

Г. М. Белов, Д. С. Белов, А. В. Куркин*, М. А. Юровская

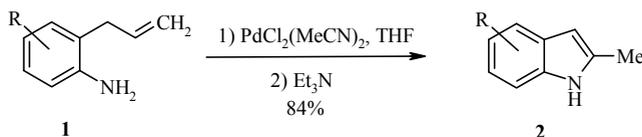
**РЕАКЦИЯ КАРБОАМИНИРОВАНИЯ,
КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ПАЛЛАДИЕМ,
В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Рассмотрен эффективный метод стереоселективного синтеза различных азотсодержащих гетероциклов реакцией карбоаминирования, катализируемой палладием. Приведены примеры применения метода для синтеза природных структур.

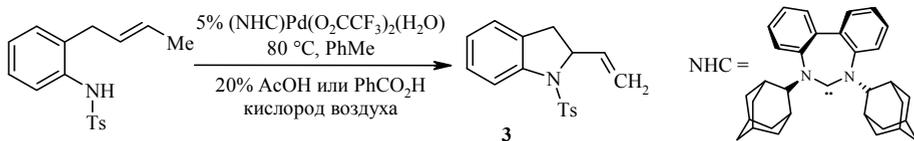
Ключевые слова: 1,4-бензодиазепины, морфолины, палладий, пирролидины, соединения тропанового ряда, кросс-сочетание, полный синтез, стереоселективный синтез.

За последние семь лет в литературе появился ряд публикаций, посвящённых новому перспективному методу синтеза гетероциклических соединений – катализируемой палладием реакции карбоаминирования. С помощью этого превращения была показана возможность создания насыщенных гетероциклов, содержащих пирролидиновый, пиперазиновый, морфолиновый, бензодиазепиновый фрагменты, а также аналогов природных соединений тропанового ряда. Предложенные условия реакций позволяют получать целевые соединения с высокими выходами и энантиомерной чистотой.

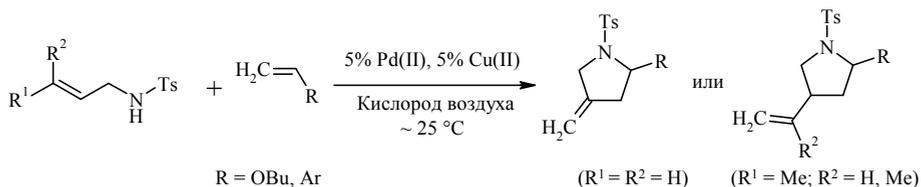
Впервые синтез азотсодержащих гетероциклов с использованием палладиевого катализа был предложен в 1976 г. [1]. Метод заключается в циклизации *o*-аллиланилинов **1** в соответствующие 2-метилиндолы **2** с использованием в качестве катализатора стехиометрических количеств $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$.



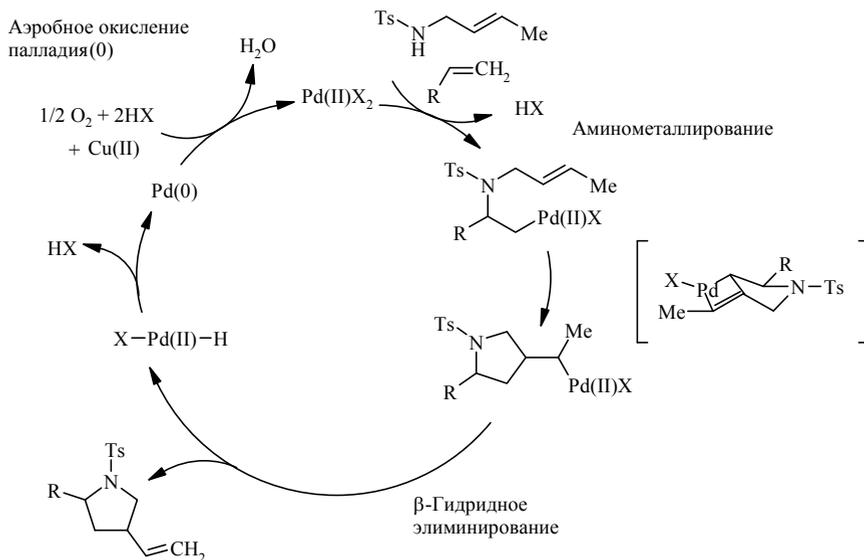
Это превращение происходит подобно механизму Вакера в окислительной атмосфере кислорода воздуха. За прошедшие 10 лет был разработан ряд методов синтеза насыщенных гетероциклических структур с помощью палладий-катализируемых циклизаций по типу механизма Вакера [2]. В частности, был предложен метод синтеза *N*-замещённого 2-винилиндолина **3** из соответствующего производного анилина в присутствии карбенового 1,3-бензодиазепинового лиганда [3].



