

## Синтез спироциклических пирролидинов из производных циклопентилиденуксусной кислоты

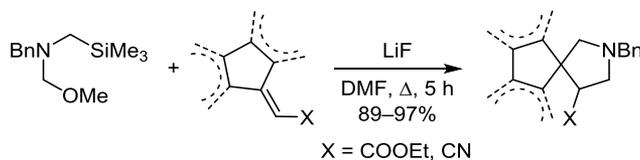
Эльвира Р. Зайцева<sup>1</sup>, Александр Ю. Смирнов<sup>2\*</sup>,  
Надежда С. Балеева<sup>2</sup>, Михаил С. Баранов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,  
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия; e-mail: elvira19999@mail.ru

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,  
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: baranovmikes@gmail.com

Поступило 13.03.2019  
Принято 1.04.2019



Предложен простой метод синтеза 2-бензилазаспиро[4.4]нонанов взаимодействием низкорекционноспособных производных этилиденциклопентана с получаемым *in situ* *N*-бензилазометинилидом.

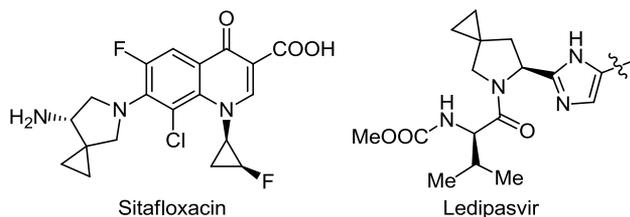
**Ключевые слова:** азаспиро[4.4]нонан, *N*-бензилазометинилид, спироциклические соединения, (3+2)-циклоприсоединение.

В настоящее время в медицинской химии все большую популярность приобретают соединения, содержащие насыщенные спироциклические системы,<sup>1</sup> что является частью общей тенденции, называемой *escape from flatland*<sup>2</sup> – отходом от традиционных ароматических и гетероароматических структур. Значительное место среди подобных соединений занимают спироциклические пирролидины, например представленные на рис. 1.<sup>3–6</sup>

В ходе работы по созданию новых биологически активных соединений нам потребовалось провести синтез различных 2-азаспиро[4.4]нонановых производных. Ранее было показано, что синтез подобных веществ может быть осуществлен с помощью реакции (3+2)-циклоприсоединения *N*-бензилазометинилида, генерируемого *in situ* из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметил-

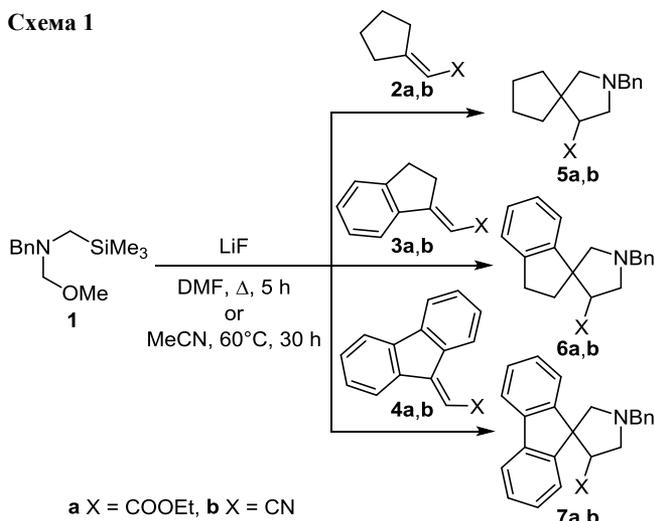
силилметил)бензиламина (**1**) и соответствующих непредельных соединений.<sup>7</sup> Однако теми же авторами было показано, что данное превращение легко протекает при использовании циклоэтиленов, содержащих шесть или более атомов в цикле, а также для четырехчленных производных, в то время как для производных циклопентана это превращение затруднено.<sup>7</sup>

Как оказалось, наиболее распространенный метод проведения этого циклоприсоединения, представляющий собой взаимодействие соответствующего циклопентилиденового соединения **2–4** с амином **1** в присутствии LiF в MeCN при 60 °С (метод II)<sup>7</sup>, действительно приводит к образованию целевых продуктов **5–7** с низкими выходами (схема 1). При использовании альтернативного метода, основанного на применении трифторуксусной кислоты,<sup>8,9</sup> вместо LiF, искомые спиропроизводные **5–7** образовывались лишь в следовых количествах. При этом в ходе взаимодействия даже через несколько часов мы не наблюдали увеличения выхода целевого соединения при сохранении исходного непредельного соединения, что говорит о том, что в этих условиях скорость циклоприсоединения оказывается гораздо ниже скорости распада и вступления в побочные реакции образующегося *N*-бензилазометинилида.



