



Синтез пятичленных гетероциклов реакциями [3+2]-циклоприсоединения серосодержащих производных 3,3,3-трифторпропена

Юрий Н. Маркитанов¹, Вадим М. Тимошенко¹*

¹ Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: vadim@ioch.kiev.ua Поступило 5.11.2021 Принято 6.12.2021

 F_3C FG_s [3+2] F_3C FG_s F_3C F_3C FG_s F_3C F_3C

В настоящем мини-обзоре представлены литературные данные о применении производных 3,3,3-трифторпропена, имеющих в положении 1 или 2 серосодержащий заместитель, в синтезе функционализированных пятичленных гетероциклов – пирролов, пирролинов, пирролидинов, тетрагидротиофенов, пиразолов, пиразолинов, пиразолидинов, изоксазолов, изоксазолинов, изоксазолинов, изоксазолинов, триазолов – реакциями [3+2]-циклоприсоединения с 1,3-диполярофильными реагентами.

Ключевые слова: серосодержащий заместитель, 3,3,3-трифторпропен, 1,3-диполь, диполярофил, циклоприсоединение.

Реакции [3+2]-циклоприсоединения являются одним из наиболее универсальных методов синтеза пятичленных гетероциклов.¹ Применение в данных циклизациях в качестве диполярофилов производных 3,3,3-трифторпропена, имеющих у связи С=С электроноакцепторные трифторметильный и серосодержащий заместители, а также гетероатомных 1,3-диполей открывает удобный синтетический путь к получению различных классов пятичленных гетероциклов, содержащих как группу СГ₃, так и гетерофункцию, – потенциально биологически активных соединений. Геометрия и природа заместителей в алкеновых субстратах [3+2]-циклоприсоединений оказывает влияние как на строение продуктов, так и на стереохимию протекания реакций. При этом особенность таких функциональных групп, как сульфонильная, выступать в роли уходящей группы может приводить к более широкому спектру возможных продуктов циклизаций, чего не наблюдается, к примеру, в реакциях диполярофилов со сложноэфирной группой. В подобных реакциях, сопровождающихся отщеплением серосодержащего фрагмента, исходные замещенные производные 3,3,3-трифторпропена можно рассматривать как эквивалент 3,3,3-трифторпропина.

Изложенные в обзоре данные о синтезе пятичленных гетероциклов с применением методологии [3+2]-циклоприсоединения производных 3,3,3-трифторпропена, имеющих в положении 1 или 2 серосодержащий заместитель, сгруппированы по типу образующегося гетероциклического соединения. В некоторых случаях обсуждается также синтетическое или биологическое применение получаемых гетероциклов.

Циклоприсоединение к азометинилидам. Синтез пирролидинов

Реакция циклоприсоединения *N*-бензилазометинилида **4**, который генерируется *in situ* из (метоксиметил)(триметилсилилметил)-*N*-бензиламина (**3**) в присутствии каталитических количеств TFA в CH₂Cl₂ при комнатной температуре, к производным 3,3,3-трифторпропена, замещенным в положении 1 (соединение **1**)² или 2 (соединение **2**)³ серосодержащей функциональной группой, приводит к образованию *N*-бензил-4-(трифторметил)- и *N*-бензил-3-(трифторметил)пирролидинов **5**, **6** с выходами 85–93 и 65–84% соответственно (схема 1). В случае *транс*-олефинов **1** циклоприсоединение с образованием аддуктов **5** протекает



 $R^1 = SO_2Me$, SO_2NMe_2 , $S(O)(NCO_2Et)Me$; $R^2 = SPh$, S(O)Ph, SO_2Ph

стереоспецифично. При восстановительном дебензилировании соединений 5 водородом на палладиевом катализаторе были получены соответствующие *NH*-пирролидины.²

При использовании в реакции с 1-фенилсульфонил-3,3,3-трифторпропеном (1) азометинилида – енолята *N*-бензилиденглицината **8**, генерируемого действием LDA на имин **7** в ТГФ при -78° С, региоселективно образуется 2,3,4,5-тетразамещенный *NH*-пирролидин **9** в виде смеси стереоизомеров с выходом 58% (схема 2).⁴

Схема 2



С применением хиральных комплексов меди Cu(II) и (S)-Tol-BINAP реакции асимметрического циклоприсоединения различных (β -полифторалкил/алкенил)арилсульфонов 1 в присутствии Et₃N в ТГФ с иминоэфирами глицина и аланина 10 – предшественниками азометинилида 11 – использовались в качестве практичного метода получения полизамещенных полифторалкилпирролидинов 12 с четырьмя хиральными центрами с высокими выходами (82–97%), а также высокой энантио- и диастереоселективностью (схема 3).⁵







