

Синтез новых 2-гетероарилпирролидинов на основе реакции *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидофосфатов с *C*-нуклеофилами

Андрей В. Смолочкин^{1*}, Рахымжан А. Турманов², Альмир С. Газизов¹,
Елизавета А. Кузнецова³, Александр Р. Бурилов¹, Михаил А. Пудовик¹

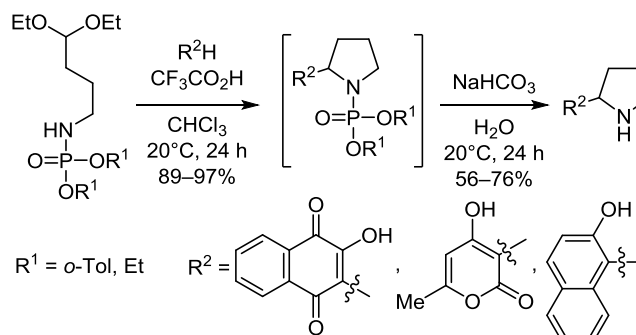
¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова,
Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН",
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: smolobochkin@iopc.ru

² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
ул. Карла Маркса, 68, Казань 420015, Россия

³ Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского федерального университета,
ул. Кремлевская, 29/1, Казань 420008, Россия

Поступило 8.07.2020

Принято 5.10.2020



Взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидофосфатов с *C*-нуклеофилами в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты получены новые 2-гетероарилпирролидины. Реакция протекает в мягких условиях с хорошими выходами без использования металлосодержащих катализаторов.

Ключевые слова: 2-гетероарилпирролидины, *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидофосфат, трифторуксусная кислота, гетероциклизация.

Производные пирролидина являются одним из наиболее важных и широко распространенных классов гетероциклических соединений. Особый интерес вызывают производные 2-гетероарилпирролидина, входящие в состав многих фармацевтических препаратов. Среди них можно отметить противовирусные препараты даклатавир,^{1,2} велпатасвир,³⁻⁵ элбасвир,⁶ саматасвир^{7,8} и ледипасвир,^{9,10} используемые для лечения гепатита С, препарат аванафил, применяемый для лечения эректильной дисфункции.¹¹⁻¹³

Методы синтеза 2-гетероарилпирролидинов можно разделить на две основные группы. Первая включает в себя модификацию существующего фрагмента пирролидина с введением в него гетероциклического заместителя. Подавляющее большинство методов этой группы основаны на реакциях кросс-сочетания гетероароматических соединений с производными пирроли-

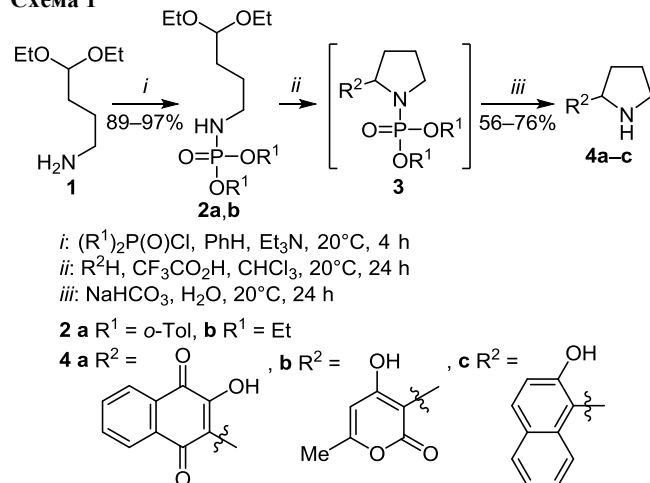
дина.¹⁴⁻¹⁶ Следует упомянуть немногочисленные реакции 1-пирролина и его производных с ароматическими нуклеофилами, позволяющие получать замещенные пирролидины.^{17,18} Вторая группа методов объединяет реакции, позволяющие осуществить формирование пирролидинового цикла из гетероарилзамещенных ациклических предшественников.¹⁹⁻²¹ Существенными недостатками упомянутых выше подходов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов и жесткие условия реакции. Необходимость предварительного зачастую многостадийного и трудоемкого синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных 2-гетероарилпирролидинов.