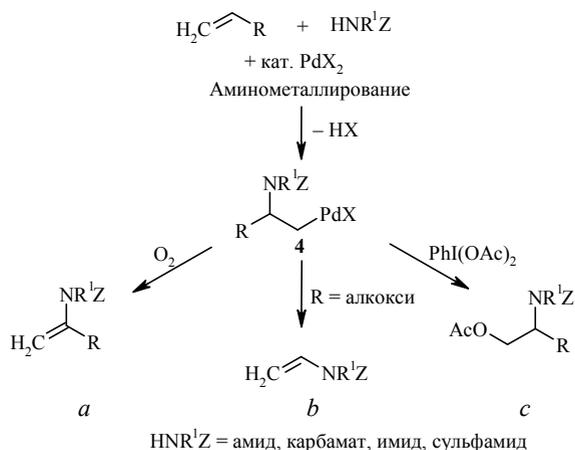
В дальнейшем метод с использованием каталитических количеств Pd(II) и Cu(II) был развит также для синтеза различных производных пирролидина [4].



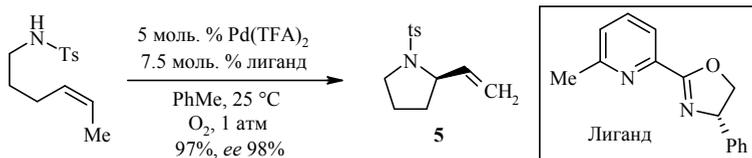
Механизм этой реакции, как показано на следующей схеме, включает в себя переходное образование четырёхчленной циклической системы с гетероатомом палладия [4].



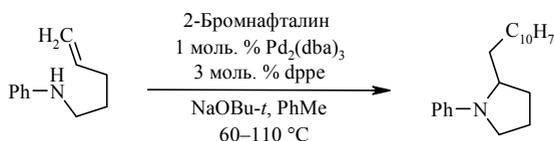
Согласно другой схеме, внутримолекулярное создание связи C–N в реакциях с алкенами происходит через образование интермедиата **4**, который может подвергаться различным побочным превращениям в предложенных условиях реакций: окислительному аминированию (*a*), безокислительному образованию виниламинов (*b*), аминацетоксилированию (*c*) [5]:



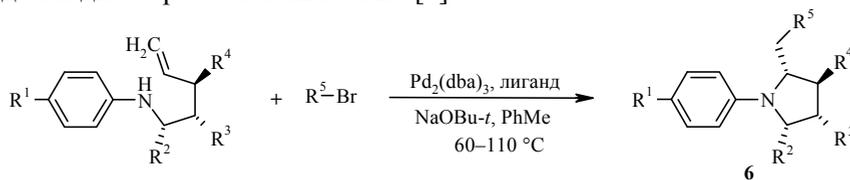
В 2011 г. сообщалось [6] о получении энантиомерно чистых производных пирролидина **5** из соответствующих γ-аминоалкенов в ходе асимметрической окислительной циклизации в присутствии хиральных пиридин-оксазолиновых лигандов.



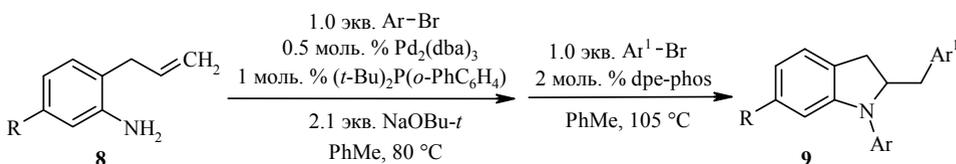
В первой половине 2000-х гг. были опубликованы первые работы по синтезу насыщенных гетероциклов методом палладий-катализируемой циклизации [7]. Было проведено детальное исследование стереоселективного создания тетрагидрофурановых структур с различными заместителями в положениях 2, 3, 4 и 5 гетероциклического кольца, механизмов ключевой реакции и происходящих побочных процессов [8]. Разработанный метод был затем расширен и на азотсодержащие гетероциклы [9].



