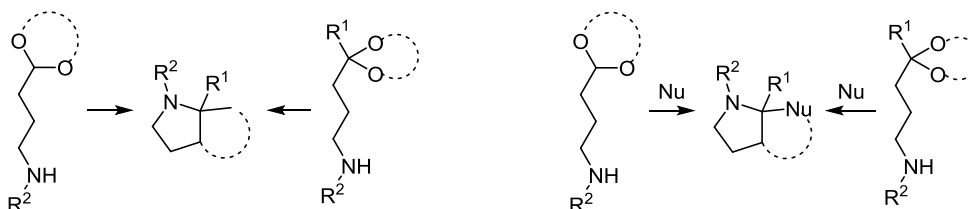


## Азотсодержащие ацетали и кетали в синтезе производных пирролидина

Андрей В. Смолочкин<sup>1</sup>, Альмир С. Газизов<sup>1\*</sup>,  
Александр Р. Бурилов<sup>1</sup>, Михаил А. Пудовик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,  
ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: agazizov@iopc.ru

Поступило 12.06.2016  
Принято после доработки 23.08.2016



Проанализированы и обобщены данные по синтезу замещенных пирролидинов с использованием в качестве исходных соединений азотсодержащих ацеталей и кеталей начиная с 2000 г. по настоящее время. Особое внимание уделено синтезу пирролидинов, замещенных по положению 2. Приведены сведения о биологической активности некоторых производных пирролидина.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -амидоацетали,  $\gamma$ -карбаматоацетали, кетали, производные пирролидина,  $\gamma$ -уреидоацетали, реакция гетероциклизации.

Многие известные алкалоиды, антибиотики и синтетические лекарственные препараты содержат пирролидиновый цикл, замещенный у  $\alpha$ -атома углерода.<sup>1–6</sup> Имеются данные об использовании подобных производных пирролидина в качестве хиральных катализаторов<sup>7</sup> и органокатализаторов.<sup>8–10</sup> Особое внимание уделяется производным пирролидина, замещенным по положению 2 гетероцикла и карбоксамидным заместителем у атома азота. Соединения, содержащие в своей структуре этот фрагмент, были запатентованы в качестве ингибиторов рецепторов соматостатина<sup>11</sup>, модуляторов глутаматных рецепторов,<sup>12</sup> антагонистов H3-рецепторов гистамина,<sup>13</sup> противораковых препаратов,<sup>14</sup> ингибиторов PI3-киназы,<sup>15</sup> препаратов для лечения психических и нейрофизиологических расстройств, таких как болезни Паркинсона<sup>16</sup> и Альцгеймера.<sup>16,17</sup>

Одним из ключевых моментов в создании новых типов биологически активных соединений является разработка удобных методов их получения. Синтезу разнообразных производных пирролидина посвящено несколько обзорных публикаций,<sup>18–21</sup> охватывающих период с 1954 по 2013 г. Следует также выделить обзорную работу французских авторов, посвященную

методам получения пирролидинов, содержащих связь углерод–углерод в положениях 2 и 5 пятичленного гетероцикла.<sup>22</sup> Тем не менее авторами этих публикаций практически не отражено использование в синтезе производных пирролидина карбонильных соединений, функционализированных в  $\gamma$ -положении азотсодержащими группами.

Поэтому в обзоре мы попытались обобщить данные по получению замещенных пирролидинов с использованием в качестве исходных соединений производных 4-аминобутанала и 1-аминоалкан-4-онов, опубликованные с 2000 г. по настоящее время, уделяя при этом особое внимание синтезу производных пирролидина, замещенных по положению 2 пирролового гетероцикла.

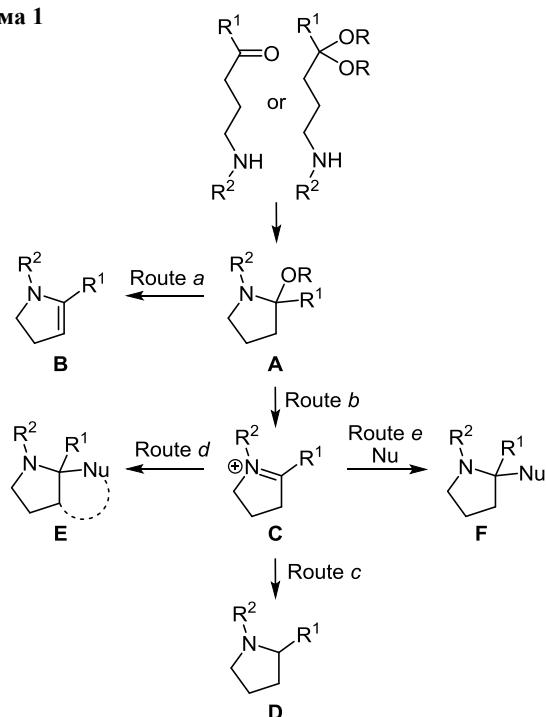
### Общая схема циклизации $\gamma$ -аминокарбонильных соединений

В соответствии с литературными данными, циклизацию азотсодержащих карбонильных соединений с образованием производных пирролидина в общем виде можно представить схемой 1. Согласно этой схеме, первоначально в результате элиминирования молекулы спирта и внутримолекулярной циклизации карбонильного соединения образуется 2-алкокси- либо 2-гидрокси-пирролидин А. Во многих случаях реакция останавливается на этой стадии. Элиминирование второй

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

молекулы спирта может приводить как к циклическим енаминам и енамидам **B** (путь *a*), так и к иминиевому катиону **C** (путь *b*). Следует отметить, что последний путь реакции является наиболее распространенным; образование же непредельных гетероциклических соединений встречается лишь в некоторых случаях. Образовавшийся иминиевый катион **C** в дальнейшем может быть восстановлен до производных пирролидина **D** (путь *c*). Кроме того, при наличии в молекуле фрагмента исходного ацетала, способного выступать в качестве нуклеофила, возможно замыкание второго цикла с образованием конденсированных гетероциклических соединений **E** (путь *d*). И наконец, возможно взаимодействие катиона **C** с нуклеофильным реагентом, внешним по отношению к молекуле ацетала, с образованием замещенного пирролидина **F** (путь *e*).

Схема 1

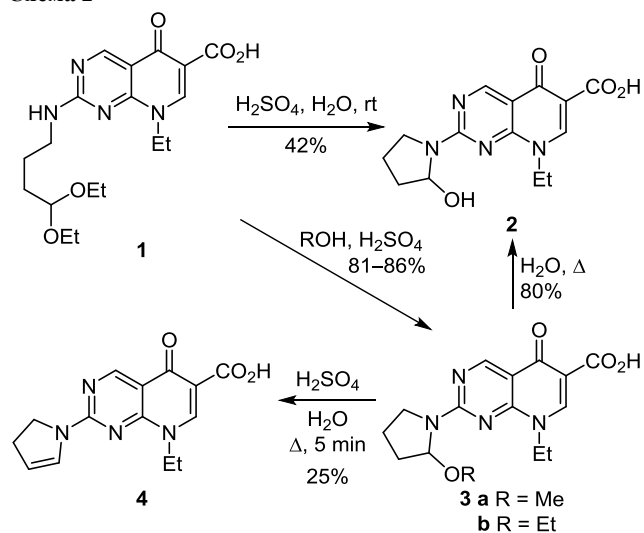


Приведенная схема демонстрирует широкие возможности ацеталей и кеталей, функционализированных азотсодержащими фрагментами, в синтезе производных пирролидина. Как следует из схемы, синтез производных пирролидина, содержащих связь C–C в положении 2 гетероцикла, может быть осуществлен как с использованием соответствующим образом замещенного исходного карбонильного соединения, так и реализацией путей *d* и *e*, связанных с участием в реакции тех или иных нуклеофильных частиц. При этом только реализация последнего пути (*e*), предполагающего использование дополнительного нуклеофильного реагента, не требует предварительной модификации исходных соединений и введения в них необходимых для получения целевых соединений заместителей, а также позволяет в широких пределах варьировать вводимые в пирролидиновый цикл заместители.

### Синтез производных пирролидина из $\gamma$ -аминоацеталей

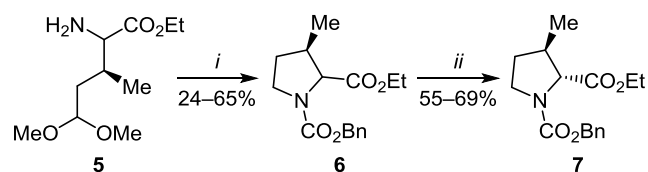
Одной из первых публикаций, посвященной реакции циклизации  $\gamma$ -аминоацеталей, является работа японских исследователей, датированная 1980 г.<sup>23</sup> Авторами описана циклизация 2-[(4,4-диэтоксibuтил)амино]-8-этил-5-оксо-5,8-дигидропиродо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**1**) в спиртовом растворе в присутствии каталитического количества серной кислоты (схема 2). Основным продуктом этой реакции было соответствующее производное 2-алкоксипирролидина **3**, при этом наблюдалось образование енамина **4** в качестве побочного продукта. Авторам также удалось получить соответствующий 2-гидрокси-пирролидин **2** гидролизом ацетала **1** разбавленной серной кислотой, а также обработкой соединения **3** водным диоксаном.

