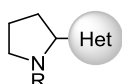


Синтез (гетероарил)пирролидинов (микрообзор)

Альмир С. Газизов^{1*}, Андрей В. Смолобочкин¹

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

Поступило 23.04.2018
Принято 17.07.2018



В обзоре обобщены проиллюстрированные наиболее типичными примерами направления и методы синтеза гетероарилзамещенных производных пирролидина, опубликованные в период с 2016 по 2018 г. Описанные методы разделены на две основные группы: введение гетероциклического заместителя в пирролидин или его производные и построение пирролидинового цикла, содержащего гетероциклические заместители, из замещенных ациклических прекурсоров.

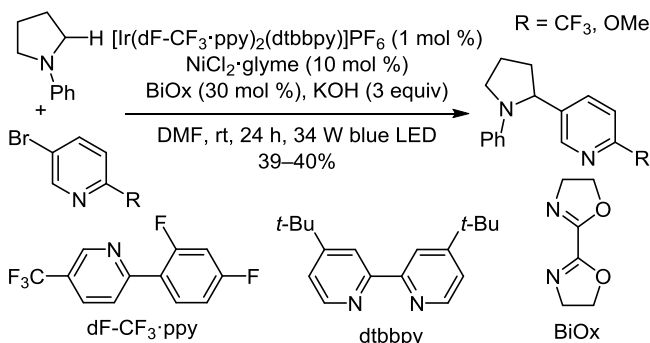
Введение

На протяжении последних десятилетий производные пирролидина продолжают оставаться объектом пристального внимания как химиков-синтетиков, так и исследователей, занятых поиском новых биологически активных веществ широкого спектра действия. Этот структурный фрагмент встречается во многих известных природных и синтетических биологически активных соединениях.¹ На

настоящий момент существует два основных подхода к синтезу подобных соединений. Первый подход сводится к модификации уже полученного гетероцикла. Второй подход объединяет методы, позволяющие осуществить синтез целевых соединений межмолекулярной циклизацией соединений-предшественников, включающих в свой состав необходимый гетероарильный фрагмент.

Введение гетероциклического заместителя в пирролидин и его производные

Для введения гетероциклического заместителя в пирролидин и его производные наиболее широко используются различные реакции кросс-сочетания с участием гетероароматического реагента и модифицированного тем или иным заместителем пирролидина.^{2,3} Не менее часто используются реакции окислительного кросс-сочетания,^{4–6} в том числе фотоокислительные реакции.^{7–10} В качестве примера можно привести катализируемое комплексами Ir(III) и Ni(II) взаимодействие *N*-фенилпирролидина с бромпиридинами.¹⁰



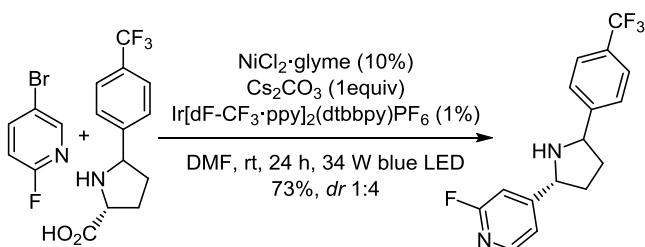
Альмир С. Газизов родился в 1980 г. в Казани, Россия. В 2006 г. получил степень кандидата химических наук (ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, научный руководитель д. х. н., проф. А. Р. Бурилов), в 2016 г. получил степень доктора химических наук (там же). На настоящий момент является старшим научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН. Научные интересы: химия азотсодержащих ацеталей и гетероциклических соединений, фосфорорганическая химия.



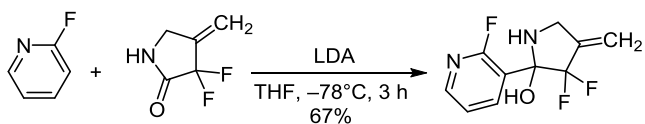
Андрей В. Смолобочкин родился в 1989 г. в Ульяновской области, Россия. В 2015 г. получил степень кандидата химических наук (ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, научный руководитель д. х. н., проф. А. Р. Бурилов). В настоящее время является научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН. Научные интересы: химия ацеталей, азотсодержащих гетероциклических соединений и полифенолов.

