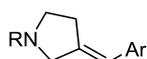


Синтез 3-арилиденпирролидинов (микрообзор)

Андрей В. Смолочкин^{1*}, Альмир С. Газизов¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН",
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Поступило 28.07.2019
Принято 20.08.2019



В обзоре обобщены методы синтеза 3-арилиденпирролидинов, опубликованные за 2017–2019 гг., и проиллюстрированы наиболее типичными примерами. Методы разделены на три основные группы: модификация 1-пирролинового (пирролидинового) цикла, внутримолекулярная и межмолекулярная циклизация непредельных ациклических прекурсоров.

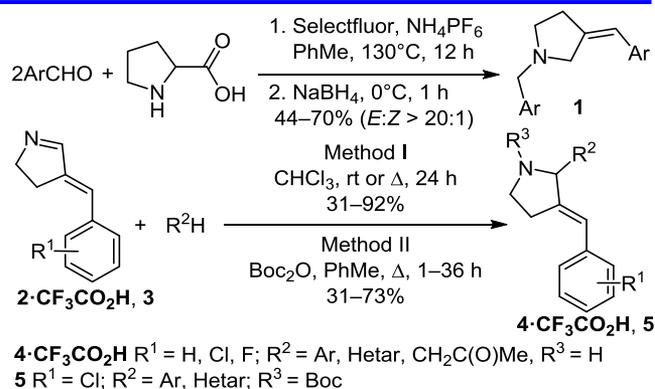
Введение

Пирролидиновый фрагмент является важным структурным блоком многих биологически активных молекул.¹ В последнее десятилетие все больше внимания уделяется производным пирролидина, содержащим экзоциклические кратные связи, в частности 3-арилиденпирролидинам. Наличие кратной связи открывает

дополнительные возможности модификации этих соединений и делает их привлекательной платформой при разработке новых фармацевтических препаратов. Структурный фрагмент 3-илиденпирролидина также входит в состав многих биологически активных препаратов.²

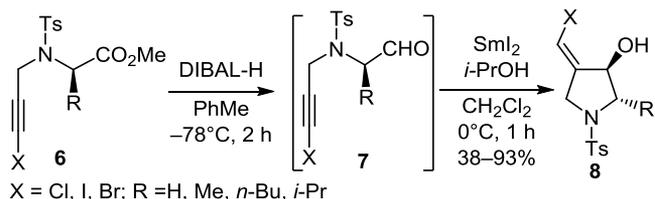
Модификация гетероцикла

Наименее распространенным методом синтеза 3-арилиденпирролидинов является модификация 1-пирролинового (пирролидинового) цикла. Так, конденсацией пролина с различными ароматическими и гетероциклическими альдегидами был получен ряд 3-арилиденпирролидинов **1**.³ Описано⁴ взаимодействие 3-бензилиден-1-пирролинов **2**, **3** с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, приводящее к образованию 3-арилиденпирролидинов **4**, **5** исключительно в виде *E*-изомеров. Интересно, что по методу **1**^{4a,b} в реакцию с трифторацетатами пирролидина **2** вступает и более слабый нуклеофил – ацетон, с образованием трифторацетатов пирролидиния **4**.



Внутримолекулярная циклизация тозиламинов, содержащих кратные связи

Вторым подходом к синтезу 3-арилиденпирролидинов является внутримолекулярная циклизация тозиламинов, содержащих кратные связи. Описана⁵ двустадийная циклизация алкинов: первая стадия заключается в восстановлении сложного эфира **6** DIBAL-H до альдегида **7**. Последующее добавление к реакционной смеси SmI_2 приводит к образованию пирролидинов **8** с высокой стереоселективностью (*анти:син* > 95:5).



Андрей В. Смолочкин родился в 1989 г. в Ульяновской области, Россия. В 2015 г. в ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время является научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия ацеталей, азотсодержащих гетероциклических соединений и полифенолов.