Схема 2



В работе<sup>24</sup> исследована внутримолекулярная циклизация аминокетала **5**. Обработка этого соединения соляной кислотой в метаноле с последующим гидрированием и защитой аминогруппы карбоксибензильным фрагментом позволила получить производное пролина **6**. Авторам также удалось с высокой энантио-селективностью (*ee* 88%) и отличной диастерео-селективностью (*dr* > 30:1) выделить *транс*-диастереомер **7** обработкой соединения **6** гидроксидом лития в водно-органической среде (схема 3).

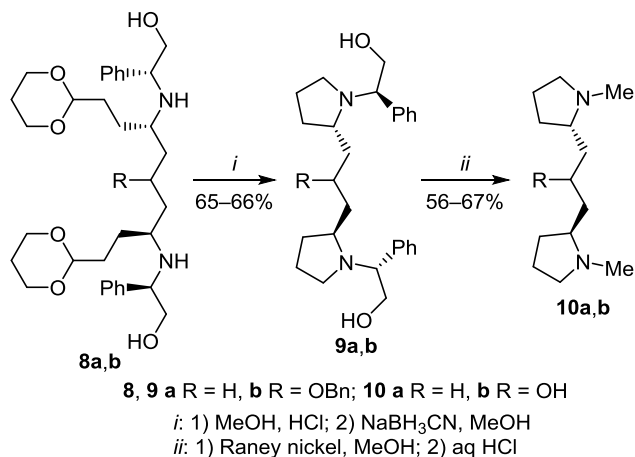
Схема 3



*i*: 1) HCl, MeOH, 70°C; 2) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH; 3) ClCO<sub>2</sub>Bn, Et<sub>3</sub>N, THF;  
*ii*: LiOH, H<sub>2</sub>O–MeOH–THF, 1:1:3, 0–10°C

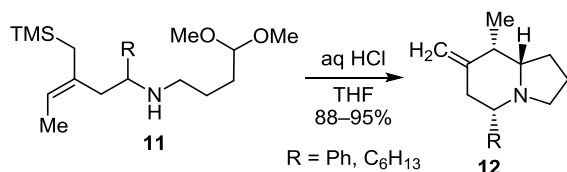
Кислотно-катализируемой циклизацией диацетала **8** с последующим восстановлением цианборгидридом натрия были синтезированы аналоги алкалоидов растения *Erythroxylon coca* **9**.<sup>25</sup> Восстановительное метилирование третичного амина **9** в метаноле на никеле Ренея позволило авторам получить только лево-вращающий изомер дипирролидина **10** (схема 4).

Схема 4



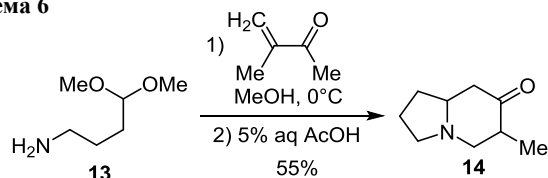
Индолизидин и его производные **12** с выходами 88–95% были получены кислотно-катализируемой циклизацией aminoacetals **11** в тетрагидрофуране (схема 5).<sup>26</sup> Примечательна высокая диастереоселективность реакции (*dr* ≥ 20:1).

Схема 5



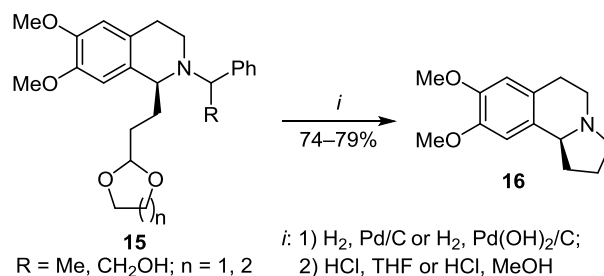
Аналогичное присоединение ацетала **13** к 3-метилбут-3-ен-2-ону с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта по Манниху приводит к образованию индолизида **14** (схема 6).<sup>27</sup>

Схема 6



В работах<sup>28,29</sup> описана каталитическая гидрогенизация производных тетрагидроизохинолина **15**, продуктом которой является алкалоид *S*-(-)-крипин А (**16**). В качестве катализатора использовались Pd/C или Pd(OH)<sub>2</sub>/C, а в качестве восстановителя – водород (схема 7).

Схема 7

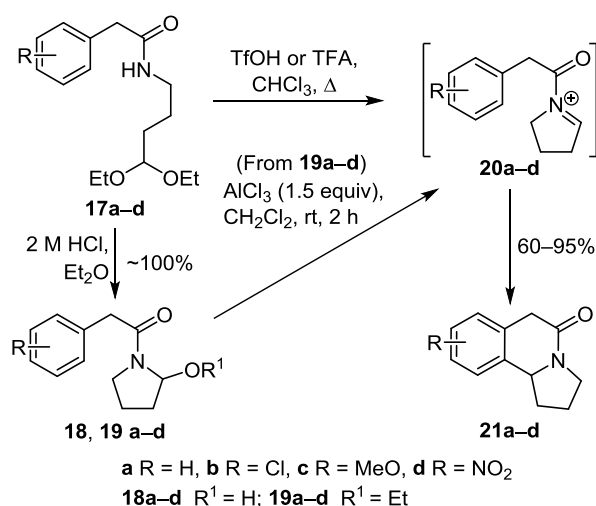


### Синтез производных пирролидина из γ-амидоацеталей

Одной из самых больших групп аминокарбонильных соединений, применяемых в синтезе замещенных пирролидинов, являются ацетали, содержащие в положении 4 амидную группу. В работах<sup>30–32</sup> описана циклизация фенилацетамида **17** в присутствии кислотного катализатора. В качестве катализаторов были использованы как кислоты Бренстеда (трифторметансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, серная и соляная кислоты), так и кислоты Льюиса (AlCl<sub>3</sub> и TiCl<sub>4</sub>). Авторами установлено, что на скорость реакции и выход продукта оказывают неблагоприятное влияние электроноакцепторные заместители в арильном цикле, тогда как алкильные заместители способствуют циклизации.

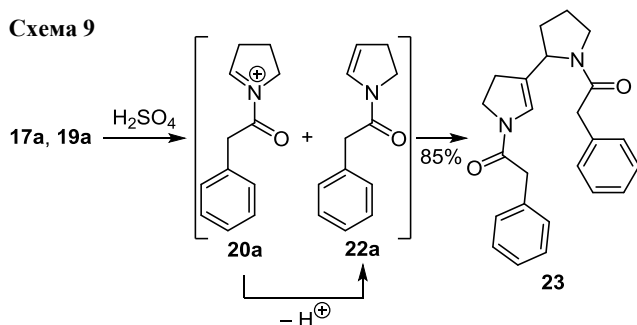
Циклизацией ацеталей **17** в хлороформе в присутствии трифторметансульфоновой или трифторуксусной кислот были получены 2-гидрокси-пирролидины **18**.<sup>30,32</sup> Проведение той же реакции в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты в этаноле позволило выделить 2-этокси-пирролидины **19**.<sup>30,32</sup> Дальнейшая обработка соединений **19** хлоридом алюминия приводит к образованию производных 1,2,3,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-5(6*H*)-она **21** через промежуточный иминиевый ион **20**.<sup>30–32</sup> Эти же соединения могут быть получены и непосредственно из ацетала **17** без выделения промежуточных продуктов (схема 8).

Схема 8



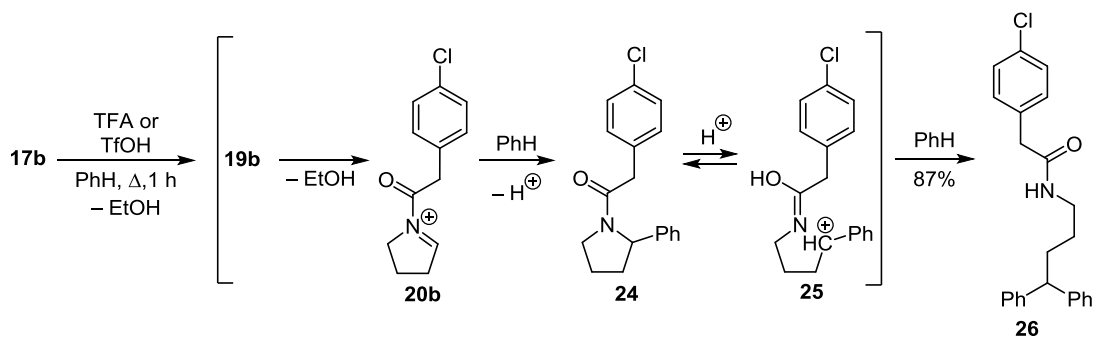
Следует отметить, что обработка соединений **17**, **19** концентрированной серной кислотой не приводит к образованию соответствующих лактамов **21**. Продуктом реакции в этом случае является соединение **23**, предположительно образующееся внутримолекулярной циклизацией ацеталей **17a** или **19a** с образованием катиона иминия **20a** и последующего взаимодействия этого катиона с его депротонированной формой **22a** (схема 9). Данные хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) показали, как и следовало ожидать, что продукт **23** представляет собой смесь энантимеров в соотношении 1:1.<sup>32</sup>