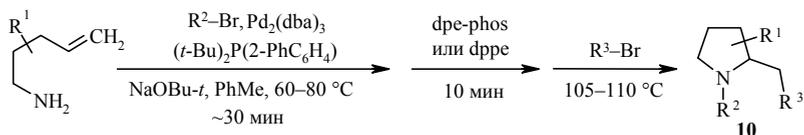
После исследования реакции, не требующей контроля стереоселективности, этот подход был реализован для синтеза нерацемических субстратов **6** и после оптимизации условий привёл к получению ряда структур с высоким выходом и диастереоселективностью [9].



Дальнейшие шаги по усовершенствованию разработанного метода были сделаны в направлении преобразования незамещённых 2-аллиланилинов **8** в 1,2-диариллированные производные индолина **9**, содержащие разные бензильные группы в положении 2 индолиновой системы и при атоме азота. Данная стратегия была успешно осуществлена путём последовательного *N*-арилирования исходного анилина в присутствии Pd₂(dba)₃ с дальнейшей заменой лиганда *in situ* на хелатирующий бидентатный лиганд dpe-phos [10].

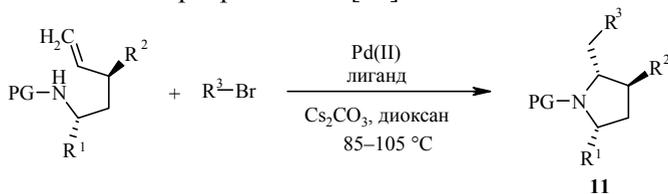


Позднее такой синтетический подход был распространён и на получение ряда пирролидиновых структур **10**, синтез которых протекал с высоким выходом и диастереоселективностью [11, 12].



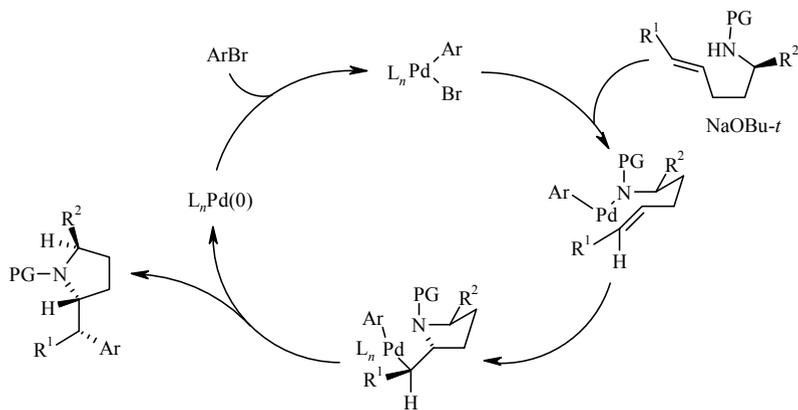
Особое внимание было уделено стереоселективному синтезу пирролидинов **11** с различными защитными группами при атоме азота, поскольку это открывало широкие возможности для синтеза новых сложных органических

молекул, в том числе аналогов природных соединений [13]. Эта модификация метода оказалась успешной, кроме того, в процессе исследований было установлено, что подобные реакции могут проходить не только с использованием системы *t*-BuONa–толуол, но и системы Cs₂CO₃–диоксан, то есть в более мягких условиях, что позволяет расширить круг субстратов, которые можно применять в этих превращениях [14].



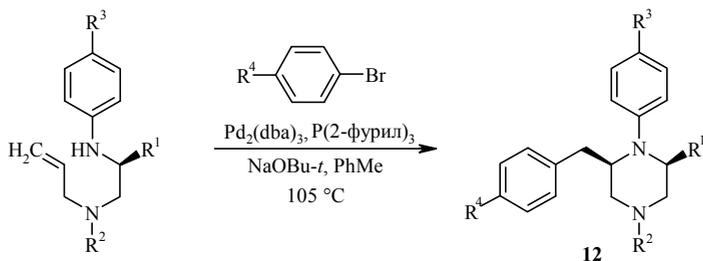
В качестве арилгалогенида могут быть использованы не только арилбромиды, но и более доступные арилхлориды [15].

