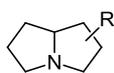


Синтез производных пирролизидина (микрообзор)

Андрей В. Смолочкин^{1*}, Танзиля С. Ризбаева¹

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: smolochkin@iopc.ru

Поступило 14.08.2023
Принято 3.01.2024



В обзоре обобщены методы синтеза производных пирролизидина (гексагидро-1*H*-пирролизина), опубликованные за последние пять лет. Эти методы могут быть условно разделены на две большие группы: синтез из производных пирролидина и циклизация ациклических прекурсоров.

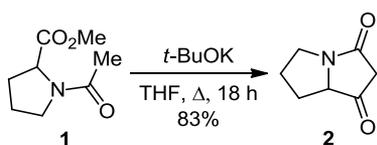
Введение

Фрагмент пирролизидина входит в состав алкалоидов, проявляющих сильную гепатотоксическую, нейротоксическую, генотоксическую, цитотоксическую активность.^{1–4} Например, полигидроксилированный пирролизидиновый алкалоид гиацинтацин был выделен из растений семейства гиацинтовых. Выделено и описано более 20 соединений этой группы, среди них эффективные ингибиторы гликозидазы гиацинтацины C₂ и C₃ из лукович *Scilla socialis*.⁵ (–)-Изоретронеканол выделен из растений рода бобовых *Crotalaria spectabilis* в

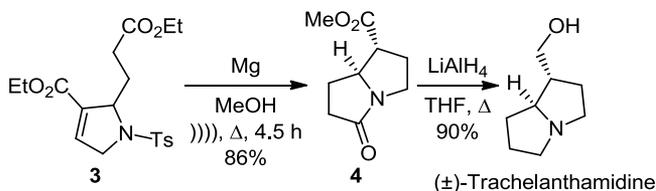
1942 г.,^{6,7} а его энантиомер – в 1948 г. из *Lindelofia anchusoides*.⁸ В недавних обзорах, посвященных синтезу пирролизидинов,^{9–11} избирательно рассматриваются методы, основанные преимущественно на циклизации производных пирролидина, в частности пролина, позволяющие получать продукты с высокой оптической чистотой. Их недостатком является невозможность легко вводить фармакофоры в различные положения пирролизидина. Методы синтеза пирролизидинов из ациклических предшественников отдельно не рассматривались.

Синтез пирролизидинов из производных пирролидина

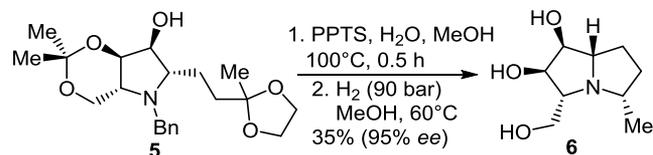
Тетрагидро-1*H*-пирролизин-1,3(2*H*)-дион (**2**) был получен из пирролидина **1** реакцией Дикмана.¹²



В аналогичном синтезе на первой стадии с помощью Mg в MeOH происходит удаление *N*-тозилной защитной группы пирролина **3**. На второй – происходит циклизация, диастереоселективное восстановление α,β-ненасыщенного эфира и переэтерификация с образованием лактама **4**. Последующее восстановление сложноэфирной и лактамной групп позволило получить рацемический трахелантамидин.¹³



Благодаря наличию в структуре соединения **5** 1,3-диоксанового и диоксоланового фрагментов возможна его циклизация до пирролизидина **6**.¹⁴ Этот метод позволяет получить продукт с энантиомерным избытком 95%.



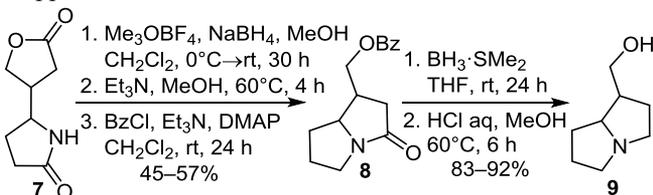
Андрей Владимирович Смолочкин защитил кандидатскую диссертацию в 2015 г. В настоящее время является старшим научным сотрудником Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. Области научных интересов: химия ацеталей, пирролинов, азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов.