Схема 9



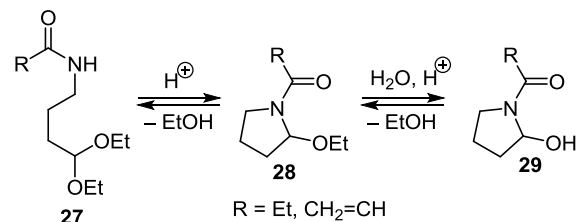
В работе<sup>33</sup> описано взаимодействие ацетала **17b** с бензолом при повышенной температуре в присутствии избытка трифторметансульфоновой или трифторуксусной кислот, приводящее к производному диарилбутана **26**. Следует отметить, что в работах<sup>30–32</sup> описывается циклизация аналогичных ацеталей, приводящая не к диарилбутанам, а к производным пирролидина. Образование диарилбутанов авторы объясняют механизмом, включающим в себя протонирование одной из этоксильных групп в молекуле ацетала **17b** с последующим элиминированием молекулы этанола и образованием карбокатиона, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-этоксипирролидина **19b**. Затем происходит протонирование второй этоксильной группы и образование ацилиминиевого иона **20b**, который взаимодействует с молекулой бензола с образованием 2-фенилпирролидина **24**. На следующем этапе реакции происходит раскрытие первоначально образующегося пирролидинового цикла соединения **24** с формированием ациклического карбониевого иона **25**, который реагирует с бензолом с образованием соединения **26** (схема 10).

Схема 10



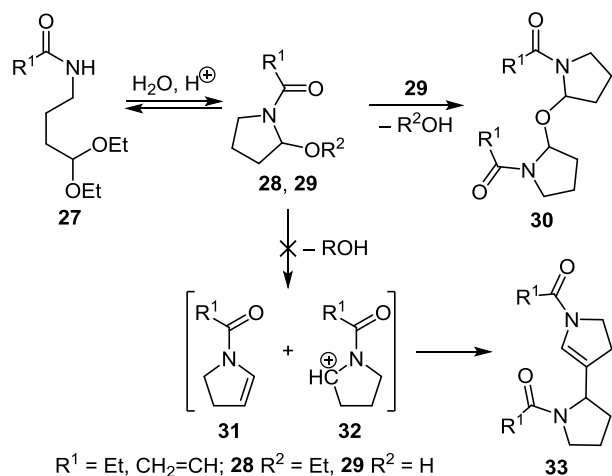
В работе<sup>34</sup> описано образование циклических соединений **28** и **29** в результате внутримолекулярной реакции с участием амидной и ацетальной групп соединений **27** в присутствии кислот. Авторами исследовано влияние растворителя и кислотности среды на протекание реакции. Установлено, что в смешанном растворителе  $\text{D}_2\text{O}$ – $\text{DMCO-d}_6$  (массовое соотношение 1:2) при pH 1.1 образуются гетероциклические соединения **28**, находящиеся в равновесии с небольшим количеством исходного ацетала **27** и продуктом его гидролиза – соответствующим альдегидом. При этом соединение **28** преобладает в реакционной смеси (примерно 80 моль. %). В  $\text{D}_2\text{O}$  равновесие полностью смещается в сторону гетероцикла **29** (схема 11). Авторами<sup>34</sup> было также установлено, что изменение pH существенно влияет на скорость реакции: реакция завершается за 3 ч при pH 2.9, за 2 ч при pH 2.6 и меньше чем за 10 мин при pH 2.0 и 1.0. При pH > 3.5 ацеталь достаточно стабилен и не вступает ни в какую реакцию более 13 сут.

Схема 11



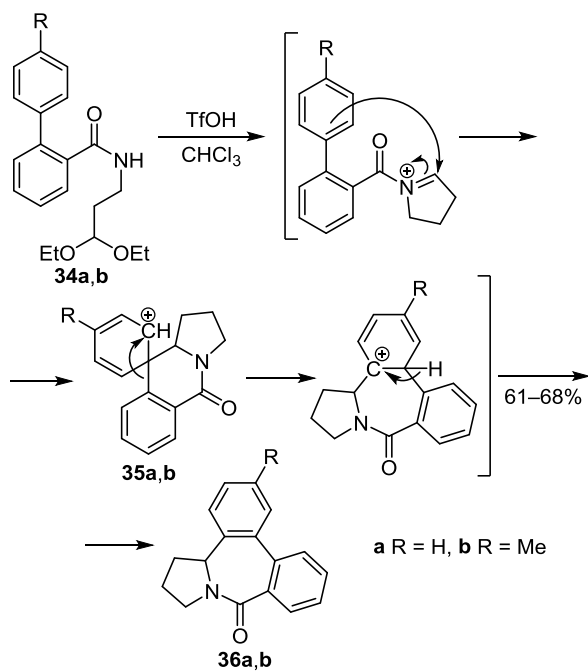
В работе<sup>34</sup> была исследована кислотно-катализируемая реакция циклизации ацетала **27** в водной среде, продуктами которой также являлись производные пирролидина **28** и **29**. Следует отметить, что в этом случае соединения **28** и **29** оставались стабильными в кислых водных растворах более месяца. После испарения воды (в течение 4 недель при температуре 30 °C) был получен продукт **30**, который образуется конденсацией 2-этоксипирролидина **28** и 2-гидроксипирролидина **29** (схема 12). Интересно, что, в отличие от предыдущих работ,<sup>30–32</sup> авторами рассматриваемой работы<sup>34</sup> не наблюдалось образования производных 4-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррола **33** (через промежуточные соединения **31** и **32**, схема 9). Скорее всего, это связано с тем, что для образования этих соединений необходим сильный дегидрирующий агент, в качестве которого авторы работ<sup>30–32</sup> использовали концентрированную серную кислоту.

Схема 12



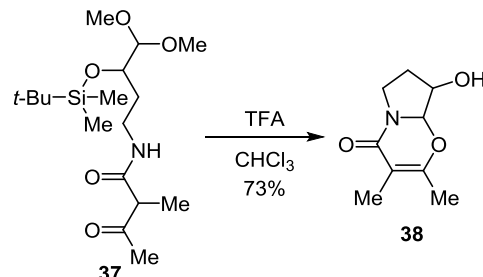
Циклизация амидов **34**, осуществляемая в хлороформе в присутствии 10 экв. трифторметансульфоновой кислоты, приводит к образованию 4b,5,6,7-тетрагидро-9H-дibenzo[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-9-онов **36** с выходами 61–68% (схема 13).<sup>35</sup> Авторы считают, что формирование гетероциклического соединения **36** происходит через промежуточное спиросоединение **35**, которое подвергается необычному катионному 1,2-фенильному сдвигу. Несмотря на то, что соединения **36** могут также образовываться в результате внутримолекулярного электрофильного замещения по *мета*-положению относительно заместителя R, это направление не согласуется как с приведенными авторами расчетами констант Гаммета, так и с ориентирующей способностью метильной группы в случае соединения **36b**. Следует отметить, что хотя катионные 1,2-арильные сдвиги в алканах хорошо изучены, сведений о таких перегруппировках в ароматических соединениях очень мало.

Схема 13



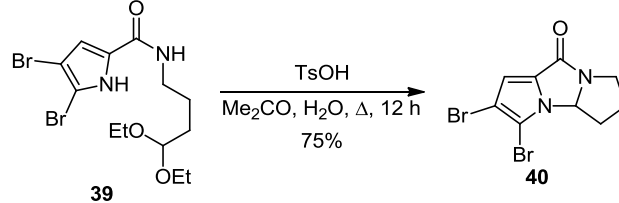
Конденсированный гетероцикл с мостиковым атомом азота **38** был получен при воздействии на амиды **37** трифторуксусной кислотой в хлороформе (схема 14).<sup>36</sup> Соединения **38** при этом были выделены в виде эквимольной смеси диастереомеров с выходом, близким к количественному.