Отдельные работы были посвящены подробному исследованию механизма реакции карбоаминирования, состоящей из тандемного образования связей C–N и C–C [16–18]. Механизм превращения предполагает окислительное присоединение Pd(0) к арилбромиду, образование связи азот–палладий за счёт нуклеофильного замещения при атоме металла, координацию палладия по двойной связи с генерированием циклического четырёхчленного переходного состояния, приводящего к *син*-внедрению алкенового фрагмента в связь Pd–N (на этом этапе образуется связь углерод–гетероатом), после которого происходит восстановительное элиминирование палладия из системы и образование связи C–C.



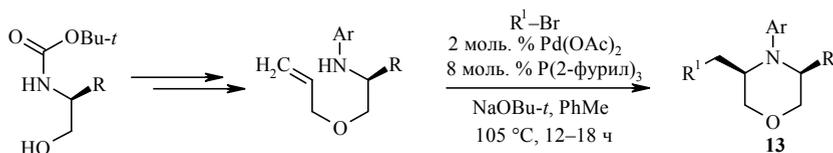
В работе [19] были детально исследованы кинетические аспекты происходящих процессов.

Большая часть работ, посвящённых карбоаминированию, катализируемому палладием, касается синтеза пятичленных гетероциклов. Дальнейшее исследование метода привело к расширению круга возможных синтезируемых структур, например, были разработаны подходы к синтезу шестичленных азотсодержащих циклов [20]. Как известно, многие производные пиперазина проявляют биологическую активность, а природа заместителей в шестичленном цикле играет принципиальную роль в её направленности, поэтому разработка новых методов стереоселективного синтеза пиперазинов является важной задачей. Производные пиперазина **12** были синтезированы из соответствующих *N*-арил-*N'*-аллилэтилендиаминов с высокой диастереоселективностью [20].

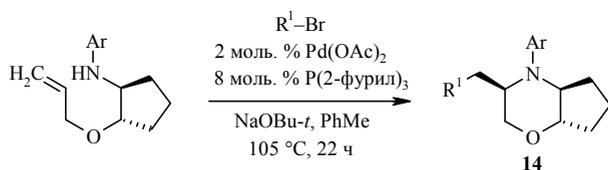


Ряд рассмотренных выше работ также обсуждался в обзоре Вольфа, посвященном стереоселективному синтезу гетероциклов с помощью реакций, катализируемых палладием [21].

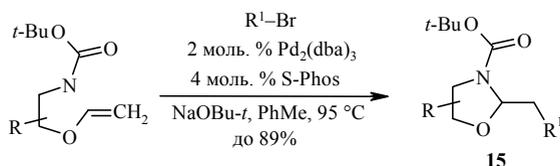
Реакция карбоаминирования может быть применена и в синтезе *цис*-3,5-замещённых морфолинов **13**, где в качестве исходных соединений используются энантиомерно чистые аминоспирты [22].



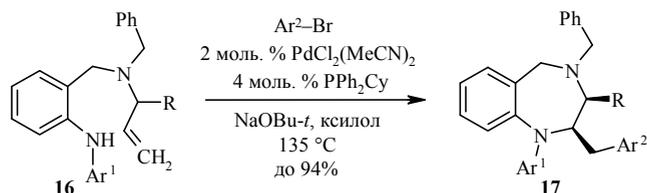
Данный метод синтеза можно использовать и для стереоселективного создания бициклических морфолиновых структур **14** [22].



