv В.Н., Стрелкова Т.В., Бубнов Ю.Н. Синтез 11-метил-13-азабицикло[7.3.1]тридека-3,10-диена - макробицикла с углеродным остовом 9b-азафеналена - на основе комбинации аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2014. – N 11, С.2502-2508.
 13. **Кузнецов Н.Ю.**, Любимов С.Е., Годовиков И.А., Бубнов Ю.Н. Новая стратегия синтеза азафеналеновых алкалоидов «божьей коровки» с использованием комбинации аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса. Полный синтез

- (±)-гиппоказина и (±)-эти-гипподамина // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2014. – N 2, С.529-537.
14. **Kuznetsov N.Yu.**, Khrustalev V.N., Strelkova T.V., Bubnov Yu.N. Diastereoselective In and Zn-mediated allylation of pyrazol-4-yl derived (*R*)-*tert*-butanesulfinyl imines: synthesis of enantiomerically pure 6-(pyrazol-4-yl)-piperidin-2,4-diones // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2014. – V. 25, N 8, P.667-676.
 15. **Kuznetsov N.Yu.**, Tikhov R.M., Strelkova T.V., Bubnov Yu.N., Lyssenko K.A. Synthesis of 6-amino-2,3-dihydropyridine-4-thiones via novel efficient thioenolate-carbodiimide rearrangement // *Tetrahedron Letters.* – 2016. – V. 57, N 41, P.4525-4528.
 16. **Kuznetsov N.Yu.**, Tikhov R.M., Godovikov I.A., Khrustalev V.N., Bubnov Yu.N. New enolate-carbodiimide rearrangement in the concise synthesis of 6-amino-2,3-dihydro-4-pyridinones from homoallylamines // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2016. – V. 14, N 18, P.4283-4298.
 17. **Kuznetsov N.Yu.**, Tikhov R.M., Godovikov I.A., Medvedev M.G., Lyssenko K.A., Burtseva E.I., Kirillova E.S., Bubnov Yu.N. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2017. – V. 15, N 15, P.3152-3157.
 18. Бубнов Ю.Н., Спиридонов Ю.Я., **Кузнецов Н.Ю.** Новые регуляторы роста кукурузы на основе *N*-моно- и *N,N*-бис-3-бутенилдихлорацетамидов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2018. – N 2, С.345-348.
 19. **Kuznetsov N.Yu.**, Tikhov R.M., Strelkova T.V., Bubnov Yu.N. Dimethylamine adducts of allylic triorganoboranes as effective reagents for Petasis-type homoallylation of primary amines with formaldehyde // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2018. – V. 16, N 39, P.7115-7119.
 20. **Kuznetsov N.Yu.**, Tikhov R.M., Strelkova T.V., Bubnov Yu.N. Adducts of triallylborane with ammonia and aliphatic amines as stoichiometric allylating agents for aminoallylation reaction of carbonyl compounds // *Organic Letters.* – 2018. – V. 20, N 12, P.3549-3552.
 21. **Kuznetsov N.Yu.**, Malishev V.I., Medvedev M.G., Bubnov Yu.N. DFT and experimental study of triallylborane-mediated isomerization of α -allylated azaheterocycles // *Mendeleev Communications.* – 2019. – V. 29, N 2, P.190-193.

Патент

22. **Кузнецов Н.Ю.**, Бубнов Ю.Н., Тихов Р.М., Коломникова Г.Д. Аддукты триаллилборанов с аммиаком и аминами в качестве аллилирующих реагентов // RU 2678208 C1 2019.