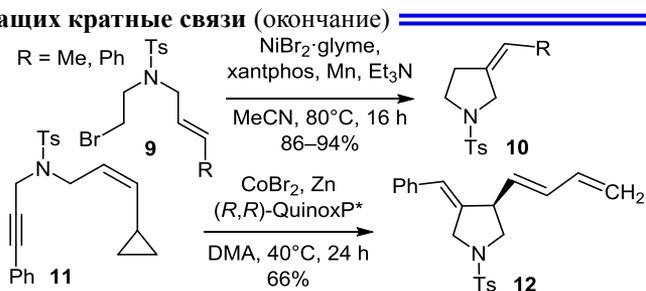


Альмир С. Газизов родился в 1980 г. в Казани, Россия. В 2006 г. в ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН защитил кандидатскую диссертацию, а в 2016 г. – докторскую. В настоящее время является старшим научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия азотсодержащих ацеталей и гетероциклических соединений, фосфорорганическая химия.

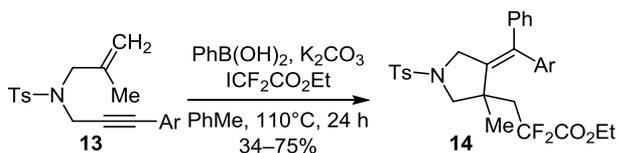
Внутримолекулярная циклизация тозиламинов, содержащих кратные связи (окончание)

На основе алкилбромидов **9** получены 3-илиденпирролидины **10** в виде смеси изомеров с преобладанием *E*-формы. Целевые продукты выделены с высокими выходами.⁶

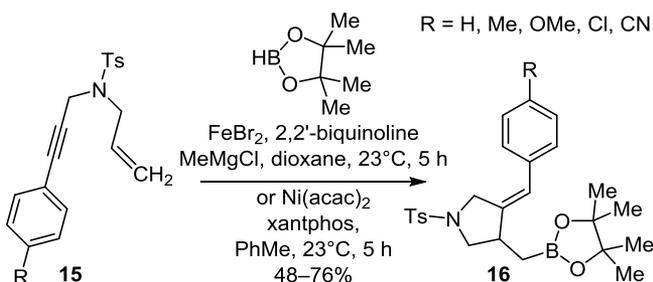
Катализируемое CoBr_2 внутримолекулярное [5+2]-циклоприсоединение 1,6-енина **11** в *N,N*-диметилацетамиде приводит к 3-фенилиденпирролидину **12** с выходом 66% и *ee* 99%.⁷

**Циклизация производных тозиламина с участием внешнего нуклеофильного реагента**

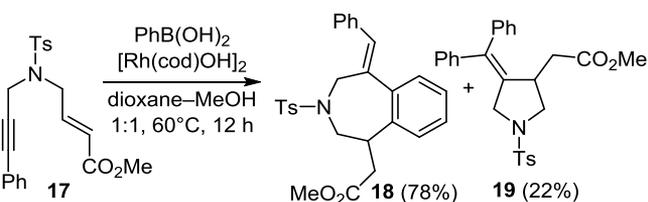
Третьим и наиболее распространенным подходом к синтезу 3-арилиденпирролидинов является циклизация соответствующим образом замещенных производных тозиламина с участием внешнего нуклеофильного реагента. Наиболее часто в качестве второго реагента применяются борорганические кислоты. Описан новый метод циклизации 1,6-енинов **13** с использованием ICF_2COOEt и $\text{PhB}(\text{OH})_2$ в результате чего образуются производные пирролидина **14** в виде смеси изомеров с преобладанием *E*-изомера.⁸



Описано⁹ взаимодействие 1,6-енинов **15** с 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии FeBr_2 или $\text{Ni}(\text{acac})_2$ при комнатной температуре с образованием производных пирролидина **16** в виде смеси *E/Z*-изомеров.