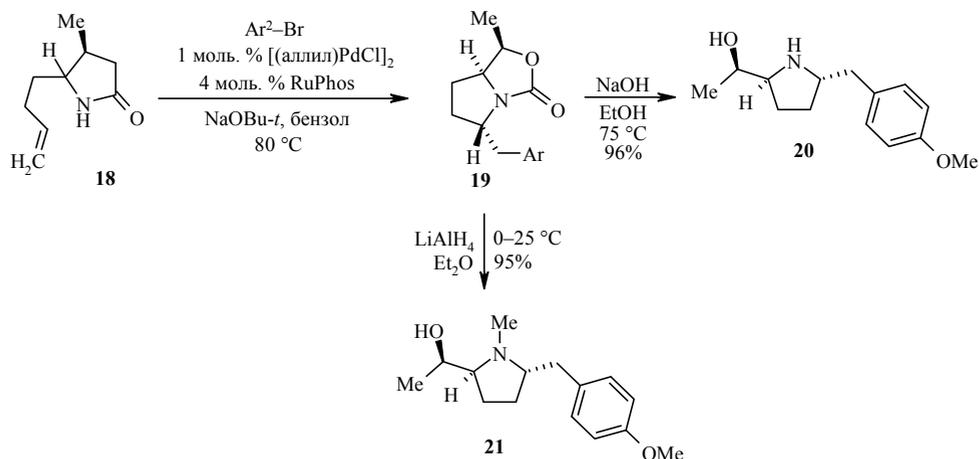
Ещё один класс гетероциклических соединений, недавно синтезированных с помощью реакции карбоаминирования – оксазолидины **15**. В качестве исходных соединений для их получения были использованы *O*-винилированные производные этаноламина, реакцию проводили в присутствии хирального лиганда 2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенила (S-Phos) [23].



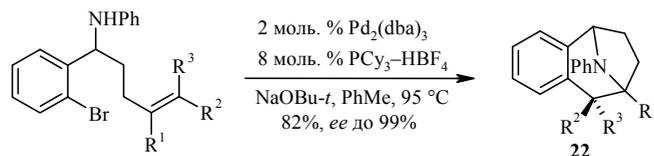
Насыщенные 1,4-бензодиазепины – востребованные соединения, так как этот гетероциклический фрагмент часто встречается как в алкалоидах, так и в структурах медицинских препаратов. Имеется лишь ограниченное количество методов стереоселективного синтеза подобных структур, поэтому получение 1,4-бензодиазепинов с помощью карбоаминирования – также крайне актуальная задача. Предшествующие циклизации амины **16**, полученные в две стадии из соответствующих *o*-аминобензойных кислот, вступают в реакцию карбоаминирования с образованием соединений **17**, при этом наиболее высокие выходы достигаются при использовании хирального циклогексилдифенилфосфина в качестве лиганда [24].



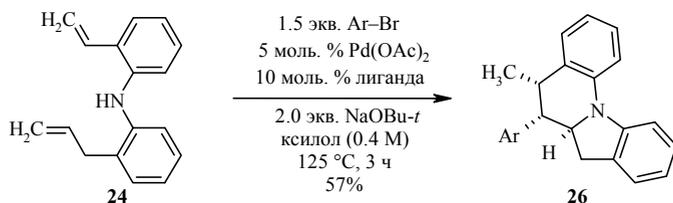
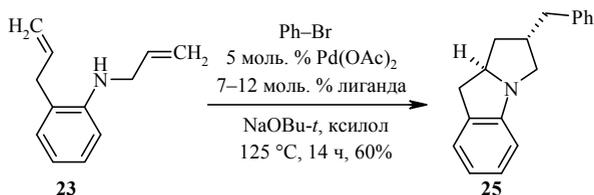
Представляют немалый интерес и 2,5-*транс*-дизамещённые пирролидины, так как эти соединения часто применяются как хиральные лиганды в металлоорганических каталитических системах, кроме того, этот фрагмент также встречается в природных и синтетических биологически активных структурах. Метод карбоаминирования позволяет эффективно получать такие субстраты в присутствии [(аллил)PdCl]₂ и лиганда 2-дихлорогексил-фосфино-2',6'-диизопроп-окси-1,1'-бифенила (RuPhos): из соответствующих моноциклических предшественников **18** получают бициклические оксазолидин-2-оны **19**, которые, в свою очередь, в щелочных условиях либо под действием LiAlH_4 раскрываются до 2,5-*транс*-дизамещённых пирролидинов **20**, **21** [25].



