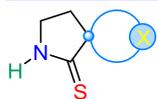


Синтез 3-спироаннелированных пирролидин-2-тионов (микрообзор)

Иван А. Андреев^{1*}, Нина К. Ратманова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, ул. Саморы Машела, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: ivan.andreev@fccho-moscow.ru

Поступило 6.05.2023
Принято после доработки 21.07.2023



В микрообзоре обобщены данные по методам синтеза перспективной группы соединений – 3-спироаннелированных пирролидин-2-тионов, за последние 10 лет. Материал систематизирован согласно распространенности применяемого синтетического подхода.

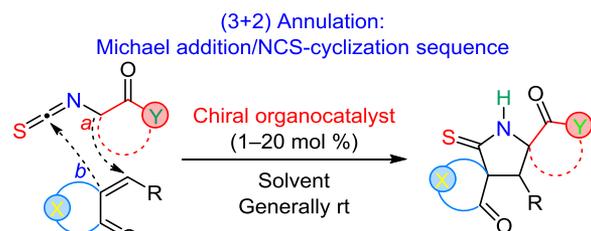
Введение

Исторически первым и наиболее часто используемым подходом в синтезе пирролидин-2-тионов является тионирование соответствующих лактамов с помощью P₂S₅ или реагента Лавессона. Получаемые таким образом тиопирролидоны, имеющие спиросочленение с другим циклом при атоме С-3, выступают ключевыми строительными блоками в синтезе биоактивных соединений.¹ За последние 10 лет разработаны не менее успешные стратегии синтеза рассматриваемых аза-

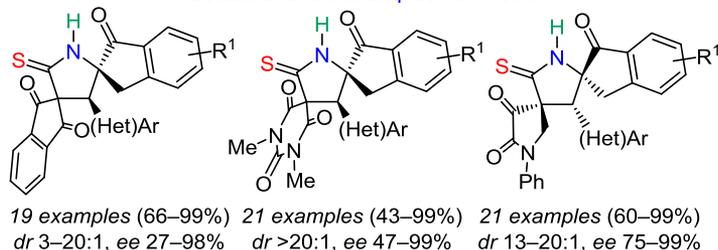
гетероциклов, опирающиеся на достижения современной химической науки. Следует отметить, что обсуждаемые в рамках микрообзора подходы, за исключением последнего раздела, пригодны для построения не только спироциклических систем, но и пирролидин-2-тионов в целом. Ввиду низкой степени распространенности и универсальности выходящие за обозначенные временные рамки методы, основанные на согласованных реакциях (3+2)-циклоприсоединения, рассмотрены не будут.²

(3+2)-Аннелирование α-изотиоцианатокарбонильных соединений к экзоциклическим акцепторам Михаэля

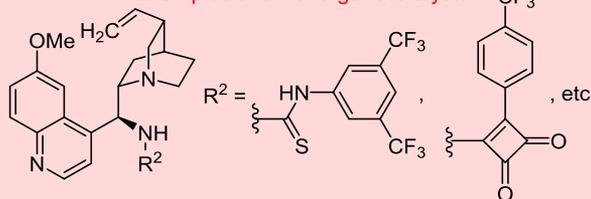
В ходе интенсивных исследований в области асимметрического органокатализа среди прочих достижений были разработаны эффективные подходы к самым разнообразным спироциклическим производным пирролидин-2-тиона. На первой стадии процесса (3+2)-аннелирования происходит органокатализируемое сопряженное присоединение метиленактивных α-изотиоцианатокарбонильных соединений к экзоциклическим алкенам – акцепторам Михаэля (стадия *a*).



Selected recent examples from ref. 3



Examples of chiral organocatalysts



Иван Антонович Андреев, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории химического синтеза Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Области научных интересов: протонные ионные жидкости, химия малых циклов, химия гетероциклов, полный синтез, зеленая химия, биологически активные соединения.



Нина Константиновна Ратманова, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории химического синтеза Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Области научных интересов: протонные ионные жидкости, донорно-акцепторные циклопропаны, медицинская химия, квантово-химические расчеты.