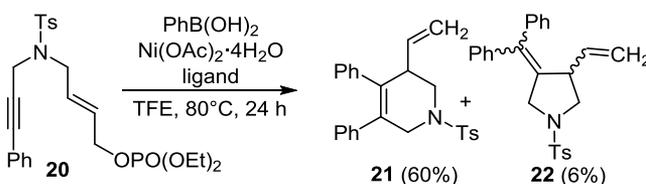


Тозиламин **17** вступает в каскадную реакцию, катализируемую комплексом Rh, в присутствии $\text{PhB}(\text{OH})_2$. В результате межмолекулярного взаимодействия образуется смесь 3-бензазепина **18** и пирролидина **19**. Следует отметить, что для препаративного синтеза 3-арилиденпирролидинов **19** этот метод не подходит, поскольку продукт образуется с небольшим выходом.¹⁰

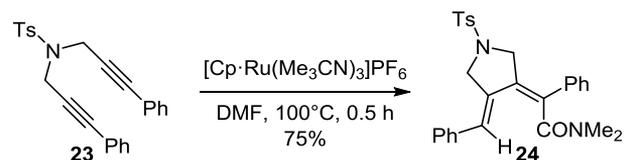


В результате взаимодействия 1,6-енина **20** с $\text{PhB}(\text{OH})_2$ в присутствии $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ образуются два продукта: 3-винил-1-тозил-4,5-дифенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин **21** и

4-винил-3-(дифенилметилен)-1-тозилпирролидин **22**.¹¹ Выход пирролидина **22** составляет всего 6%.



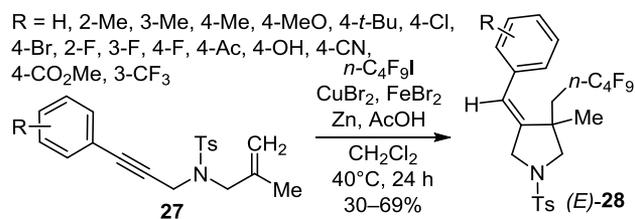
Циклизацией 1,6-диена **23**, катализируемой комплексом Ru, с последующим взаимодействием с ДМФА удалось получить с хорошим выходом пирролидин **24**, содержащий в положениях 3 и 4 цикла экзоциклические кратные связи. Продукт выделен в виде одного изомера, однако не уточняется, какого именно.¹²



Реакция альдегида **25** с Et_3SiCl и алкилбромидом приводит к производным пирролидина **26** в виде смеси оптических изомеров. Метод основан на использовании Et_3SiCl для получения реакционноспособного никельсодержащего промежуточного соединения, которое способно подвергаться восстановительному электрофильному сочетанию с алкилбромидом.¹³



Циклизация 1,6-енинов **27**, катализируемая CuBr_2 и FeBr_2 , с последующим взаимодействием с иодперфторбутаном приводит к фторалкилированным пирролидинам (*E*)-**28**, получаемым в виде смеси энантимеров.¹⁴



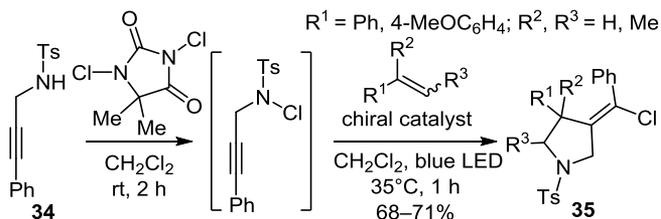
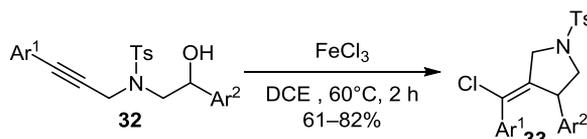
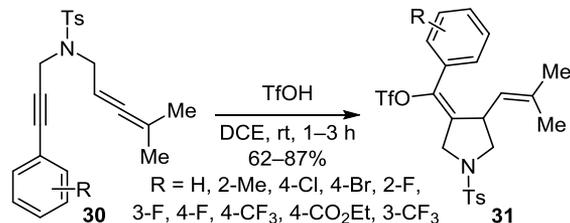
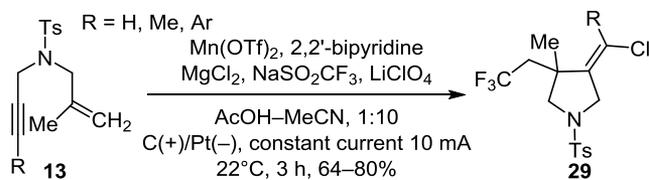
Циклизация производных тозиламина с участием внешнего нуклеофильного реагента (окончание)

Описана¹⁵ электрокаталитическая циклизация 1,6-енинов **13**, в результате которой получают хлортрифторметилированные пирролидины **29** в виде смеси *E/Z*-изомеров, с преобладанием *Z*-изомера. При смешивании реагентов и катализаторов в электрохимической ячейке, оснащенной угольным анодом и платиновым катодом, инициировали электролиз при постоянном токе 10 мА при комнатной температуре. Коммерчески доступные $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ и MgCl_2 были использованы в качестве источников заместителей (CF_3 и Cl).