**Рисунок 1.** Лекарственные препараты, включающие спироциклические фрагменты на основе пирролидинов.

Схема 1



**Таблица 1.** Выходы продуктов (3+2)-циклоприсоединения по разработанной нами методике (метод I) и с использованием предложенного ранее подхода<sup>7</sup> (метод II)

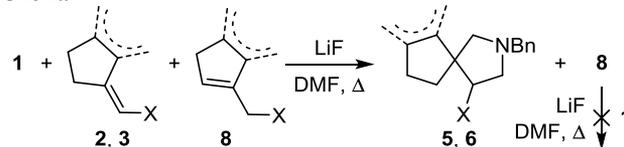
Соединение	Выход, %		Соединение	Выход, %		Соединение	Выход, %	
	Метод I	Метод II		Метод I	Метод II		Метод I	Метод II
<b>5a</b>	95	5	<b>6a</b>	89	35	<b>7a</b>	97	58
<b>5b</b>	94	1	<b>6b</b>	94	22	<b>7b</b>	92	47

Наиболее простым способом решения этой проблемы могло бы стать повышение температуры, при которой проводится взаимодействие. Однако оказалось, что ни увеличение температуры в методе II (растворитель MeCN), ни использование таких высококипящих растворителей, как толуол, ксилол, диоксан, диглим или бутанол, не приводит к заметному увеличению выхода. Единственным растворителем, в котором искомое превращение протекало эффективно, оказался ДМФА. Предположительно, это связано в первую очередь с высокой растворимостью LiF в ДМФА, что приводит к быстрому образованию бензилазометинида.

Мы показали, что одновременное использование сухого LiF и свежеперегнанного ДМФА позволяет за 5 ч кипячения получать самые разные азаспиро[4.4]нонаны **5–7** с выходами, близким к количественным (табл. 1, метод I). В результате была получена серия новых неописанных ранее соединений **5–7** на основе производных циклопентана, индана и флуорена. Также на примере соединений **5a,b** было установлено, что масштабирование данной реакции, проведенное на загрузках до 100 г исходных **2a,b**, позволяет сохранить высокие выходы продуктов.

Стоит также отметить, что, несмотря на наличие примесей циклопентенильных соединений **8**, нередко образующихся в процессе синтеза циклопентилиденов **2, 3** в результате изомеризации последних, проведение данной реакции приводит к образованию только целевых спиросоединений **5, 6**, тогда как производные циклопентена **8** в реакцию не вступают и могут быть легко отделены в дальнейшем (схема 2).

Схема 2



Таким образом, нами была разработана общая методика синтеза замещенных по положению 4 азаспиро[4.4]нонанов – потенциально важных блоков для создания биологически активных соединений. Метод был продемонстрирован на 6 примерах, все вещества были получены впервые с выходами, близкими к количественным.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Thermo Scientific Nicolet iS10 с использованием приставки Smart iTR. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30 и не исправлены.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители. Все операции с чувствительными к влаге веществами проведены в атмосфере сухого аргона по стандартной технике Шлёмка. Соединения **2a, 2b, 3a,b**<sup>12,13</sup> (в виде *E*-изомеров) и **4a,b**<sup>14,15</sup> синтезированы по литературным методикам.