Схема 14



Синтез дипирролоимидазола **40** с выходом 75% осуществлен циклизацией ацетала **39** в водном ацетоне с использованием в качестве катализатора *para*-толуолсульфокислоты (схема 15).<sup>37</sup>

Схема 15



Циклизацией амидов **41–46** в трифторметансульфоновой кислоте получены 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,1-*a*]изоиндол-5(9*bH*)-оны **47–50**, 2,3,11,11a-тетрагидро-1H-индено[2,1-*f*]индолизин-5(6*H*)-он (**51**) и 5,6,10,11,11a,12-гексагидробензо[*f*]пирроло[1,2-*b*]изохинолин-7(9*H*)-он (**52**) (схема 16).<sup>38</sup> По-видимому, в ходе реакции первоначально

Схема 16

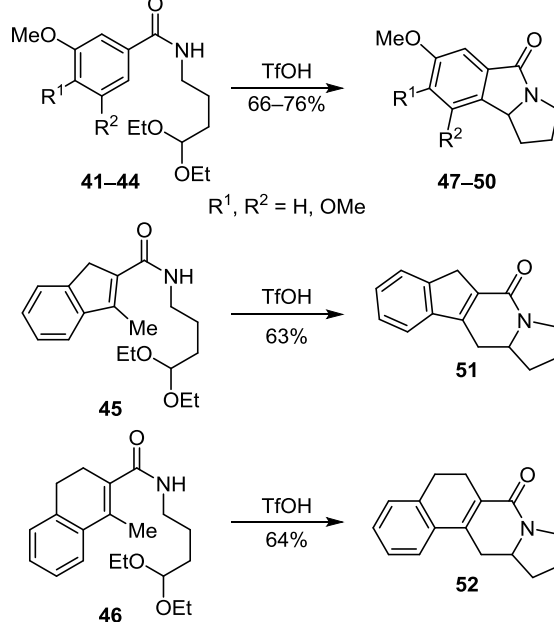
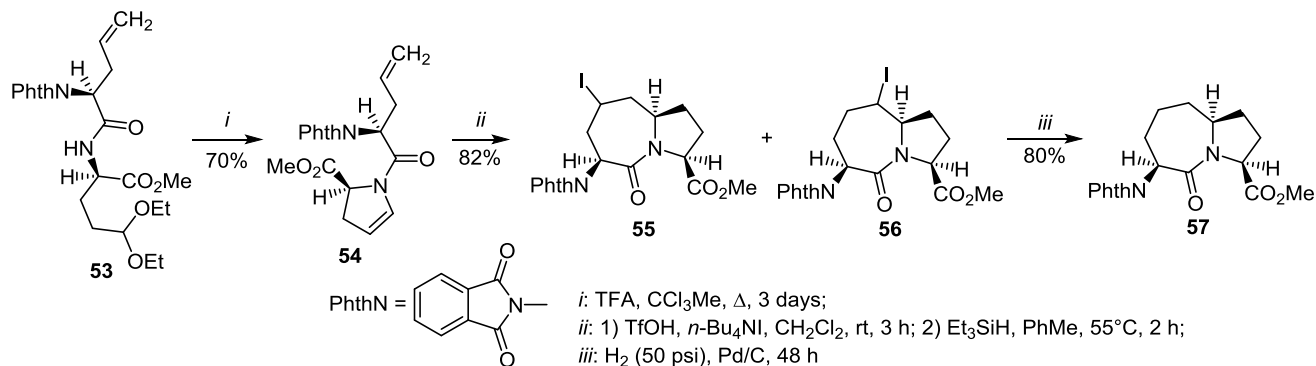


Схема 17



образуется *N*-ацилиминиевый ион, который затем циклизуется с образованием производных изоиндолинона по аза-реакции Назарова.

Кипячением пептида **53** в 1,1,1-трихлорэтаноле в течение 2 сут с каталитическим количеством трифторуксусной кислоты получен дигидропиррол **54** с выходом 70% (схема 17).<sup>39</sup> Воздействие на соединение **54** трифторсульфоновой кислотой в присутствии иодида тетрабутиламмония в метиленхлориде и дальнейшая обработка полученной смеси 2 экв. триэтилсилана в кипящем толуоле позволила получить смесь изомеров **55** и **56**. Последующее каталитическое гидрирование изомеров привело к желаемому бициклическому лактаму **57** с хорошим выходом. Надо отметить, что стереохимическая конфигурация соединений **55**, **56** и **57** на схеме 17 изображена следуя оригинальной работе,<sup>39</sup> но ее авторы не привели доказательств в пользу данной конфигурации у мостикового атома углерода.

Энантиоселективный синтез 2-замещенных пирролидинов **59** осуществлен циклизацией сульфинамидов **58** с соответствующей стереохимической конфигурацией (схема 18).<sup>40</sup> Реакция проводилась в смеси трифторуксусной кислоты с водой (95:5) в присутствии

Схема 18

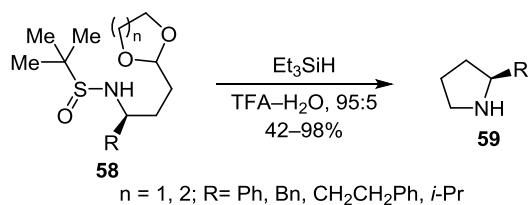
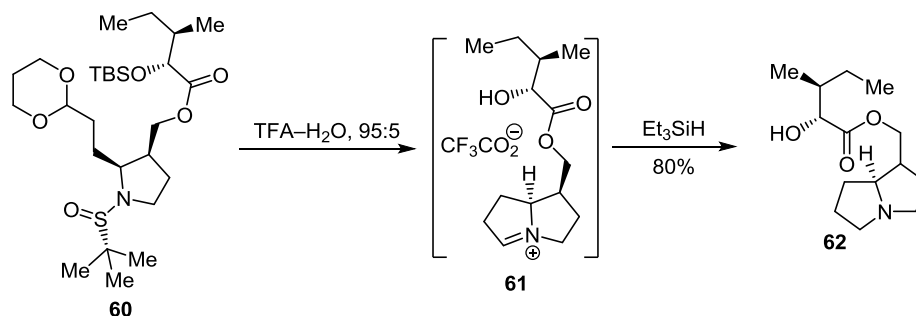


Схема 19

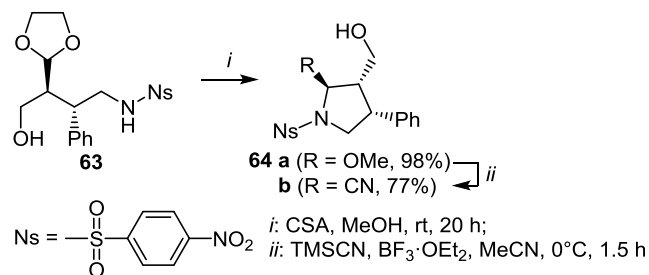


триэтилсилана. Соединения **59** были получены с энантиомерным избытком  $\geq 99\%$ .

Обработкой сульфинамида **60** смесью трифторуксусной кислоты и воды в соотношении 95:5 с последующим восстановлением промежуточного продукта **61** триэтилсиланом с высоким выходом был получен гексагидро-1*H*-пирролизин **62** (схема 19).<sup>41</sup>

Производное пирролидина **64a** получено циклизацией сульфонамида **63** в присутствии камфорсульфоновой кислоты (CSA). Обработка продукта **64a** триметилсилилизотиоцианатом и эфиром трехфтористого бора привела к образованию соединения **64b** (схема 20).<sup>42</sup>

Схема 20



Ацеталь **65** гидролизуется в кислой среде при комнатной температуре до альдегида **66**, который далее подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием промежуточного  $\gamma$ -лактама **67** (схема 21).<sup>43</sup> Последующее элиминирование молекулы воды приводит к образованию непредельного лактама **68**.

Схема 21

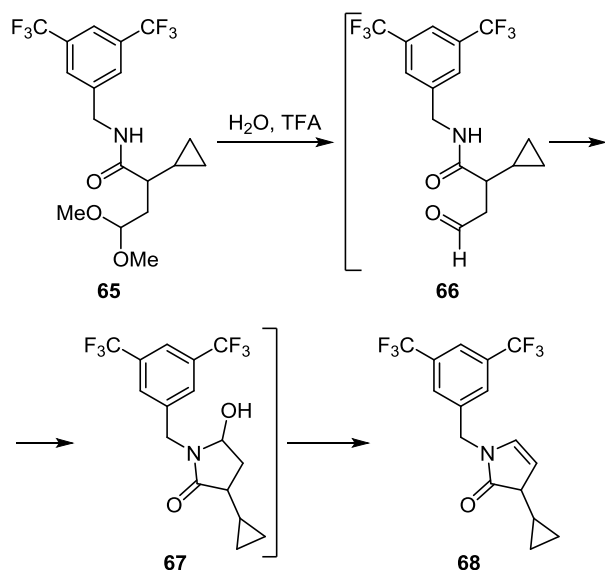
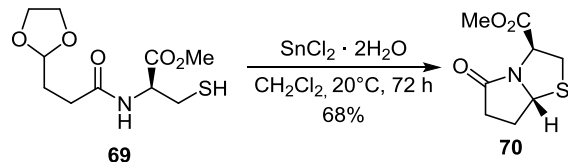


Схема 22

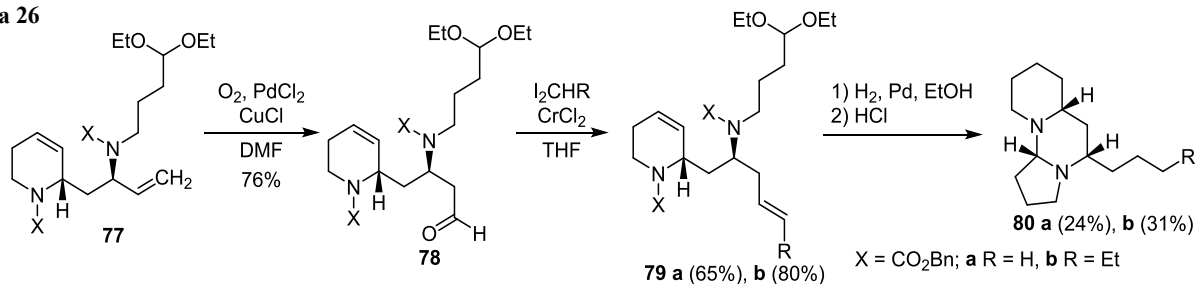


### Синтез производных пирролидина из $\gamma$ -карбаматоацеталей

Весьма близко к описанным в предыдущем разделе реакциям примыкают реакции внутримолекулярной циклизации  $\gamma$ -карбаматоацеталей. Следует подчеркнуть, что и в этом случае в циклизации участвует фактически амидный атом азота.