Китайские авторы описали метод синтеза производных пирролидина **31**, содержащих по две кратные связи, путем циклизации тозиламина **30** в присутствии TfOH .¹⁶ Существенным недостатком этого метода является полное отсутствие *E/Z*-селективности.

Описана циклизация спиртов **32**, содержащих тройные связи, которая с хорошими выходами приводит к пирролидинам **33** с хлоралкилиденовыми и ариленовыми фрагментами. Интересно, что FeCl_3 одновременно выступает кислотой Льюиса и донором атома хлора.¹⁷

В результате хлорирования тозиламина **34** 5,5-диметил-1,3-дихлоримидазолидин-2,4-дионом и последующего взаимодействия *N*-хлорпроизводного с алкенами при облучении видимым светом (450 нм) были получены 3-фенилденпирролидины **35** в виде смеси диастереомеров.¹⁸

**Выводы**

Данные, приведенные в настоящем обзоре, свидетельствуют, что в последние годы наиболее широко используемым подходом к синтезу 3-ариленпирролидинов является циклизация азотсодержащих

непредельных соединений с участием внешнего нуклеофильного реагента. Совершенствование этого метода представляется весьма перспективным направлением исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 16-13-10023).

Список литературы

- Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
- (a) Delong, W.; Lanying, W.; Yongling, W.; Shuang, S.; Juntao, F.; Xing, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 286. (b) Lorente, A.; Pla, D.; Cañedo, L. M.; Albericio, F.; Álvarez, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8508. (c) Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14188. (d) Ranatunga, S.; Tang, C.-H. A.; Hu, C.-C. A.; Del Valle, J. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9859.
- Zhou, J.; Liu, H.; Li, Z.; Jin, C.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3174.
- (a) Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Melyashova, A. S.; Voronina, J. K.; Strel'nik, A. G.; Vatsadze, S. Z.; Buri'lov, A. R.; Pudovik, M. A.; Fedorova, O. A.; Sinyashin, O. G. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 50955. (b) Smolobochkin, A. V.; Melyashova, A. S.; Gazizov, A. S.; Buri'lov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1934. [*Журн. общ. химии* **2018**, *88*, 1566.] (c) Dwari, S.; Jana, C. K. *ACS Omega* **2019**, *4*, 2445.
- Takahashi, K.; Fukushima, K.; Seto, M.; Togashi, A.; Arai, Y.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10636.
- Kwiatkowski, M. R.; Alexanian, E. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16857.
- Wu, C.; Yoshikai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6558.
- Li, M.; Wang, C.-T.; Qiu, Y.-F.; Zhu, X.-Y.; Han, Y.-P.; Xia, Y.; Li, X.-S.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5334.
- (a) Cabrera-Lobera, N.; Quirós, M. T.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 1021. (b) Cabrera-Lobera, N.; Rodríguez-Salamanca, P.; Nieto-Carmona, J. C.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 784.
- Claraz, A.; Serpier, F.; Darses, S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3410.
- Yap, C.; Lenagh-Snow, G. M. J.; Karad, S. N.; Lewis, W.; Diorazio, L. J.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8216.
- Mori, S.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 207.
- Shimkin, K. W.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7074.
- Xia, X.-F.; Yu, J.; Wang, D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 562.
- Ye, K.-Y.; Song, Z.; Sauer, G. S.; Harenberg, J. H.; Fu, N.; Lin, S. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 12274.
- Xiang, Y.; Li, Z.; Wang, L.-N.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7633.
- Borah, M.; Saikia, A. K. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 2162.
- Crespin, L. N. S.; Greb, A.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13093.