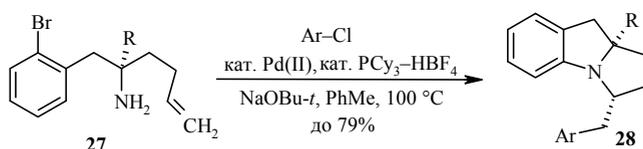
С высокой энантиоселективностью можно также синтезировать соединения тропанового ряда **22**, которые, как известно, склонны проявлять биологическую активность по отношению к молекулярным мишеням ЦНС [26].



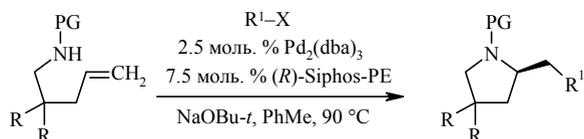
Особый интерес представляют каскадные реакции стереоселективного карбоаминирования с образованием полициклических структур из моноциклических реагентов. В частности, при проведении циклизаций диаллиланилина **23** или 1-(2-винилфенил)-2-аллиланилина (**24**), катализируемых палладием, после образования первого пятичленного азотсодержащего цикла атом палладия координируется по второй алкеновой связи в молекуле, после чего следует вторая циклизация, продуктами которой являются соединения **25** и **26** [27].



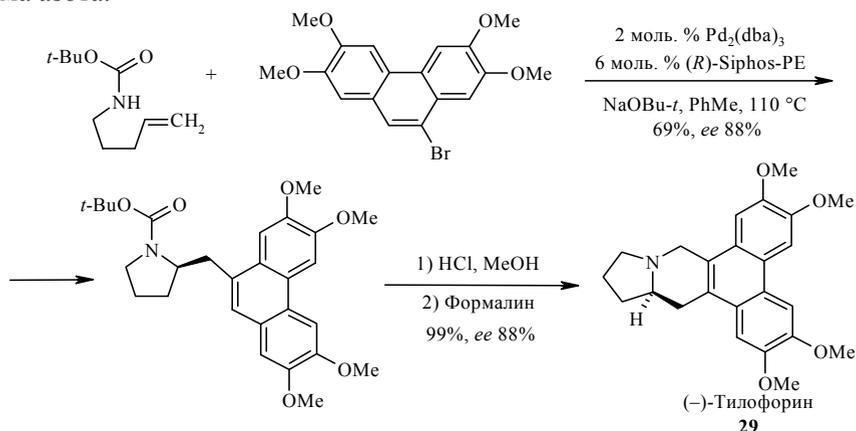
Также каскадную циклизацию под действием Pd(OAc)_2 или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ претерпевают и первичные 2-фенилэтиламины **27** с γ -аминоалкеновым фрагментом, в результате чего образуются трициклические производные индолина **28** [28].



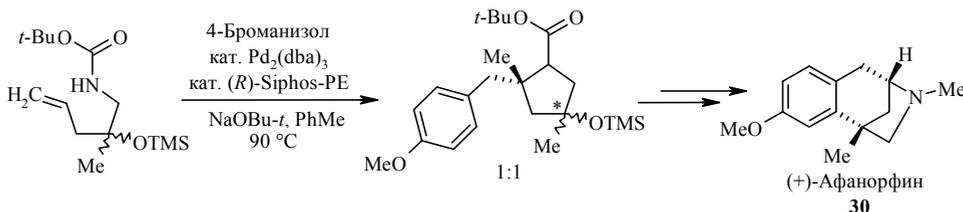
Наглядной демонстрацией высокой эффективности метода, разработанного группой Вольфа, является синтез природных соединений, в ходе которого ключевой стадией является реакция карбоамирирования, катализируемая палладием. Так, с применением хирального лиганда (*R*)-Siphos-PE можно получать оптически активные производные пирролидина с высокой энантиомерной чистотой [29].