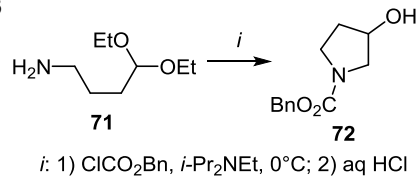
В работе<sup>45</sup> описано получение гидроксипирролидина **72** циклизацией ацетала **71**, содержащего бензильный оксикарбонильный заместитель у атома азота, под действием соляной кислоты. Следует отметить, что авторы указывают на образование в этой реакции

Схема 26



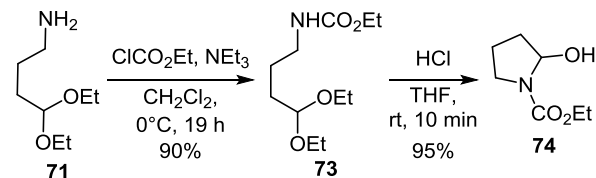
3-гидроксипирролидина, что представляется маловероятным (схема 23). Скорее всего, в оригинальной работе опечатка, и авторы имели в виду 2-гидроксипирролидин. К сожалению, в работе не приводятся спектральные данные, которые бы позволили внести окончательную ясность в этот вопрос.

Схема 23



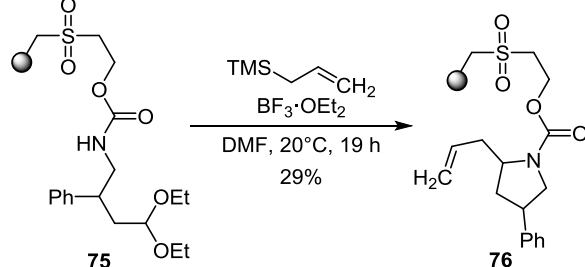
Циклизация этил-(4,4-диэтоксипропан-1-ил)карбамата **73**, полученного ацилированием 4,4-диэтоксипропан-1-амина (**71**) хлоругольным эфиром, осуществляемая в присутствии соляной кислоты в ТГФ, приводит к образованию этил-2-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**74**) (схема 24).<sup>46</sup>

Схема 24



Описано также получение производных пирролидин-1-карбоксилата на твердой подложке.<sup>47</sup> Так, на первом этапе синтеза карбаматоацеталь **75** циклизуется под действием эфирата трехфтористого бора. Образовавшийся иминиевый интермедиат далее присоединяет аллилтриметилсилан, что и приводит к продукту **76** (схема 25).<sup>47</sup>

Схема 25

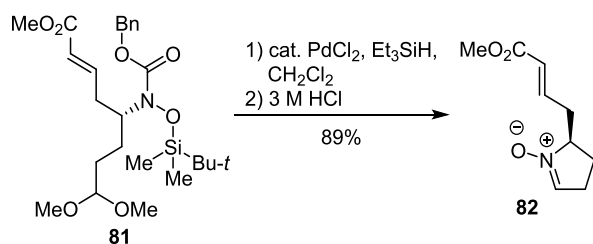


Блехертом описан синтез конденсированных гетероциклических соединений **80** в несколько стадий (схема 26).<sup>48</sup> Первоначально ацетали **77** были окислены до альдегидов **78**, которые подвергли олефинированию

по Такаи. Каталитическое гидрирование полученных ацеталей **79** и последующий кислый гидролиз привели к образованию 5-алкилдекагидро-1*H*-пиридо[1,2-*c*]пирроло[1,2-*a*]пиримидинов **80**.

Pd(II)-катализируемая гидрогенизация соединения **81** способствует снятию бензилоксикарбонильной и силильной защиты аминогруппы. Последующая кислотнокатализируемая циклизация промежуточного соединения приводит к образованию *S*-изомера нитрона **82** с выходом 89% (схема 27).<sup>49</sup>

Схема 27

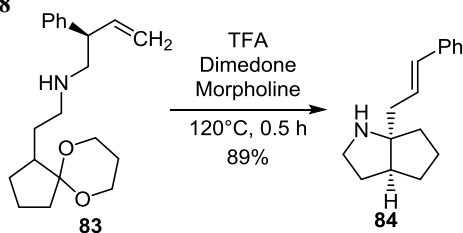


### Синтез производных пирролидина из других азотсодержащих ацеталей и кеталей

В эту часть обзора включены примеры синтеза производных пирролидина циклизацией ацеталей с азотсодержащим фрагментом, отличным от уреидной, карбаматной групп и аминогруппы. Кроме того, рассмотрены реакции, протекающие с участием азотсодержащих кеталей, независимо от природы азотсодержащего фрагмента, а также с участием соединений, которые не могут быть отнесены к  $\gamma$ -функционализированным ацеталам, но с азотсодержащим заместителем, удаленным от ацетальной группы на 4 атома углерода.

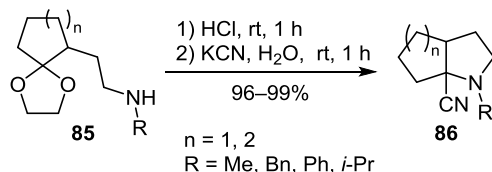
К этой группе синтезов относится получение ба-цин-намилоктагидроциклопента[*b*]пиррола (**84**) циклизацией аминокетала **83** в смеси трифторуксусной кислоты, димедона и морфолина (схема 28).<sup>50</sup>

Схема 28



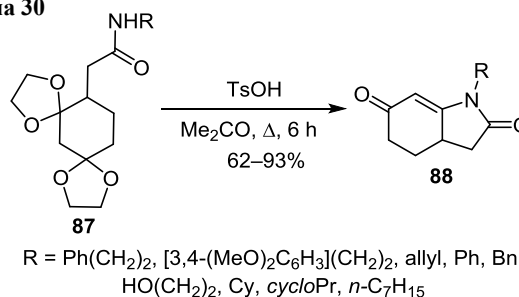
Пример внутримолекулярной реакции Штреккера с участием аминов **85** приведен в работе Реймана и сотр.<sup>51</sup> (схема 29). Реакция проводилась в водном растворе соляной кислоты в присутствии KCN. Следует отметить высокие, практически количественные, выходы целевых соединений **86**.

Схема 29



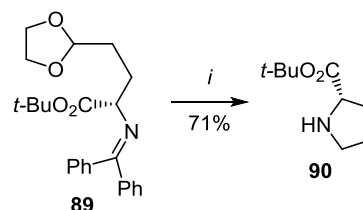
Бициклические лактамы **88** с выходами 62–93% получены в результате внутримолекулярной циклизации амидов **87** в ацетоне в присутствии каталитического количества *para*-толуолсульфоновой кислоты (схема 30).<sup>52,53</sup>

Схема 30



Авторам работы<sup>54</sup> удалось с высокой степенью стереоселективности получить эфир пролина **90** циклизацией содержащего ацетальную группу имина **89** в присутствии трифторуксусной кислоты и последующим внутримолекулярным восстановительным аминированием альдегида, который образуется в результате кислотного гидролиза ацетала **89**, с использованием водорода и палладиевого катализатора (схема 31). Энантиомерный избыток, определенный методом хиральной ВЭЖХ, превысил 90%.

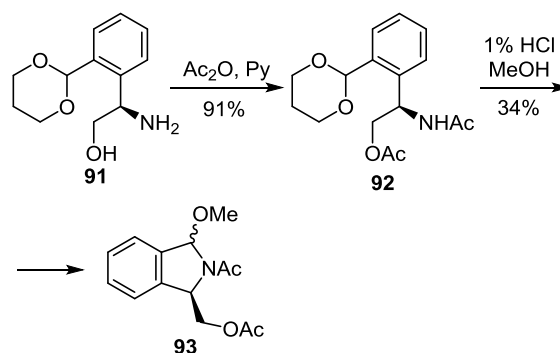
Схема 31



*i*: 1) TFA, H<sub>2</sub>O; 2) Pd/C, H<sub>2</sub>; 3) EtOH, 20°C, 1 h; 4) 40°C, 24 h

Синтез замещенного изоиндолина **93** осуществлен циклизацией амида **92**, полученного ацилированием амина **91** (схема 32).<sup>55</sup> Соединение **93** получено с выходом 34% в виде эквимолярной смеси (*R,R*-) и (*S,S*-) изомеров.