Ранее нами было установлено, что производные 4,4-диэтоксibuтан-1-амина, содержащие у атома азота электроноакцепторный заместитель, способны подвер-

гаться внутримолекулярной циклизации в кислой среде с образованием 2-замещенных пирролидинов.²² В качестве таких заместителей нами были использованы сульфонильная группа,²³ карбамоильная группа,²⁴ а также фрагмент 2-аминопиримидина.²⁵

Для нас представляло интерес изучить возможность протекания этой реакции при наличии у атома азота и других заместителей, в частности фрагмента фосфорной кислоты. С этой целью взаимодействием 4,4-диэтоксипутан-1-амина (**1**) с хлорангидридами фосфорных кислот в PhH в присутствии Et₃N нами были получены *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)амидофосфаты **2a,b** (схема 1).

Схема 1



Дальнейшее взаимодействие полученного ацетала **2a** с 2-гидрокси-нафталин-1,4-дионом привело к образованию промежуточного фосфорилированного производного пирролидина **3**. Реакция проводилась при эквимолярном соотношении реагентов в безводном CHCl₃ в присутствии CF₃CO₂H при комнатной температуре. Последующая обработка реакционной смеси водным раствором NaHCO₃ позволила выделить 2-гетероарилпирролидин **4a**. Аналогичным образом из ацетала **2b** и *S*-нуклеофилов: 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она и 2-нафтола, были получены пирролидины **4b,c**, выходы которых составили 56 и 76% соответственно.

Соединение **4c** с выходами 72 и 78% было получено ранее другим методом, основанным на реакции 1-пирролина с 2-нафтолом.^{26,27} Однако, рассматривая реакции 1-пирролинов, необходимо отметить два обстоятельства. Во-первых, синтез этих соединений осуществляется в несколько стадий с использованием *t*-BuOCl и MeONa в MeOH,^{28,29} выходы продуктов при этом умеренные. Во-вторых, большинство 1-пирролинов представляют собой маслообразные соединения, нестабильные уже при комнатной температуре.^{28,29} Сочетание этих факторов затрудняет широкое применение 1-пирролинов в качестве эффективных исходных соединений для синтеза производных пирролидина.

Таким образом, при взаимодействии 4,4-диэтоксипутан-1-амина с хлорангидридами фосфорных кислот фрагмент фосфорной кислоты выступал в качестве защитной группы, позволяющей осуществить замыка-

ние пирролидинового цикла с образованием 2-гетероарилпирролидинов. Несомненным преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции и использование коммерчески доступной трифторуксусной кислоты в качестве катализатора.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) записаны на спектрометре Bruker MSL 400, спектры ЯМР ¹³C (150 МГц) – на спектрометре Bruker Avance 600 в DMSO-*d*₆ (соединения **4a-c**) или CDCl₃ (соединения **2a,b**). Спектры ЯМР ³¹P (162 МГц) зарегистрированы на приборе Bruker Avance II-400, в качестве внешнего стандарта использована 85% H₃PO₄. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Синтез ацеталей 2a,b (общая методика). Смесь 1.77 г (11 ммоль) 4,4-диэтоксипутан-1-амина (**1**), 5.56 г (55 ммоль) Et₃N, 11 ммоль хлорангидрида фосфорной кислоты и 20 мл абсолютного PhH перемешивают в течение 4 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении, продукты получают в виде желтых масел.

Ди(*o*-толил)(4,4-диэтоксипутан-1-ил)фосфорамидат (2a). Выход 4.12 г (89%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₃); 1.56–1.67 (4H, м, 2CH₂); 2.23 (6H, с, 2CH₃); 3.07–3.17 (2H, м, CH₂); 3.38–3.49 (2H, м, CH₂); 3.54–3.65 (2H, м, CH₂); 4.43 (1H, т, *J* = 5.1, CH); 7.00–7.07 (2H, м, H Ar); 7.10–7.19 (4H, м, H Ar); 7.36–7.40 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.3; 16.3; 26.6; 30.8; 41.7 (д, *J* = 0.9); 61.2; 102.6; 119.9 (д, *J* = 2.6); 124.7 (д, *J* = 0.9); 126.9 (д, *J* = 1.3); 129.2 (д, *J* = 6.6); 131.2; 149.6 (д, *J* = 7.2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 0.47.