Введение гетероциклического заместителя в пирролидин и его производные (окончание)

Описано и электроокислительное кросс-сочетание *N*-метилпирролидона и бензотриазола.¹¹ Достаточно часто для синтеза 2-гетероарилпирролидинов, в том числе энантиомерно чистых,¹² используется декарбоксилирование производных пролина.^{13,14}

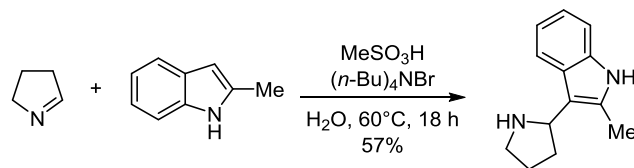


Среди менее распространенных способов синтеза 2-гетероарилпирролидинов отметим радикальное гетероариллирование 1-метилпирролидина¹⁵ и 1-метилпирролидин-2-она,¹⁶ а также взаимодействие пирролидин-2-онов с металлоорганическими реагентами, приводящее к образованию 2-гетероарил-2-гидроксипирролидинов.¹⁷

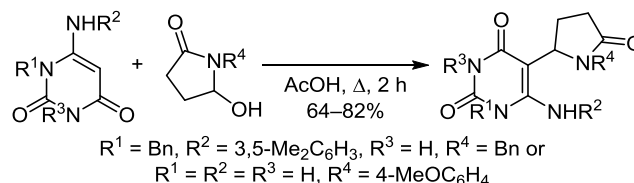


Особый интерес представляют немногочисленные примеры присоединения электроноизбыточных гетероциклических соединений, в частности индола и фурана,

к 1-¹⁸ или 2-пирролинам¹⁹ под действием кислотных катализаторов. Вероятно, первой стадией этих реакций является образование циклического катиона иминия, который и выступает в качестве активной частицы.



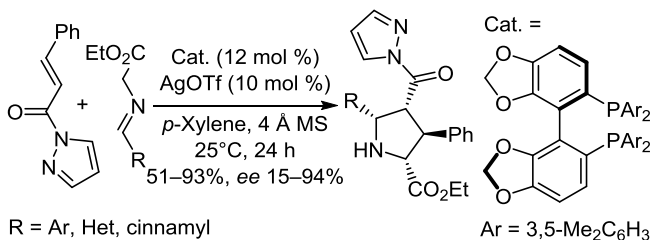
Родственной реакцией является упоминаемое в нескольких работах катализируемое кислотой замещение алкоксильной либо гидроксильной группы в 2-алкокси- и 2-гидроксипирролидинах.^{20,21}



К общим недостаткам этого подхода следует отнести использование дорогостоящих катализаторов и в ряде случаев^{5,9,15,16} протекание побочных реакций. Необходимость предварительного синтеза исходного гетероцикла также зачастую усложняет синтетическую схему и приводит к снижению выходов целевых соединений.

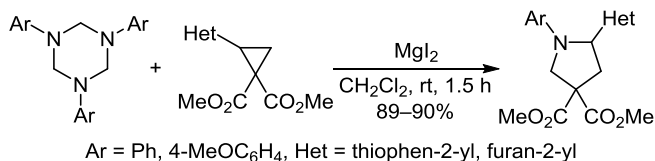
Построение пирролидинового цикла, содержащего гетарильные заместители

Вторым подходом к синтезу гетероарилзамещенных пирролидинов является циклизация соответствующим образом замещенных ациклических прекурсоров. Наиболее часто применяется [3+2]-циклоприсоединение активированных алкенов к азотиниридам. Активация кратной связи алкена достигается введением электроноакцепторного заместителя – карбоксильной либо карбонильной группы, нитрогруппы, реже – цианогруппы. Как правило, эти реакции протекают с высокой степенью стереоселективности, что достигается использованием сложных хиральных металлокатализаторов. В качестве примера можно привести катализируемое хиральным комплексом Ag(I) 1,3-диполярное циклоприсоединение иминов глицина к (*E*)-3-фенил-1-(1*H*-пирозол-1-ил)проп-2-ен-1-ону.²²



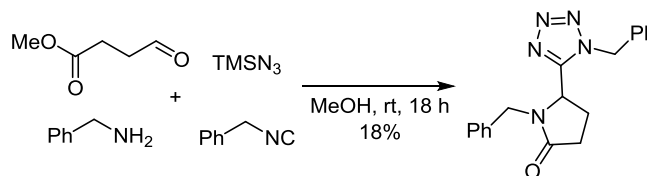
Вообще следует отметить, что имины α -аминокислот и их производных весьма часто используются в подобных реакциях в качестве 1,3-диполярных реагентов, что, вероятно, обусловлено поиском соединений с практически полезными свойствами в ряду производных пролина. Из других реакций этого же типа стоит упомянуть использование в качестве 1,3-диполярных реагентов иминов α -аминофосфонатов, позволившее авторам осуществить синтез фосфорсодержащих аналогов пролина.²³