Циклоприсоединение к тиокарбонилилиду. Синтез тетрагидротиофенов

Циклоприсоединение тиокарбонилилида 14, который генерируется *in situ* из (хлорметил)(триметилсилилметил)сульфида (13) в присутствии CsF при кипячении в MeCN, к производным (*E*)-3,3,3-трифторпропена 1, содержащим в положении 1 сульфонильный, сульфамидный или сульфоксиминный заместитель, протекает стереоспецифично с образованием 4-(трифторметил)тетрагидротиофенов 15 с выходами 65–83% (схема 4).⁶ В результате реакций окисления и окислительного иминирования тиоланов 15 были синтезированы функционализированные циклические 4-(трифторметил)тетрагидротиофенил-*S*-оксиды, *S*,*S*-диоксиды, а также *S*-имино-*S*-оксиды.⁶

Схема 4



 $R = SO_2Me$, SO_2NMe_2 , $S(O)(NCO_2Et)Me$

Циклоприсоединение к изоцианометилидам и нитрилилидам. Синтез пирролинов и пирролов

Взаимодействие 1-сульфонил- и 1-сульфамоил-(Е)-3,3,3-трифторпропенов 1 с изоциануксусным эфиром 16 в MeCN с использованием каталитических количеств AgOAc проходит региоселективно при комнатной температуре с образованием 3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролов (Δ^2 -пирролинов) 17 с выходами 48-75% (схема 5).⁷ В случае реакции алкена 1 с иминосульфонильным заместителем ($R^1 = S(O)(NCO_2Et)Me$) промежуточно образующийся пирролиносульфоксимин 17 претерпевает ароматизацию цикла с отшеплением метан(N-карбэтокси)имидосульфиновой кислоты и образованием этил-2-пирролкарбоксилата 18 (схема 5). При проведении реакции алкенов 1 и изоцианида 16 в присутствии основания (t-BuOK) в ТГФ вследствие in situ элиминирования серосодержащего фрагмента из циклоаддуктов 17 однореакторно образуется пиррол 18 (схема 5).⁷ Производное пиразолина 17 с метилсульфонильной группой было использовано в синтезе 4-метансульфонил-3-(трифторметил)пирролидин-2-карбо-



 $R = SO_2Me$, SO_2p -Tol, SO_2NMe_2

новой кислоты, которую можно рассматривать как фтор- и серосодержащий аналог пролина.⁷

Реакции алкенов 1 с изоцианометилид-анионом, полученным из (тозилметил)изоцианида 19 в присутствии 2 экв. основания (*t*-BuOK) в ТГФ, протекают с образованием 4-(трифторметил)-1*H*-пирролов 21 с выходами 57–88% (схема 6).⁷ Промежуточно образующиеся в данной реакции α -тозилпирролины 20 претерпевают *in situ* элиминирование толуолсульфоната с образованием пирролов 21 (реакция Ван Леузена) (схема 6).

Схема 6



При циклоприсоединении 1-фенилсульфонил-3,3,3трифторпропена (1) к нитрилилиду 23, образующемуся из *S*-метил-*N*-(триметилсилил)метил-4-(хлорфенил)тиоимидата (22) при нагревании в среде гексаметилфосфотриамида (HMPA) и присутствии H₂O, был получен 4-(трифторметил)-2-(4-хлорфенил)пиррол (25) с выходом 28% вследствие десульфонилирования промежуточного сульфонилированного пирролина 24 (схема 7).⁸ Соединение 25 применялось в синтезе ряда 2-арил-4-бром-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрилов как агентов, обладающих инсектицидной активностью.⁸



Циклоприсоединение к диазосоединениям, нитрилиминам и азометиниминам. Синтез пиразолинов, пиразолов и пиразолидинов