Диэтил(4,4-диэтоксипутан-1-ил)фосфорамидат (2b). Выход 3.17 г (97%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₃); 1.22 (6H, *J* = 7.4, 2CH₃); 1.41–1.60 (4H, м, 2CH₂); 2.77–2.87 (2H, м, CH₂); 3.32–3.46 (2H, м, CH₂); 3.47–3.60 (2H, м, CH₂); 4.38 (1H, т, *J* = 5.3, CH); 3.84–4.04 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.2; 16.1 (д, *J* = 7.1); 28.8 (д, *J* = 6.0); 30.7; 41.1; 61.1; 62.0 (д, *J* = 5.3); 102.6. Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 9.21.

Синтез 2-гетероарилпирролидинов 4a-c (общая методика). Смесь 1.52 ммоль ацетала **2a,b**, 1.52 ммоль *S*-нуклеофила, 10 мл абсолютного CHCl₃, 0.1 мл CF₃CO₂H перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, упаривают, добавляют 0.26 г NaHCO₃, 20 мл H₂O, перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают CHCl₃ (3 × 10 мл), отделяют органический слой, CHCl₃ удаляют при пониженном давлении. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. Соединения **4a-c** представляют собой белые порошкообразные вещества.

2-Гидрокси-3-(пирролидин-2-ил)нафталин-1,4-дион (4a). Выход 0.25 г (67%), т. пл. 137–139 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1597, 2755, 2898, 3180. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.89–2.04 (2H, м, CH₂); 2.07–2.18 (2H, м, CH₂); 3.19–3.30 (1H, м, CH₂); 3.39–3.50 (1H, м, CH₂); 4.72–4.85 (1H, м, CH); 7.63–7.69 (1H, м, H Ar); 7.73–7.78 (1H,

м, Н Ar); 7.86–7.91 (1H, м, Н Ar); 7.93–7.97 (1H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0; 29.8; 45.7; 55.8; 112.9; 123.8; 126.3; 130.6; 132.4; 133.1; 134.8; 160.1; 182.8; 183.9. Найдено, %: С 69.34; Н 5.60; N 5.86. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.12; Н 5.39; N 5.76.

4-Гидрокси-6-метил-3-(пирролидин-2-ил)-2H-пиран-2-он (4b). Выход 0.17 г (56%), т. пл. 178–180 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1598, 2789, 2894, 3212. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.86–1.94 (1H, м, CH_2); 2.03–2.09 (3H, м, CH_2); 2.16 (3H, с, CH_3); 3.18–3.28 (1H, м, CH_2); 3.28–3.35 (1H, м, CH_2); 4.62–4.69 (1H, м, CH); 6.14 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9; 28.5; 45.8; 54.2; 61.7; 94.6; 101.7; 162.8; 164.0; 170.8. Найдено, %: С 61.68; Н 6.91; N 6.99. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 61.53; Н 6.71; N 7.18.

1-(Пирролидин-2-ил)нафтален-2-ол (4с). Выход 0.25 г (76%). Спектральные характеристики совпадают с литературными данными.²⁷

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МД-585.2019.3).

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический Центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН" за техническую поддержку проведенных исследований.