**Синтез азаспиро[4.4]нонанов 5–7** (общая методика). Метод I. В атмосфере сухого аргона растворяют 1 ммоль соответствующего производного циклопентилиденуксусной кислоты **2–4** и 356 мг (1.50 ммоль) соединения **1** в 5 мл ДМФА, затем добавляют к смеси 52 мг (2.0 ммоль) безводного LiF. Полученный раствор кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч, затем остужают. Далее добавляют 20 мл дистиллированной H<sub>2</sub>O, перемешивают и экстрагируют AcOEt (3 × 50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 20 мл), затем насыщенным раствором CuSO<sub>4</sub> (3 × 20 мл) для удаления продуктов распада соединения **1** из органической фазы и насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), после чего высушивают безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают досуха на роторном испарителе, продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан–AcOEt, 10:1).

Метод II.<sup>7</sup> В атмосфере сухого аргона растворяют 1 ммоль соответствующего производного циклопентилиденуксусной кислоты **2–4** и 284 мг (1.20 ммоль) соединения **1** в 3 мл MeCN, затем добавляют к смеси 78 мг (3.0 ммоль) безводного LiF. Полученный раствор перемешивают в течение 30 ч при 60 °С, после чего остужают. Далее реакционную смесь обрабатывают аналогично методу I.

**Этил-2-бензил-2-азаспиро[4.4]нонан-4-карбоксилат (5a).** Выход 273 мг (95%, метод I), 14 мг (5%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2953, 2865, 2790, 1729, 1453, 1371, 1348, 1256, 1158, 1028, 909, 883, 738, 698. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.32–1.71 (8H, м,  $4\text{CH}_2$ ); 2.29 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 2.46 (1H, д,  $J = 8.9$ ) и 2.68–2.90 (3H, м,  $\text{CH}$ ,  $2\text{CH}_2$ ); 3.51–3.66 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.96–4.17 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.17–7.37 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.2; 23.5; 24.0; 33.6; 39.0; 51.1; 52.6; 55.4; 59.2; 59.8; 65.7; 126.8; 128.2 (2C); 139.2; 173.1; 136.1. Найдено,  $m/z$ : 288.1956  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 288.1958.

**2-Бензил-2-азаспиро[4.4]нонан-4-карбонитрил (5b).** Выход 226 мг (94%, метод I), 2 мг (1%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3028, 2954, 2916, 2867, 2798, 2238, 1727, 1495, 1477, 1449, 1373, 1179, 1029, 766, 682. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.43–1.68 (7H, м) и 1.68–1.87 (1H, м,  $4\text{CH}_2$ ); 2.45 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.69 (1H, д,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.0$ ), 2.94 (1H, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 7.8$ ) и 3.14 (1H, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 6.1$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.60 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.14–7.43 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.5; 23.6; 35.7; 37.2; 38.6; 51.5; 56.5; 58.6; 64.6; 121.0; 126.9; 128.3 (2C); 138.5. Найдено,  $m/z$ : 241.1697  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 241.1699.

**Этил-1'-бензил-2,3-дигидроspиро[инден-1,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (6a).** Выход 298 мг (89%, метод I), 117 мг (35%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3025, 2976, 2937, 2795, 2161, 1727, 1495, 1454, 1371, 1176, 1160, 1028, 754, 698. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.05 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.93–2.02 (2H, м), 2.60 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 2.69–2.75 (1H, м), 2.75–2.81 (2H, м), 2.90–2.95 (1H, м), 3.01 (1H, т,  $J = 9.0$ ) и 3.17 (1H, т,  $J = 8.0$ ,  $\text{CH}$ ,  $4\text{CH}_2$ ); 3.59–3.73 (2H, м  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.94–4.03 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.13–7.38 (8H, м, H Ar); 7.43 (1H, д,  $J = 7.4$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0; 30.3; 34.5; 52.8; 55.6; 56.7; 59.2; 59.9; 66.8; 122.8; 124.1; 126.6; 126.8; 126.9; 128.2; 128.3; 139.1; 142.6; 148.9; 172.6. Найдено,  $m/z$ : 336.1956  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 336.1958.