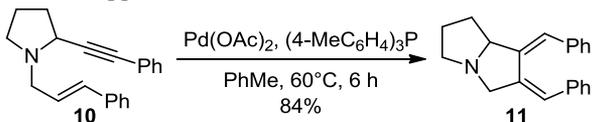
Танзиля Салиховна Ризбаева защитила кандидатскую диссертацию в 2020 г. В настоящее время является младшим научным сотрудником Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. Области научных интересов: химия азотсодержащих ацеталей и азотсодержащих гетероциклических соединений.

Синтез пирролизидинов из производных пирролидина (окончание)

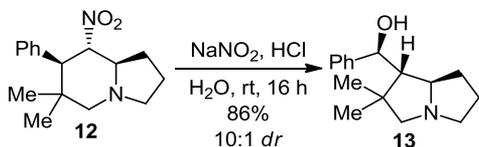
В зависимости от выбранного диастерео- и энантиомера исходного соединения **7** можно энантиоселективно получить (+)- и (-)-изоретронеканолы, (+)-лабурнин или (-)-трахелантамидин.¹⁵ Лактам **7** селективно восстанавливается действием Me_3OBF_4 и NaBH_4 . Циклизация под действием Et_3N промежуточного соединения и бензильная защита первичной группы OH , восстановление действием $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ бициклического лактама **8** и удаление защитной группы приводит к пирролизидиновым алкалоидам **9**.



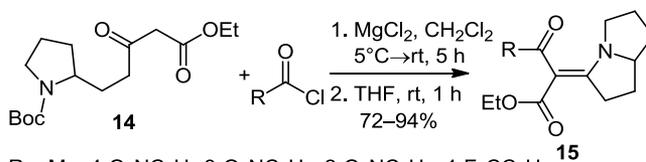
Внутримолекулярная циклизация пирролидина **10** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ приводит к образованию пирролизидина **11**.¹⁶



Необычный синтез пирролизидина **13** проведен обработкой октагидроиндолизидина **12** NaNO_2 в HCl , сопровождающейся сужением пиперидинового цикла, что позволяет выделить соединение **13** с выходом 86%.¹⁷

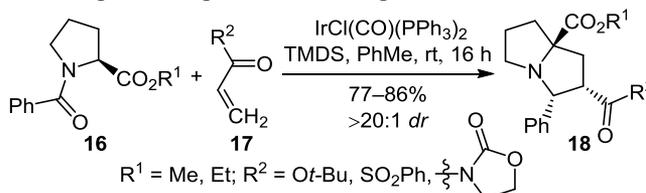


Пирролизидины **15** были получены реакцией β -кетоэфира **14** с хлорангидридами кислот в присутствии MgCl_2 и пиридина с последующей обработкой трифторуксусной кислотой.¹⁸ Во всех случаях были выделены только *E*-изомеры.



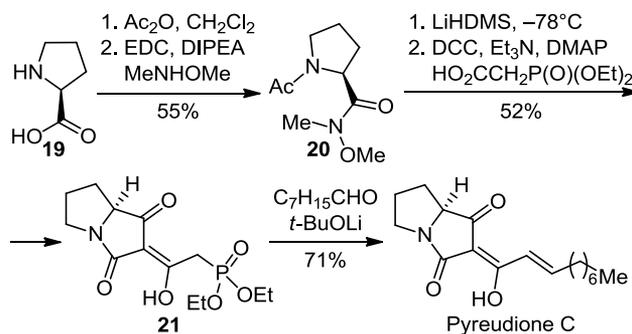
$R = \text{Me}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OCHC}_6\text{H}_4, 2\text{-Fur}, \text{CO}_2\text{Et}$

При взаимодействии производных пролина **16** и алкенов **17**, катализируемом комплексом Виска $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ в присутствии тетраметилдисилоксана (TMDS), образуются гетероциклы **18**. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения генерируемого в процессе азотинида протекает регио- и диастереоселективно.¹⁹



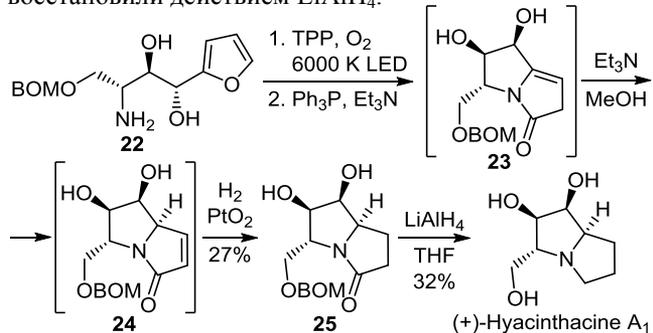
$R^1 = \text{Me}, \text{Et}; R^2 = \text{Ot-Bu}, \text{SO}_2\text{Ph}, \frac{1}{2}\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$

Оригинальный метод предложен для получения пиреудиона **C**.²⁰ Ацетилирование и последующая обработка пролина 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимидом (EDC) и диизопропилэтиламино (DIPEA) позволили выделить амид Вайнреба **20**. Конденсация Дикмана и реакция с диэтилфосфоноксусной кислотой привели к фосфонату **21**, который конденсировали с октаналем.