Список литературы

- Pol, S.; Corouge, M.; Vallet-Pichard, A. *Hepatic Med.* **2016**, *8*, 21.
- Sulkowski, M. S.; Gardiner, D. F.; Rodriguez-Torres, M.; Reddy, K. R.; Hassanein, T.; Jacobson, I.; Lawitz, E.; Lok, A. S.; Hineostrosa, F.; Thuluvath, P. J.; Schwartz, H.; Nelson, D. R.; Everson, G. T.; Eley, T.; Wind-Rotolo, M.; Huang, S.-P.; Gao, M.; Hernandez, D.; McPhee, F.; Sherman, D.; Hindes, R.; Symonds, W.; Pasquinelli, C.; Grasela, D. M. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 211.
- Feld, J. J.; Jacobson, I. M.; Hézode, C.; Asselah, T.; Ruane, P. J.; Gruener, N.; Abergel, A.; Mangia, A.; Lai, C.-L.; Chan, H. L. Y.; Mazzotta, F.; Moreno, C.; Yoshida, E.; Shafran, S. D.; Towner, W. J.; Tran, T. T.; McNally, J.; Osinusi, A.; Svarovskaia, E.; Zhu, Y.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Agarwal, K.; Zeuzem, S. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2599.
- Curry, M. P.; O'Leary, J. G.; Bzowej, N.; Muir, A. J.; Korenblat, K. M.; Fenkel, J. M.; Reddy, K. R.; Lawitz, E.; Flamm, S. L.; Schiano, T.; Teperman, L.; Fontana, R.; Schiff, E.; Fried, M.; Doehle, B.; An, D.; McNally, J.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Brown, R. S.; Charlton, M. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2618.
- Greig, S. L. *Drugs* **2016**, *76*, 1567.
- Coburn, C. A.; Meinke, P. T.; Chang, W.; Fandozzi, C. M.; Graham, D. J.; Hu, B.; Huang, Q.; Kargman, S.; Kozlowski, J.; Liu, R.; McCauley, J. A.; Nomeir, A. A.; Soll, R. M.; Vacca, J. P.; Wang, D.; Wu, H.; Zhong, B.; Olsen, D. B.; Ludmerer, S. W. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1930.
- Bilello, J. P.; Lалlos, L. B.; McCarville, J. F.; La Colla, M.; Serra, I.; Chapron, C.; Gillum, J. M.; Pierra, C.; Standing, D. N.; Seifer, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4431.
- Vince, B.; Hill, J. M.; Lawitz, E. J.; O'Riordan, W.; Webster, L. R.; Gruener, D. M.; Mofsen, R. S.; Murillo, A.; Donovan, E.; Chen, J.; McCarville, J. F.; Sullivan-Bólyai, J. Z.; Mayers, D.; Zhou, X.-J. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 920.
- Kumari, R.; Nguyen, M. H. *Expert Opin. Pharmacother.* **2015**, *16*, 739.
- Afdhal, N.; Zeuzem, S.; Kwo, P.; Chojkier, M.; Gitlin, N.; Puoti, M.; Romero-Gomez, M.; Zarski, J.-P.; Agarwal, K.; Buggisch, P.; Foster, G. R.; Bräu, N.; Buti, M.; Jacobson, I. M.; Subramanian, G. M.; Ding, X.; Mo, H.; Yang, J. C.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Mangia, A.; Marcellin, P. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 1889.
- Kotera, J.; Mochida, H.; Inoue, H.; Noto, T.; Fujishige, K.; Sasaki, T.; Kobayashi, T.; Kojima, K.; Yee, S.; Yamada, Y.; Kikkawa, K.; Omori, K. *J. Urol.* **2012**, *188*, 668.
- Limin, M.; Johnsen, N.; Hellstrom, W. J. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2010**, *19*, 1427.
- Kyle, J. A.; Brown, D. A.; Hill, J. K. *Ann. Pharmacother.* **2013**, *47*, 1312.
- Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2017**, *547*, 79.
- Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C.-y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538.
- Paul, A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8778.
- Mandal, S.; Mahato, S.; Jana, C. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3762.
- Melyashova, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Voronina, J. K.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130681.
- Polindara-García, L. A.; Montesinos-Miguel, D.; Vazquez, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9065.
- Craven, P.; Aimon, A.; Dow, M.; Fleury-Bregeot, N.; Guilleux, R.; Morgentin, R.; Roche, D.; Kalliokoski, T.; Foster, R.; Marsden, S. P.; Nelson, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2629.
- Gharpure, S. J.; Vishwakarma, D. S.; Patel, R. K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6858.
- Smolobochkin, A. V.; Rizbayeva, T. S.; Melyashova, A. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A.; Sinyashin, O. G.; Gazizov, A. S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9322.
- Smolobochkin, A. V.; Rizbayeva, T. S.; Gazizov, A. S.; Voronina, J. K.; Dobrynin, A. B.; Gildebrant, A. V.; Strelnik, A. G.; Sazykin, I. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A.; Sazykina, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5709.
- Smolobochkin, A.; Gazizov, A.; Sazykina, M.; Akylbekov, N.; Chugunova, E.; Sazykin, I.; Gildebrant, A.; Voronina, J.; Burirov, A.; Karchava, S.; Klimova, M.; Voloshina, A.; Sapunova, A.; Klimanova, E.; Sashenkova, T.; Allayarova, U.; Balakina, A.; Mishchenko, D. *Molecules* **2019**, *24*, 3086.
- Gazizov, A. S.; Kharitonova, N. I.; Smolobochkin, A. V.; Syakaev, V. V.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1845.
- Nguyen, T. B.; Wang, Q.; Guéritte, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7076.
- Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Mazzanti, A.; Palmieri, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2094.
- Gravel, E.; Poupon, E.; Hocquemiller, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5248.
- De Kimpe, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.