**1'-Бензил-2,3-дигидроspиро[инден-1,3'-пирролидин]-4'-карбонитрил (6b).** Выход 270 мг (94%, метод I), 63 мг (22%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3025, 2953, 2795, 2238, 2161, 1494, 1476, 1454, 1350, 1151, 1071, 1027, 910, 754, 699. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.12–2.22 (1H, м), 2.33–2.42 (1H, м), 2.67–2.76 (2H, м), 2.82–2.97 (3H, м), 3.16 (1H, т,  $J = 8.9$ ) и 3.52 (1H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}$ ,  $4\text{CH}_2$ ); 3.62–3.77 (2H, м  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.18–7.39 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.0; 36.5; 38.6; 55.5; 56.5; 58.5; 65.5; 120.4; 122.7; 124.49; 126.9; 127.0; 127.6; 128.3 (2C); 138.5; 142.9; 146.6. Найдено,  $m/z$ : 289.1698  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 289.1699.

**Этил-1'-бензилspиро[флюорен-9,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (7a).** Выход 371 мг (97%, метод I), 222 мг (58%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 118–120 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3028, 2976, 2798, 2160, 2035, 1726, 1495, 1477, 1448, 1372, 1320, 1204, 1127, 1045, 1020, 930, 793, 755, 694. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.34 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.73 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 2.91–3.04 (2H, м),

3.26–3.50 (3H, м) и 3.63–3.84 (3H, м,  $\text{CH}$ ,  $4\text{CH}_2$ ); 7.20–7.46 (9H, м, H Ar); 7.61 (1H, д,  $J = 7.4$ , H Ar); 7.70 (1H, д,  $J = 5.8$ ,  $J = 2.7$ , H Ar); 7.75–7.85 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 51.8; 54.8; 58.1; 59.0; 59.2; 65.5; 119.5; 119.7; 123.2; 124.8; 126.9; 127.5; 127.6; 127.8; 128.3; 138.9; 139.8; 140.1; 147.9; 149.9; 170.5. Найдено,  $m/z$ : 384.1957  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 384.1958.

**1'-Бензилspиро[флюорен-9,3'-пирролидин]-4'-карбонитрил (7b).** Выход 309 мг (92%, метод II), 158 мг (47%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 135–137 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3066, 3027, 2920, 2859, 2833, 2242, 2161, 1494, 1477, 1377, 1349, 1253, 1213, 1140, 1130, 1105, 1028, 915, 750, 733, 624, 620. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.84 (1H, д,  $J = 9.2$ ) и 3.02 (1H, д,  $J = 9.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.25 (1H, д,  $J = 9.3$ ,  $J = 7.3$ ) и 3.38 (1H, т,  $J = 9.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.78–3.87 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.00 (1H, д,  $J = 8.9$ ,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}$ ); 7.26 (1H, т,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.35 (2H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.37–7.46 (6H, м, H Ar); 7.70 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.83 (1H, д,  $J = 7.4$ , H Ar); 7.86 (2H, т,  $J = 7.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 37.5; 56.6; 57.6; 58.2; 64.1; 119.3; 120.1; 123.5; 125.4; 127.1; 127.7; 128.0; 128.3; 138.4; 139.5; 139.6; 147.0; 147.5. Найдено,  $m/z$ : 337.1698  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 337.1699.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00075 мол\_а.*

#### Список литературы

- Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; Schuler, F.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524.
- Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- Undheim, K. *Synthesis* **2015**, 2497.
- Geoghegan, K.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1934.
- Perry M. A.; Hill, R. R.; Leong, J. J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3268.
- Kumar, S.; Thornton, P. D.; Painter, T. O.; Jain, P.; Downard, J.; Douglas, J. T.; Santini, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6529.
- Chalyk, B. A.; Butko, M. V.; Yanshyna, O. O.; Gavrilenko, K. S.; Druzenko, T. V.; Mykhailiuk, P. K. *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 16782.
- Laborde, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6607.
- Orle, B. S.; Wadsworth, H.; Wyman, P.; Hadley, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1241.
- Brindani, N.; Rassa, G.; Dell'Amico, L.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Curti, C.; Sartori, A.; Battistini, L.; Casiraghi, G.; Pelosi, G.; Greco, D.; Zanardi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7386.
- Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025.
- Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212.
- Xia, J.; Yang, G.; Zhuge, R.; Liu, Y.; Zhang, W. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 18354.
- Goehring, R. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 476.
- Zhang, J.-S.; Chen, T.; Zhou, Y.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6746.