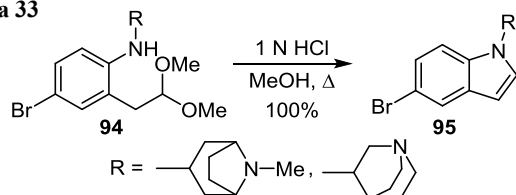
Схема 32



*N*-Замещенные индолы **95** получены циклизацией анилинов **94** в кислой среде с количественными выходами (схема 33).<sup>56</sup>

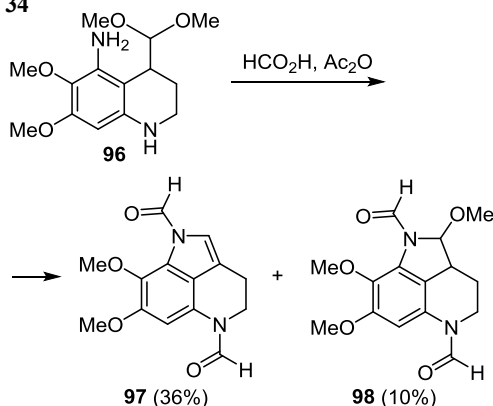


Схема 33



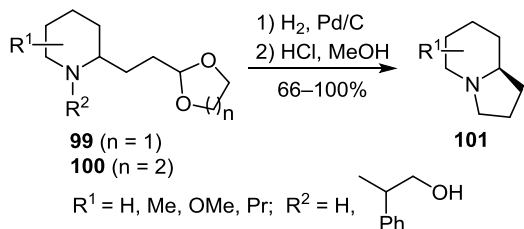
Обработкой ацетала **96** смесью уксусного ангидрида и муравьиной кислоты были получены производные пирроло[4,3,2-*de*]хинолина **97** и **98** с выходами 36 и 10% соответственно (схема 34).<sup>57</sup> Кроме того, было показано, что соединение **98** может легко отщеплять молекулу спирта с образованием соединения **97** при нагревании в муравьиной кислоте.

Схема 34



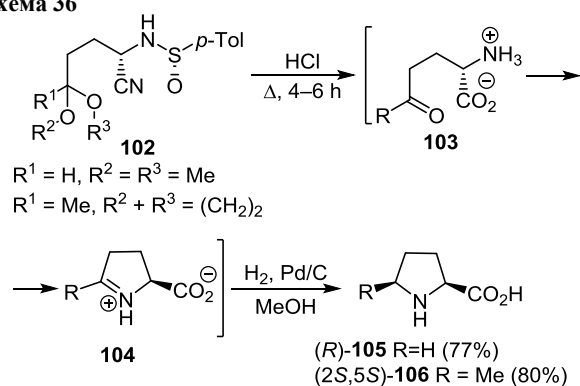
Ряд публикаций посвящен синтезу индолизидинов **101** на основе реакций циклизации замещенных 2-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиперидинов **99**<sup>58,59</sup> и 2-[2-(1,3-диоксан-2-ил)этил]пиперидинов **100**<sup>60,61</sup> (схема 35). Замыкание пирролидинового цикла осуществлялось каталитической гидрогенизацией соединений **99** и **100** в присутствии палладия на угле с последующей обработкой промежуточных продуктов раствором соляной кислоты в метаноле. При этом стереоселективность реакции была близка к 100%.

Схема 35



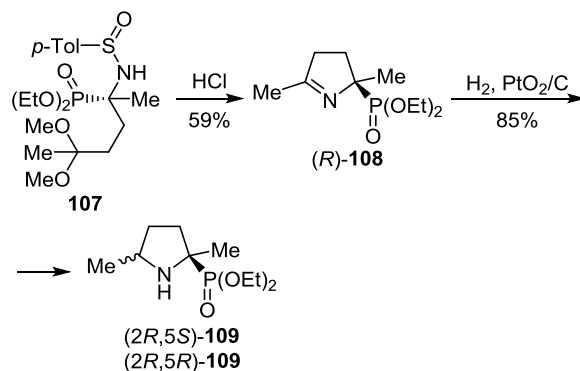
Производные пролина **105**, **106** получены реакцией циклизации сульфонида **102** (схема 36).<sup>62</sup> В кипящей соляной кислоте происходит элиминирование *N*-сульфинильной группы сульфонида **102** с образованием промежуточной аминокислоты **103**, последующая циклизация которой приводит к образованию бетаина **104**. Гидрирование этого соединения в присутствии палладия позволило получить циклические аминокислоты (*R*)-(+)-**105** и (*2S,5S*)-(–)-**106**.

Схема 36



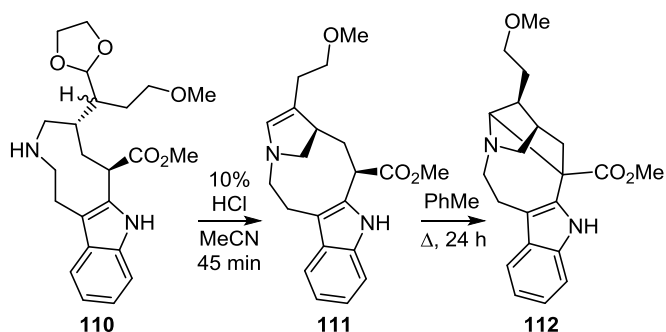
Кеталь **107** был использован в качестве исходного соединения для синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов **109** (схема 37).<sup>63</sup> При обработке соединения **107** соляной кислотой был получен энантиомер (*R*)-**108**, выход которого составил 59%. Дальнейшее гидрирование соединения **108**, как и следовало ожидать, привело к образованию смеси двух диастереоизомеров (*2R,5S*)-**109** и (*2R,5R*)-**109**.

Схема 37



Циклизация ацетала **110** была использована в синтезе алкалоида 18-метоксикоронаридина **112**, который получен с выходом 64% (схема 38).<sup>64</sup> Замыкание пятичленного цикла происходит при обработке ацетала **110** водным раствором соляной кислоты в ацетонитриле. Образующийся при этом енамин **111** при кипячении в толуоле перегруппировывается в целевой алкалоид **112**.

Схема 38

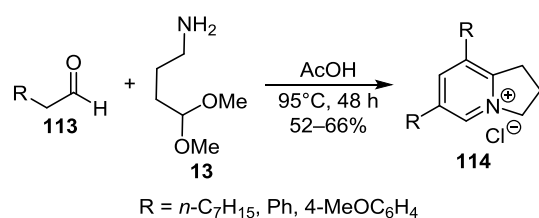


### Циклизация азотсодержащих ацеталей с участием внешнего нуклеофильного реагента

Одним из наиболее перспективных подходов к синтезу пирролидинов, замещенных по положению 2, является циклизация азотсодержащих ацеталей в присутствии внешних нуклеофильных реагентов. Важной особенностью этих реакций является формирование экзоциклической связи в положении 2 пирролидинового цикла одновременно с формированием последнего.

Описан одностадийный синтез солей 2,3-дигидро-1*H*-индолизиния **114**, обладающих антибактериальным и противогрибковым действием, взаимодействием альдегидов **113** с 4,4-диметоксибутан-1-амином (**13**) в уксусной кислоте при 95 °С в течение 2 сут<sup>65</sup> (схема 39).

Схема 39



В результате гуанидирования ацетала **115** бис(*tert*-бутоксикарбонил)гиомочевинной с последующим взаимодействием промежуточного  $\gamma$ -гуанидиноацетала с тиофенолом в присутствии соляной кислоты было получено производное пирролидина **116** (схема 40).<sup>66</sup> Синтезированный таким образом пирролидин-1-карбоксимидамид **116** представляет собой смесь диастереомеров в соотношении 9:1.