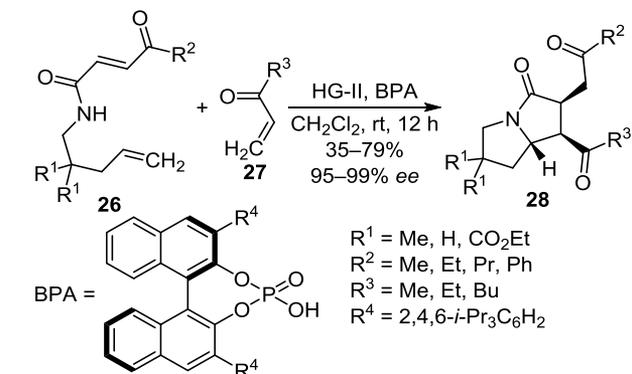
Синтез пирролизидинов циклизацией ациклических прекурсоров

Для синтеза (+)-гиацинтактина A_1 сначала фотооксигенацией аминдиола **22** получили пирролизин **23**. Затем в результате изомеризации последнего и последующего восстановления изомера **24** образовался лактам **25** в виде одного диастереомера, который восстановили действием LiAlH_4 .²¹



BOM = BnOCH_2 , TPP = tetraphenylporphyrin

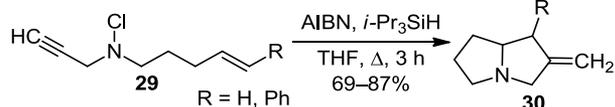
В присутствии катализатора Ховейды–Грabbса (HG-II) и хиральной кислоты ВРА реакции амидов **26** и кетонов **27** приводят к производным пирролизидина **28**. Этот метод отличается хорошим выходом продукта и энантиомерным избытком, достигающим 99%.²²



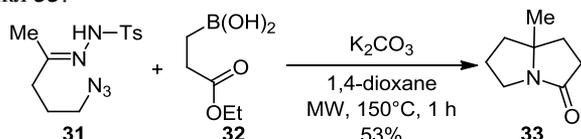
$R^1 = \text{Me}, \text{H}, \text{CO}_2\text{Et}$
 $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Ph}$
 $R^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}$
 $R^4 = 2,4,6\text{-}i\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$

Синтез пирролизидинов циклизацией ациклических прекурсоров (окончание)

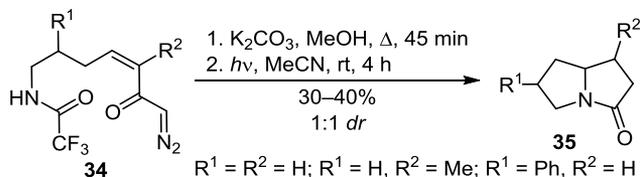
Следует упомянуть циклизацию *N*-хлораминов **29** при обработке их азобисизобутиронитрилом (AIBN) и *i*-Pr₃SiH при кипячении в ТГФ, в результате которой образуются пирролизидины **30** в виде смеси диастереомеров с большим преобладанием *цис*-изомера.²³



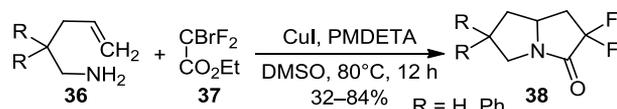
Реакция между гидразоном **31** и бороновой кислотой **32**, протекающая в присутствии поташа в диоксане при микроволновом облучении, позволяет получить гетероцикл **33**.²⁴



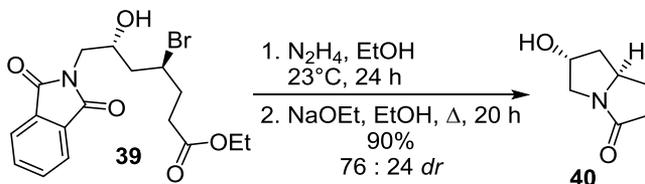
Другой метод синтеза пирролизидинов **35** включает снятие трифторацетатной защиты с аминогруппы, внутримолекулярную аза-реакцию Михаэля и фотохимическую перегруппировку Вольфа в исходном функционализированном диазокетоне **34**.²⁵ Реакция протекает без какой-либо стереоселективности.