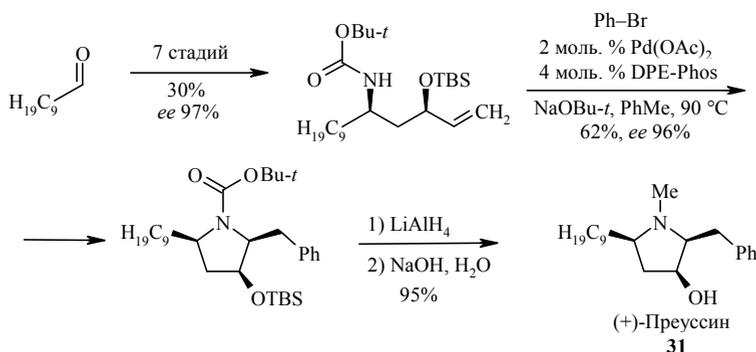
Алкалоид (-)-тилофорин (**29**) был синтезирован аналогичным образом в две стадии – последовательностью карбоамирирования в указанных выше условиях и второй циклизации, происходящей при удалении защитной группы с атома азота.



Полный синтез (+)-афанорфина (**30**) также был проведён с использованием хирального лиганда (*R*)-Siphos-PE. В этой реакции образовалась смесь диастереомеров в соотношении 1:1, которые впоследствии, в ходе дальнейших превращений, привели к целевой структуре [30].



Наконец, синтез (+)-преуссина (**31**) был осуществлён стереоселективной реакцией карбоаминирования с использованием ахирального лиганда бис-дифенилфосфинодифенилового эфира (DPE-Phos) с дальнейшим восстановлением Вос-защиты и удалением *трет*-бутилдиметилсилильной группировки со спиртового фрагмента. Соединение-предшественник для ключевой реакции было получено в семь стадий из деканала [31].



Таким образом, реакция карбоаминирования, катализируемая палладием, подробно исследованная отдельными научными группами в последние годы, является действенным методом создания самых разнообразных гетероциклических структур. Реакция позволяет в различных системах с высокими выходами получать продукты стереоселективного синтеза, аналоги лекарственных препаратов и синтезировать природные соединения, многие из которых не могли быть успешно получены ранее известными методами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 11-03-00444а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2674 (1976).
2. R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.*, **111**, 2981 (2011).
3. M. M. Rogers, J. E. Wendlandt, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *Org. Lett.*, **8**, 2257 (2006).
4. C. C. Scarborough, S. S. Stahl, *Org. Lett.*, **8**, 3251 (2006).
5. G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6328 (2007).
6. R. I. McDonald, P. B. White, A. B. Weinstein, C. P. Tam, S. S. Stahl, *Org. Lett.*, **13**, 2830 (2011).
7. J. P. Wolfe, M. A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1620 (2004).
8. M. B. Hay, A. R. Hardin, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **70**, 3099 (2005).
9. J. E. Ney, J. P. Wolfe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 3605 (2004).

10. R. Lira, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13906 (2004).
11. J. E. Ney, M. B. Hay, Q. Yang, J. P. Wolfe, *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1614 (2005).
12. Q. Yang, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **7**, 2575 (2005).
13. M. B. Bertrand, J. P. Wolfe, *Tetrahedron*, **61**, 6447 (2005).
14. M. B. Bertrand, M. L. Leathen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **9**, 457 (2007).
15. B. R. Rosen, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **75**, 2756 (2010).
16. J. S. Nakhla, J. W. Kampf, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2893 (2006).
17. M. B. Bertrand, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **9**, 3073 (2007).
18. M. B. Bertrand, J. D. Neukom, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **73**, 8851 (2008).
19. J. D. Neukom, N. S. Perch, J. P. Wolfe, *Organometallics*, **30**, 1269 (2011).
20. J. S. Nakhla, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **9**, 3279 (2007).
21. J. P. Wolfe, *Synlett*, 2913 (2008).
22. M. L. Leathen, B. R. Rosen, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **74**, 5107 (2009).
23. A. F. Ward, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **13**, 4728 (2011).
24. J. D. Neukom, A. S. Aquino, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **13**, 2196 (2011).
25. G. S. Lemen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **12**, 2322 (2010).
26. D. M. Schultz, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **13**, 2962 (2011).
27. D. M. Schultz, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **12**, 1028 (2010).
28. G. S. Lemen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **13**, 3218 (2011).
29. D. N. Mai, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 12157 (2010).
30. D. N. Mai, B. R. Rosen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **13**, 2932 (2011).
31. M. B. Bertrand, J. P. Wolfe, *Org. Lett.*, **8**, 2353 (2006).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 26.10.2011