Схема 41

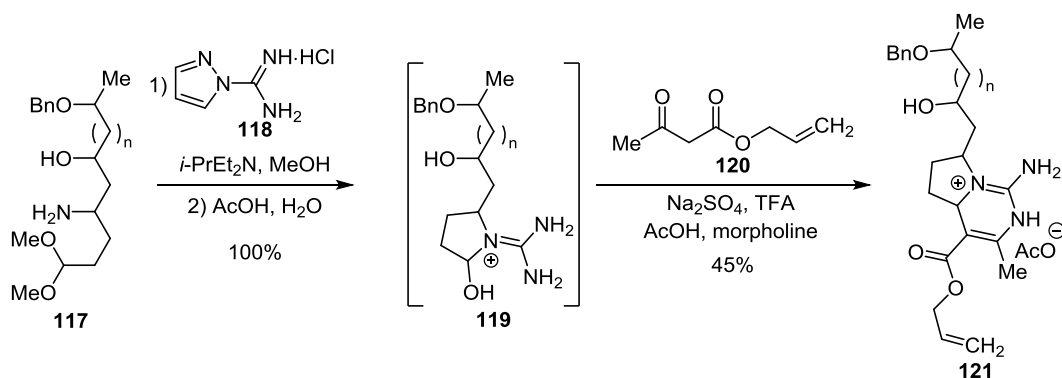


Схема 42

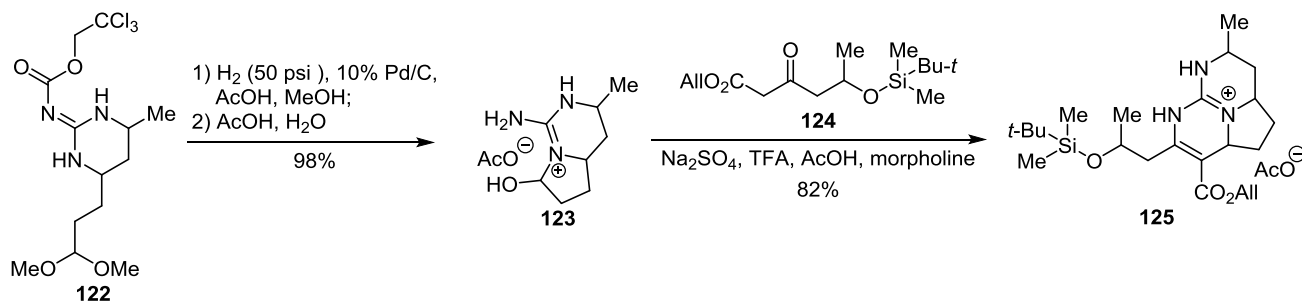
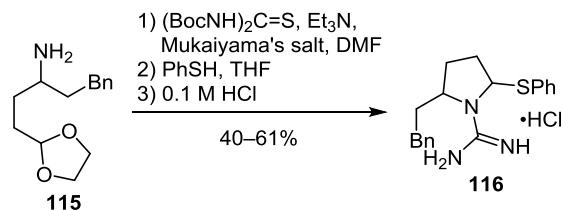


Схема 40

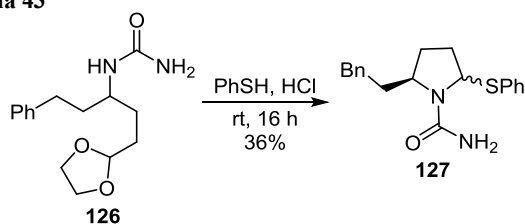


Обработка ацетала **117** гидрохлоридом 1*H*-пирроло-1-карбоксимидамида (**118**) в присутствии изопропилдиэтиламина приводит к его циклизации с образованием катиона 1-(диаминометилиден)пирролидиния **119**.<sup>67</sup> Дальнейшая конденсация катиона **119** с аллил-ацетоацетатом (**120**) дает производное 4а,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пирроло[1,2-*c*]пиримидиния **121** (схема 41).

Каталитическое гидрирование и последующая обработка уксусной кислотой гуанидинсодержащего ацетала **122** приводит к его циклизации с образованием соли пирролопиримидиния **123**.<sup>68</sup> Последующая конденсация этого соединения с кетоэфиром **124** дает трициклическое производное пирролидина **125** с общим выходом 82% (схема 42).

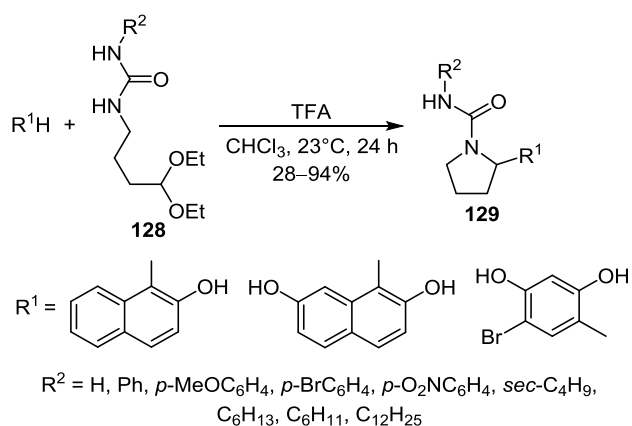
Несмотря на то, что  $\gamma$ -амидо- и  $\gamma$ -карбаматоацетали служат исходными соединениями в синтезе достаточно большого круга пирролидинов, их ближайшие аналоги –  $\gamma$ -уреидоацетали – привлекли значительно меньше внимание исследователей. Так, описана внутримолекулярная циклизация мочевины **126** в присутствии тиофенола.<sup>69</sup> Следует отметить, что в результате этой реакции образуется только *S*-замещенный продукт **127** с низким выходом (схема 43).

Схема 43



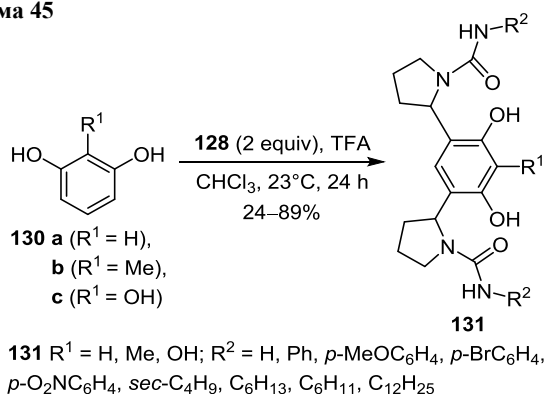
2-Арилпирролидины **129**, содержащие карбоксамидный заместитель у атома азота, получены кислотнокатализируемой реакцией  $\gamma$ -уреидоацеталей **128** с 2-нафтолом, 2,7-нафталиндиолом и 4-бромрезорцином (схема 44).<sup>70–72</sup> Реакцию проводили в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре.

Схема 44



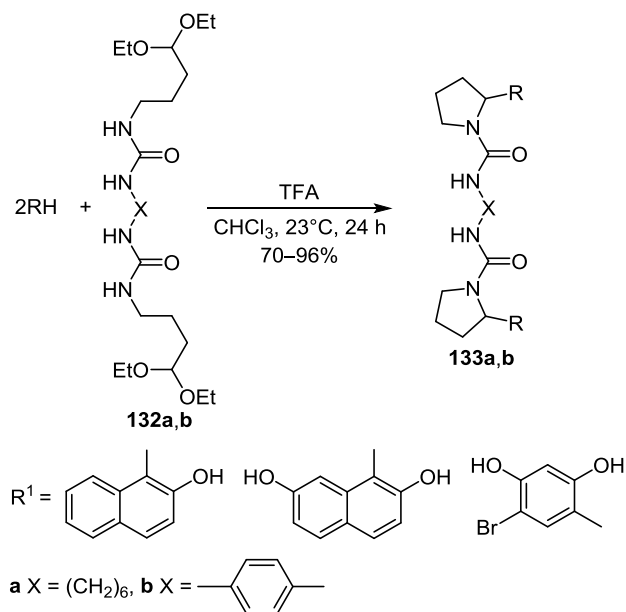
Те же авторы<sup>73–75</sup> описали получение 2-арилпирролидинов **131**, содержащих в своей структуре два пирролидиновых фрагмента. В качестве нуклеофилов в этом случае использовались резорцин (**130a**), 2-метилрезорцин (**130b**) и пирогаллол (**130c**) (схема 45). Большинство продуктов было выделено в виде смеси диастереомеров. Следует также отметить, что при переходе от пирогаллола к резорцину выходы целевых соединений снижаются. Авторы считают, что это связано с уменьшением электронодонорной способности заместителей в ароматическом цикле и, как следствие, уменьшением реакционной способности фенола.

Схема 45



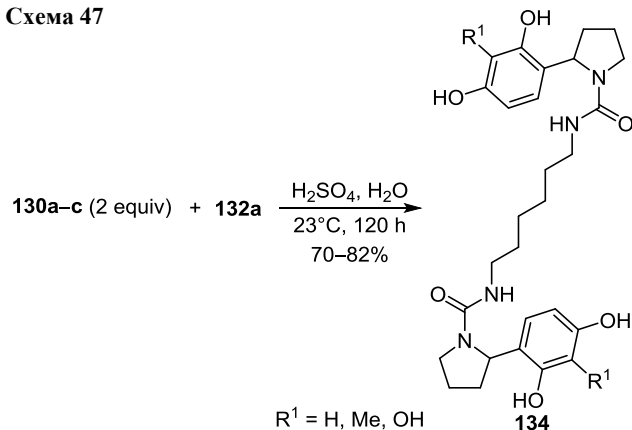
В работах<sup>70–72</sup> описано получение 2-арилпирролидинов **133a,b** взаимодействием мочевины **132a,b**, содержащих в своих молекулах по два ацетальных фрагмента (схема 46). Реакцию проводили в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты. Все продукты были получены в виде одного диастереомера, относительную конфигурацию которого, однако, авторам установить не удалось.

Схема 46



Бисарилпирролидины **134** получены при взаимодействии ацетала **132a** с резорцином (**130a**) или его производными **130b,c** в воде с использованием разбавленной серной кислоты в качестве катализатора (схема 47).<sup>76</sup> Интересно, что, в отличие от предыдущих работ,<sup>73–75</sup> замещение происходит лишь по одному из двух реакционноспособных положений двухатомного фенола (ср. со схемой 45).