Реакцией ω-аминоолефинов **36** с этилбромдифторацетатом **37** в присутствии CuI и пентаметилдиэтилентриамина (PMDETA) получили дифторированные пирролизидины **38** в виде смеси стереоизомеров.²⁶



Циклизация сложного эфира **39** в присутствии N₂H₄ в EtOH с последующей обработкой NaOEt приводит к образованию пирролизидина **40**.²⁷

**Заключение**

Циклизация производных пирролизидина является весьма удобным и привлекательным методом синтеза различных пирролизидинов. Существенным недостатком этого подхода является необходимость синтеза производного пирролизидина, содержащего в положении 1 либо 2 функциональную группу, по которой происходит циклизация. Это увеличивает количество стадий и усложняет варьирование заместителей в пирролизидиновом цикле. Зачастую приходится использовать

дорогие металлосодержащие катализаторы. В то же время количество методов синтеза пирролизидинов из ациклических прекурсоров крайне ограничено. Тем не менее этот метод обладает значительными преимуществами – высоким выходом продукта и широкой возможностью варьировать заместители в бициклической системе. Поэтому проведение исследований в этом направлении открывает новые перспективы в синтезе пирролизидинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской государственной программы «Исследования и разработки с приоритетным поддержанием отечественных технологий» на период 2022–2027 гг. (грант № 23-73-01061, <https://rscf.ru/project/23-73-01061/>).

Список литературы

- Coulombe, R. A. *Adv. Food Nutr. Res.* **2003**, *45*, 61.
- Moreira, R.; Pereira, D. M.; Valentão, P.; Andrade, P. B. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1668.
- Wei, X.; Ruan, W.; Vrieling, K. *Molecules* **2021**, *26*, 1970.
- Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. *Molecules* **2019**, *24*, 498.
- Kato, A.; Kato, N.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Fleet, G. W. J.; Kuriyama, C.; Ikeda, K.; Asano, N.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 993.
- Adams, R.; Hamlin, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2597.
- Adams, R.; Carmack, M.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2593.
- Labenskii, A. S.; Men'shikov, G. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1948**, *18*, 1836.
- Bhat, C.; Tilve, S. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5405.
- Martinez, S. T.; Belouezane, C.; Pinto, A. C.; Glasnov, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 223.
- Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131031.
- Khalifa, M. M.; Philkhana, S. C.; Golden, J. E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 464.
- Blank, B. R.; Andrews, I. P.; Kwon, O. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 4352.
- Bergeron-Brlek, M.; Meanwell, M.; Britton, R. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6903.
- Sarkale, A. M.; Appayee, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4355.
- Mao, Z.-Y.; Liu, Y.-W.; Ma, R.-J.; Ye, J.-L.; Si, C.-M.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14170.
- Klose, I.; Di Mauro, G.; Kaldre, D.; Maulide, N. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1306.
- Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 527.
- Yamazaki, K.; Gabriel, P.; Di Carmine, G.; Pedroni, J.; Farizyan, M.; Hamlin, T. A.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7489.
- Quintela-Varela, H.; Jamieson, C. S.; Shao, Q.; Houk, K. N.; Trauner, D. *Angew. Chem., Intl. Ed.* **2020**, *59*, 5263.
- Parmar, K.; Haghshenas, P.; Gravel, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1416.
- Escolano, M.; Torres Fernández, J.; Rabasa-Alcañiz, F.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9433.
- Sirinimal, H. S.; Hebert, S. P.; Samala, G.; Chen, H.; Rosenhauer, G. J.; Schlegel, H. B.; Stockdill, J. L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6340.
- Florentino, L.; López, L.; Barroso, R.; Cabal, M.-P.; Valdés, C. *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 1293.
- Santiago, J. V.; Burtoloso, A. C. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2822.
- Wang, X.; Li, M.; Yang, Y.; Guo, M.; Tang, X.; Wang, G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2151.
- Hayashi, H.; Kaga, A.; Wang, B.; Gagosz, F.; Chiba, S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7535.