Циклоприсоединение диазометана (26) к производным 3,3,3-трифторпропена 2, содержащим в положении 2 сульфанильную, сульфинильную или сульфонильную группу, протекает региоселективно в Et₂O при комнатной температуре с образованием 3-замещенных производных 3-(трифторметил)-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (Δ^1 -пиразолинов) 27, термическая стабильность которых зависит от природы серосодержащего заместителя (схема 8).³ Пиразолинтиоэфир 27 (R² = SPh) стабилен при перегонке. Сульфинилированный пиразолин 27 (R² = S(O)Ph) в условиях термолиза при 80°C претерпевает отщепление фенилсульфената, образуя 3-(трифторметил)пиразол (28). Сульфонилпиразолин 27 ($R^2 = SO_2Ph$) может быть выделен в чистом виде, но при термолизе образует сложную смесь продуктов.³ В реакциях диазометана (26) с серосодержащими 1-замещенными производными 3,3,3-трифторпропена **1** в МТБЭ при комнатной температуре наблюдается образование региоизомерных циклоаддуктов – 4-(трифторметил)- и 3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*пиразолов (Δ^2 -пиразолинов) **29** и **30** (схема 8).⁹ Региоизомеры **30** в условиях реакции при элиминировании серосодержащего заместителя превращаются в пиразол **28** (схема 8).⁹

Схема 8



$$\label{eq:rescaled} \begin{split} \mathsf{R}^1 &= \mathsf{SO}_2\mathsf{Me}, \, \mathsf{SO}_2\mathsf{NMe}_2, \, \mathsf{S}(\mathsf{O})(\mathsf{NCO}_2\mathsf{Et})\mathsf{Me} \\ \mathsf{R}^2 &= \mathsf{SPh}, \, \mathsf{S}(\mathsf{O})\mathsf{Ph}, \, \mathsf{SO}_2\mathsf{Ph} \end{split}$$

Циклоприсоединение диазоуксусного эфира **31** ($\mathbb{R}^3 = \mathrm{CO}_2\mathrm{Et}$) к олефинам **2** в $\mathrm{Et}_2\mathrm{O}$ или PhH при комнатной температуре проходит региоселективно с получением производных 5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (Δ^2 -пиразолинов) **32**, которые при нагревании вследствие ароматизации цикла образуют пиразол **33** (схема 9).³

Схема 9



Реакции алкенов 1 с диазоуксусным эфиром 31 $(R^3 = CO_2Et)$ в Et₂O и с 2,2,2-трифтордиазоэтаном **31** (R³ = CF₃), который генерируется *in situ* из гидрохлорида 2,2,2-трифторэтиламина под действием NaNO₂ в двухфазной системе CH₂Cl₂-H₂O, протекают с образованием изомерных 5(3)-замещенных 4-трифторметил-3,4(4,5)-дигидро-2(1)Н-пиразолов 34 и 4-замещенных 5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-пиразолов 35. При этом, в зависимости от природы серосодержащего заместителя, первоначальные аддукты циклоприсоединения могут претерпевать дальнейшие превращения. Пиразолины 34 и 35 с сульфонильным заместителем являются стабильными, тогда как пиразолины 34 и 35 с сульфамидным и сульфоксиминным заместителем в реакционной смеси подвергаются спонтанной ароматизации цикла с образованием пиразольных производных **36** и **33** соответственно (схема 9).⁹

При циклоприсоединении 1-сульфонил- и 1-сульфамоил-(Е)-3,3,3-трифторпропенов 1 к *N*-фенилнитрилимину 38, который генерируется in situ из фенилгидразилиденхлоридов 37 в присутствии избытка Et₃N, при нагревании в PhMe образуются региоизомерные циклоаддукты – производные 5-(трифторметил)- и 4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (Δ^1 -пиразолины) 39 и 40. Последние в условиях реакции вследствие элиминирования серосодержащего фрагмента превращаются в 4-(трифторметил)-1-фенил-1*H*-пиразолы 41 (схема 10).9 При взаимодействии нитрилимина 38 и олефина 1 с иминосульфонильным заместителем $(R¹ = S(O)(NCO_2Et)Me)$ оба промежуточно образующихся региоизомерных пиразолина 39 и 40 в условиях реакции претерпевают отшепление метан(*N*-карбэтокси)имидосульфиновой кислоты и превращаются в пиразолы 42 и 41 соответственно (схема 10).