Схема 47



Данные, приведенные в настоящем обзоре, показывают, что внутримолекулярная циклизация функциональных производных  $\gamma$ -аминокарбонильных соединений под действием кислот Брэнстеда или Льюиса

является удобным и доступным методом синтеза производных пирролидина. Наличие в структуре исходного соединения фрагмента, способного выступать в качестве нуклеофила, позволяет осуществлять синтез разнообразных полициклических систем, в которых пирролидиновый фрагмент аннелирован с тем или иным пяти- либо шестичленным циклом, в том числе ароматическим. Как правило, формирование полициклического скелета при этом происходит в 1-2 стадии, зачастую удается провести этот процесс с хорошей стереоселективностью. Несомненным преимуществом этих реакций является доступность большинства используемых катализаторов и сравнительно мягкие условия реакции. К недостаткам этого подхода к формированию пирролидинового цикла следует отнести необходимость зачастую трудоемкого синтеза исходных соединений, включающих в свой состав необходимые заместители, что заметно ограничивает его возможности. Таким образом, совокупность этих факторов делает этот метод построения пирролидинового цикла весьма перспективным в синтезе в первую очередь сложных природных соединений, таких как пирролидинсодержащие алкалоиды, а также различных биологически активных соединений.

Следует отметить, что практически во всех случаях в циклизации участвует амидный атом азота, циклизация с участием других азотсодержащих групп представлена лишь единичными примерами. Довольно слабо изучен и подход, основанный на циклизации  $\gamma$ -аминокарбонильных соединений в присутствии внешнего нуклеофильного реагента. Между тем этот подход обладает рядом преимуществ, таких как отсутствие необходимости предварительной модификации исходных соединений с целью введения в них требуемых заместителей, а также возможность в широких пределах варьировать внешний нуклеофил. Таким образом, исследования в этой области химии азотсодержащих ацеталей представляются весьма перспективными с точки зрения синтеза новых производных пирролидина, в том числе обладающих практически полезными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-13-10023).

### Список литературы

- Brennan, M. B. *Chem. Eng. News* **2000**, 78(13), 23.
- Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6795.
- Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Phytochemistry* **1998**, 47, 145.
- Garvey, D. S.; Wasicak, J. T.; Elliott, R. L.; Lebold, S. A.; Hettlinger, A.-M.; Carrera, G. M.; Lin, N.-H.; He, Y.; Holladay, M. W.; Anderson, D. J.; Cadman, E. D.; Raskiewicz, J. L.; Sullivan, J. P.; Arneric, S. P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4455.
- Cosford, N. D. P.; Bleicher, L.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; Vernier, J.-M.; Dawson, H.; Whitten, J. P.; Adams, P.; Chavez-Noriega, L.; Correa, L. D.; Crona, J. H.; Mahaffy, L. S.; Menzaghi, F.; Rao, T. S.; Reid, R.; Sacca, A. I.; Santori, E.; Stauderman, K. A.; Whelan, K.; Lloyd, G. K.; McDonald, I. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3235.
- Manfré, F.; Pulicani, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 235.
- Choi, Y. H.; Choi, J. Y.; Yang, H. Y.; Him, Y. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 801.
- Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198.
- Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 6328.
- Knowles, R. R.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5030.
- Abe, H.; Matsunaga, S.; Takekawa, S.; Watanabe, M. US Patent 2006223826.
- Arnold, M. B.; Bender, D. M.; Bleisch, T. J.; Jones, W. D.; Ornstein, P. L.; Zarrinmayeh, H.; Zimmerman, D. M. US Patent 6617351.
- Bailey, N.; Bamford, M. J.; Dean, D. K.; Pickering, P. L.; Wilson, D. M.; Witherington, J. US Patent 20070060566.
- Taniyama, D.; Kano, K.; Okamoto, K.; Fujioka, M.; Mitsuoka, Y. US Patent 2011105457.
- Atallah, G.; Bartulis, S.; Burger, M.; Merritt, H.; Ng, S.; Ni, Z.-J.; Pecchi, S.; Pfister, K. B.; Smith, A.; Voliva, C.; Wagmann, A.; Zhang, Y. US Patent 8173647.
- Egner, B.; Giordanetto, F.; Inghardt, T. US Patent 2008306055.
- Ginn, J. D.; Marshall, D. R.; Sibley, R.; Sorcek, R. J.; Young, E. R. R.; Yunlong, Z. US Patent 20120178752.
- Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047.
- Han, M.-Y.; Jia, J.-Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 784.
- Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213.
- Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 927.
- Matsumoto, J.; Minamida, A.; Kimura, Y.; Minami, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2531.
- Han, M.-Y.; Zhang, Y.; Wang, H.-Z.; An, W.-K.; Ma, B.-C.; Zhang, Y.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2635.
- Yamauchi, T.; Hagiwara, S.; Higashiyama, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9784.
- Yang, D.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17548.
- Anderson, J. T.; Campbell, M.; Wang, J.; Brunden, K. R.; Harrington, J. J.; Stricker-Krongrad, A.; Song, J.; Doucette, C.; Murphy, S.; Bennani, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6246.
- Amat, M.; Elias, V.; Llor, N.; Subrizi, F.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4017.
- Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9720.
- King, F. D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2053.
- King, F. D.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Tocher, D. A.; Courtier-Murias, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 167.
- King, F. D.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Copley, R. C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3561.
- King, F. D.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4361.
- Mazuel, F.; Bui, C.; Charleux, B.; Cabet-Deliry, E.; Winnik, M. A. *Macromolecules* **2004**, 37, 6141.
- Wu, L.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Fitzmaurice, R. J.; Tocher, D. A.; King, F. D. *Chem. Commun.* **2010**, 318.
- Clive, D. L. J.; Hisaindee, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4923.
- Sosa, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4295.
- Sai, K. K. S.; O'Connor, M. J.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2195.

39. Seide, W.; Watson, S. E. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 995.
40. Brinner, K. M.; Ellman, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2109.
41. Hahn, K. N.; Fadeyi, O. O.; Cho, H. P.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3577.
42. Higashi, T.; Isobe, Y.; Ouchi, H.; Suzuki, H.; Okazaki, Y.; Asakawa, T.; Furuta, T.; Wakimoto, T.; Kan, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1089.
43. Butora, G.; Morriello, G. J.; Kothandaraman, S.; Guiadeen, D.; Pasternak, A.; Parsons, W. H.; MacCoss, M.; Vicario, P. P.; Cascieri, M. A.; Yang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4715.
44. Cayley, A. N.; Cox, R. J.; Ménard-Moyon, C.; Schmidt, J. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6556.
45. Luna, A.; Gutiérrez, M.-C.; Furstoss, R.; Alphanh, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2521.
46. Fink, M. J.; Fischer, T. C.; Rudroff, F.; Dudek, H.; Fraaije, M. W.; Mihovilovic, M. D. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2011**, 73, 9.
47. Maarseveen, J. H.; Meester, W. J. N.; Veerman, J. J. N.; Kruse, C. G.; Hermkens, P. H. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 994.
48. Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9584.
49. Córdova, A.; Lin, S.; Tseggai, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1363.
50. Ito, T.; Overman, L. E.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3272.
51. Reimann, E.; Ettmayr, C.; Polborn, K. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 557.
52. Juma, B.; Adeel, M.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2272.
53. Juma, B.; Adeel, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Spannenberg, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1073.
54. Kano, T.; Kumano, T.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 271.
55. Ewing, D. F.; Len, C.; Mackenzie, G.; Petit, J. P.; Ronco, G.; Villa, P. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, 53, 945.
56. Renton, P.; Speed, J.; Maddaford, S.; Anedi, S. C.; Ramnauth, J.; Rakhit, S.; Andrews, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5301.
57. Passarella, D.; Belinghieri, F.; Scarpellini, M.; Pratesi, G.; Zunino, F.; Gia, O. M.; Dalla Via, L.; Santoro, G.; Danieli, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2431.
58. Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391.
59. Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Terán, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3393.
60. Jäkel, M.; Qu, J.; Schnitzer, T.; Helmchen, G. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 16746.
61. Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1919.
62. Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 759.
63. Davis, F. A.; Lee, S. H.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3774.
64. Kuehne, M. E.; He, L.; Jokiel, P. A.; Pace, C. J.; Fleck, M. W.; Maisonneuve, I. M.; Glick, S. D.; Bidlack, J. M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2716.
65. Snider, B. B.; Neubert, B. *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 2715.
66. Shaghafi, M. B.; Barrett, D. G.; Willard, F. S.; Overman, L. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1031.
67. Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2594.
68. Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10782.
69. Overman, L. E.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3167.
70. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 707. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 769.]
71. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 1934. [Журн. общ. химии **2014**, 1656.]
72. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1809. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 1828.]
73. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Voronina, Y. K.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *ARKIVOC* **2014**, (iv), 319.
74. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Voronina, Y. K.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 1215.
75. Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Vagapova, L. I.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, 63, 284. [Изв. АН, Сер. хим. **2014**, 284.]
76. Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 517. [Журн. общ. химии **2015**, 348.]