Описано также катализируемое MgI_2 взаимодействие сложного эфира 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты с 1,3,5-триазидами, приводящее к фуран-2-ил- и тиофен-2-илпирролидиндикарбоксилатам.²⁴



Построение пирролидинового цикла, содержащего гетарильные заместители (окончание)

Заслуживает упоминания четырехкомпонентная реакция с участием метил-4-оксобутаноата, изонитрила, азидо и первичного амина, приводящая к образованию тетразолзамещенных производных пирролидин-2-она.²⁵ В целом данному подходу также присущи недостатки, отмеченные выше: необходимость зачастую трудоемкого синтеза исходных соединений, использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жесткие условия реакции.

**Выводы**

Таким образом, приведенный анализ литературных данных свидетельствует, что в последние годы наиболее широко используемыми подходами к синтезу гетероарилзамещенных пирролидинов являются реакции кросс-сочетания, а также [3+2]-циклоприсоединения. В качестве катализаторов при этом, как правило, используются различные металлокомплексы. Методам синтеза (гетероарил)пирролидинов, позволяющим

получать целевые соединения без использования металлокомплексных катализаторов и не требующим предварительного многостадийного синтеза исходных соединений, уделено меньше внимания, хотя, учитывая возросшее значение принципов зеленой химии²⁶ и создание новых не содержащих металлов катализаторов,^{27,28} разработка таких методов представляется весьма перспективной.

Список литературы

- Brennan, M. B. *Chem. Eng. News* **2000**, 78, 23.
- Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2017**, 547, 79.
- Deng, X.; Lei, X.; Nie, G.; Jia, L.; Li, Y.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 6163.
- He, J.; Dhakshinamoorthy, A.; Primo, A.; Garcia, H. *ChemCatChem* **2017**, 9, 3003.
- Dian, L.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3090.
- Panda, S.; Coffin, A.; Nguyen, Q. N.; Tantillo, D. J.; Ready, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2205.
- Xie, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 7266.
- Kamijo, S.; Kamijo, K.; Murafuji, T. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2664.
- Vega, J. A.; Alonso, J. M.; Méndez, G.; Ciordia, M.; Delgado, F.; Trabanco, A. A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 938.
- Ahneman, D. T.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 7002.
- Wu, J.; Zhou, Y.; Zhou, Y.; Chiang, C.-W.; Lei, A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 8320.
- Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, 352, 1304.
- Shih, Y.-C.; Wang, J.-S.; Hsu, C.-C.; Tsai, P.-H.; Chien, T.-C. *Synlett* **2016**, 2841.
- Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, Y. *ACS Catal.* **2017**, 7, 907.
- Ueno, R.; Ikeda, Y.; Shirakawa, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4188.
- Okugawa, N.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 170.
- Nishida, H.; Fujimori, I.; Arikawa, Y.; Hirase, K.; Ono, K.; Nakai, K.; Inatomi, N.; Hori, Y.; Matsukawa, J.; Fujioka, Y.; Imanishi, A.; Fukui, H.; Itoh, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3447.
- Xie, L.-H.; Cheng, J.; Luo, Z.-W.; Lu, G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 457.
- Ali, R.; Singh, G.; Singh, S.; Ampapathi, R. S.; Haq, W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2848.
- Kamath, A.; Fabritius, C.-H.; Philouze, C.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9834.
- Gasparyan, S. P.; Alexanyan, M. V.; Arutyunyan, G. K.; Kocharov, S. L.; Martirosyan, A. H.; Tamazyan, R. A.; Ayvazyan, A. G.; Panosyan, H. A.; Danagulyan, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1646. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 1652.]
- Ray, S. K.; Biswas, R. G.; Suneja, A.; Sadhu, M. M.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2293.
- Yamashita, Y.; Nam, L. C.; Dutton, M. J.; Yoshimoto, S.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17064.
- Garve, L. K. B.; Kreft, A.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9235.
- Zhao, T.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Fluścik, J.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 3009.
- Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.
- Liu, X.; Dai, L. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, 1, 16064.
- Buckley, B. R.; Kimber, M. C.; Slater, N. H. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2012**, 108, 98.