В реакциях циклоприсоединения (*E*)-α,β-ненасыщенных β-фторалкил-2-пиридил- и фенилсульфонов 1 с





рядом ароматических, гетероароматических и алифатических азометиниминов **43** в мягких условиях (нагревание в MeCN) и в отсутствие катализаторов региоселективно образуются в виде рацемических смесей трифторметилированные *N*,*N*-бициклические пиразолидиноны **44**, выделенные с высокими выходами, а также хорошими и высокими показателями экзо-селективности (схема 11).¹⁰

Схема 11



 $R = Ph, 2-Py; R^1 = Alk, Ar, Het$

Циклоприсоединение к нитронам и нитрилоксидам. Синтез изоксазолидинов, изоксазолинов и изоксазолов

Циклоприсоединение (Е)-1,1,1-трифтор-3-фенил- и 2-пиридилсульфонилпропена 1 к нитронам 45 протекает региоселективно при кипячении в PhMe¹¹ либо при нагревании в MeCN¹⁰ и приводит к образованию замещенных 4-сульфонил-5-(трифторметил)изоксазолидинов 46, выделенных с выходами 39-99% и высокой стереоселективностью (схема 12). Аналогичные реакции с 1-(метансульфонил)-1-(трифторметил)алленами 47, выступающими активными 1,3-диполярофилами, протекают гладко в PhH уже при комнатной температуре в отсутствие катализаторов и приводят к получению с высокими выходами (86-94%) в виде единственных изомеров полизамещенных изоксазолидиновых производных 48, содержащих экзоциклическую связь C=C (схема 12).¹² Как предшественники различных ациклических соединений изоксазолидины 48 применялись для получения соответствующих трифторметилированных син-3-аминоспиртов посредством последовательных реакций восстановительного десульфонилирования и каталитического гидрирования.¹¹

Для асимметрического варианта циклоприсоединения к нитронам **45** использовались оптически активные



α,β-ненасыщенные трифторметиларилсульфоны 1, содержащие хиральную N,N-диалкиламиноэтильную группу в *орто*-положении. При этом, соответствующие 5-(трифторметил)изоксазолидины 49 были региоселективно получены из нитронов 45 при нагревании в PhMe с выходами 58–80% и с диастереоселективностью 36– 56% (схема 13).¹³

Схема 13



 $R^1 = R^2 = Me; R^1 + R^2 = (CH_2)_5; R^1 = Me; R^2 = Pr; R^3 = Me, Bu, Ph$

Асимметрический вариант циклоприсоединения был реализован также с помощью хирального катализа. Так, широкий спектр оптически чистых 5-(фторалкил)изоксазолидинов 50 с высокими выходами (81-97%), а также с высокой диа- и энантиоселектвностью (83-99% ее) был получен в реакциях асимметрического циклоприсоединения ряда α,β-ненасыщенных фторалкил-2-пиридилсульфонов 1 с различными ароматическими и алифатическими нитронами 45 в присутствии Ni(II)бис-(оксазолинового) катализатора (S,S)-Ph-dbfox (схема 14).¹⁴ Продукты 50 нашли применение в асиммметрическом синтезе энантиообогащенных α-трифторметилированных ү-аминоспиртов, а также для получения хиральных трифторметилзамещенных производных 1,3-оксазинан-2-она как соединений с потенциальной противовирусной активностью.¹⁴





пиридилсульфонов 1 к различным нитрилоксидам 52 (R = Alk, Ar, Het), образующимся из соответствующих *N*-гидроксиимидоилхлоридов 51 при действии основания (K₂CO₃) в Et₂O при комнатной температуре, протекают с образованием производных 5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазола 53 (48–85%) с высокой регио- и диастереоселективностью (dr > 99:1) (схема 15).¹⁵ Соединения 53 под действием DBU могут быть легко превращены в соответствующие 5-фторалкил-2-изоксазолы 55 вследствие отщепления пиридилсульфонильного заместителя (схема 15).¹⁵ В аналогич-



ных реакциях производных (*E*)-3,3,3-трифторпропена 1 ($R_F = CF_3$), содержащих в положении 1 сульфонильный, сульфоксиминный или сульфамидный заместитель, с *N*-оксидом этилцианокарбоксилата **52** ($R = CO_2Et$), генерируемым *in situ* из этилоксиминохлорацетата **51** при кипячении в PhMe, образуется смесь региоизомерных циклоаддуктов – 5-(трифторметил)- и 4-(трифторметил)-4,5-дигидроизокзазолов **53** и **54** (схема 15).¹⁶ Последние в условиях реакции образуют изоксазол **56**, который является продуктом спонтанного элиминирования серосодержащего фрагмента из изоксазолинов **54** (схема 15).¹⁶

Циклоприсоединение к азидам. Синтез 1,2,3-триазолов

Циклоприсоединение (*E*)-перфторалкил-2-фенилсульфонилэтенов 1 к 6-азидо-α-D-галактозе и -альтрозе 57 при кипячении в PhMe сопровождается десульфонилированием промежуточных 1,2,3-триазолинов 58 и образованием производных 1,2,3-триазола 59 в виде одного региоизомера, выделенных с выходами 40–75% (схема 16).¹⁷ Данные реакции использовались для



получения реверсных нуклеозидов фторалкилзамещенных 1,2,3-триазолов, присоединенных к атому С-6 сахаров как потенциально биологически активных соединений.¹⁷

Таким образом, в настоящем обзоре впервые сгруппированы данные о синтезе трифторметилзамещенных серосодержащих пятичленных гетероциклов с использованием методологии 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения функционализированных производных 3,3,3-трифторпропена, а также продемонстрировано влияние природы заместителей в исходных субстратах на регионаправленность, региоселективность реакций и строение циклоаддуктов. Практическая ценность данного синтетического подхода при использовании в качестве диполярофилов фтор- и серосодержащих олефиновых субстратов заключается в возможности одновременного введения в молекулу гетероцикла как фторалкильной группы, так и экзоциклического серосодержащего фрагмента. Получаемые таким путем гетероциклы являются перспективными объектами химико-биологических исследований, а некоторые из них вследствие выявленной биологической активности нашли и практическое применение. Имеющийся на сегодняшний день обширный спектр доступных 1,3-диполей различной природы предполагает несомненное развитие представленного в обзоре синтетического направления для получения новых труднодоступных гетероциклических соединений.

Список литературы

 (a) Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, 2002.
(b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Chem. Rev. 1998, 98, 863. (c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. Chem. Rev. 2008, 108, 2887. (d) Hashimoto, T.; Maruoka, K. Chem. Rev. 2015, 115, 5366.

- Markitanov, Yu. M.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Yu. G.; Mykhalchuk, V. L.; Grafova, I. A.; Grafov, A. V. Chem. Heterocycl. Compd. 2016, 52, 503. [Химия гетероцикл. соединений 2016, 52, 503.]
- Plancquaert, M.-A.; Redone, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* 1996, 52, 4383.
- Taguchi, T.; Tomizawa, G.; Kawara, A.; Nakajima, M.; Kobayashi, Y. J. Fluorine Chem. 1988, 40, 171.
- Cheng, F.; Kalita, S. J.; Zhao, Z.-N.; Yang, X.; Zhao, Y.; Schneider, U.; Shibata, N.; Huang, Y.-Y. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* 2019, *58*, 16637.
- Markitanov, Yu. M.; Timoshenko, V. M.; Rudenko, T. V.; Rusanov, E. B.; Shermolovich, Yu. G. J. Sulfur Chem. 2019, 40, 629.
- Markitanov, Yu. N.; Timoshenko, V. M.; Rusanov, E. B.; Shermolovich, Yu. G. Chem. Heterocycl. Compd. 2021, 57, 253. [Химия гетероцикл. соединений 2021, 57, 253.]
- Kuhn, D. G.; Kamhi, V. M.; Furch, J. A.; Diehl, R. E.; Lowen, G. T.; Kameswaran, V. *Pestic. Sci.* **1994**, *41*, 279.
- Markitanov, Yu. N.; Timoshenko, V. M.; Mykhaylychenko, S. S.; Rusanov, E. B.; Khyzhan A. I.; Shermolovich, Yu. G. Chem. Heterocycl. Compd. 2021, 57, 1107. [Химия гетероцикл. соединений 2021, 57, 1107.]
- Kou, Y.-D.; Zhao, Zh.-N.; Yang, X.; Kalita, S. J.; Chen, X.-J.; Xie, Zh.-Zh.; Zhao, Y.; Huang, Y.-Y. Asian J. Org. Chem. 2018, 7, 1830.
- 11. Tsuge, H.; Okano, T.; Eguchi, S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 2761.
- 12. Li, J.-L.; Yang, X.-J.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Tetrahedron Lett.* 2017, 58, 3377.
- 13. Tsuge, H.; Okano, T.; Eguchi, S.; Kimoto, H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 1581.
- 14. Yang, X.; Cheng, F.; Kou, Y.-D.; Pang, S.; Shen, Y.-C.; Huang, Y.-Y.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1510.
- Ou, Zh.; Huang, Q.; Kou, Y.-D.; Cheng, F.; Kalita, S. J.; Zhao, Zh.-N.; Huang, Y.-Y. Asian J. Org. Chem. 2019, 8, 2184.
- 16. Markitanov, Yu. N.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Yu. G. *Chem Heterocycl Compd.* **2018**, *54*, 89. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 89.]
- 17. Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H. J. Fluorine Chem. 2000, 104, 135.