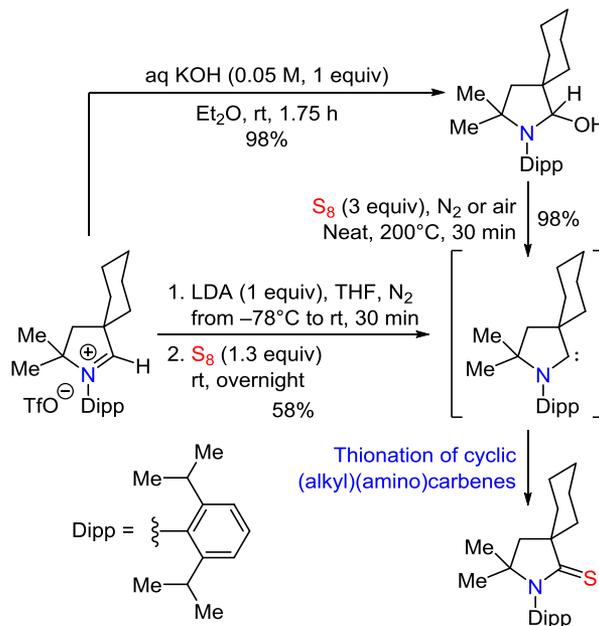
(3+2)-Аннелирование α -изотиоцианатокарбонильных соединений к экзоциклическим акцепторам Михаэля

Атака промежуточно образующегося аниона на изотиоцианатную группу приводит к замыканию тиопирролидинового цикла (стадия *b*). В большинстве случаев домино-процессы, проводимые в мягких условиях в присутствии катализаторов на основе производных хирина и тиомочевины или скварамида, протекали с высокими выходами, причем значения

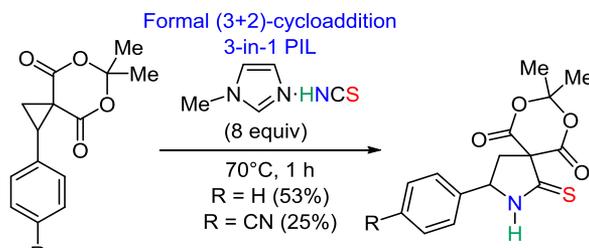
диастерео- и энантиоселективности варьировались от умеренных до превосходных.³ Ранее аналогичным образом были получены пирролидин-2-тионы, 3-спиро- и 3,5-диспираннелированные с фрагментами оксидола, пиразолинона, (изо)оксазолинона, тиазолидиндиона и других (гетеро)циклических производных.⁴

Тионирование циклических (алкил)(амино)карбенов

В последнее десятилетие исследования в области стабильных N-гетероциклических карбенов получили широкое распространение за счет уникальных каталитических свойств, проявляемых многочисленными представителями этого класса органических соединений. Так, на примере циклических (алкил)(амино)карбенов было осуществлено тионирование получаемого *in situ* спиро[3-циклогексильного] производного.⁵ Позднее было показано, что 1,1-дегидратация соответствующего вторичного спирта хотя и протекает в жестких условиях, однако приводит к тому же продукту с практически количественным выходом.⁶ Аналогичным образом производные (–)-ментона в виде прекурсоров карбена были подвергнуты тионированию с образованием соответствующих 3-спираннелированных пирролидин-2-тионов, выходы которых не были указаны.⁷ Следует отметить, что данный подход предполагает обязательное наличие объемного 2,6-диизопропилфенильного заместителя при атоме азота, а также других стабилизирующих заместителей в пирролидиновом цикле, что значительно сужает круг доступных продуктов.

**Формальное (3+2)-циклоприсоединение изотиоциановой кислоты к донорно-акцепторным циклопропанам**

Нашей группой было показано, что реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами с последующим образованием нового цикла, являются мощным инструментом синтеза разнообразных моно-, би- и полициклических N-гетероциклов. Так, нагревание спиросочлененных циклопропанов, полученных из кислоты Мельдрума, с тиоцианатом 1-метилимидазолия (HMimNCS) позволило получить соответствующие пирролидин-2-тионы в результате формального (3+2)-циклоприсоединения. В этой реакции HMimNCS, представляющий собой протонную ионную жидкость, выступает в качестве растворителя, кислотного инициатора процесса и



нуклеофила. Следует отметить, что благодаря спироактивации в превращение удалось вовлечь субстрат даже с катион-дестабилизирующим *para*-цианофенильным заместителем.⁸

(4+1)-Аннелирование тиофосгена к производным триптамина

Реакция хлороформилирования N-замещенных триптамина по атому азота сопровождалась спироциклизацией с потерей ароматичности с образованием продуктов (4+1)-аннелирования – ранее неизученных спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2'-тионов. Следует отметить, что данный подход не позволяет получать N-незамещенные производные 3-спиро[пирролидин-2-тиона], а для успешного протекания циклизации требуется наличие заместителя в положении 2 индола.⁹



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 21-73-10212).

Список литературы

1. (a) Lee, J.; Burnette, P.; Chellappan, S.; Barczak, N.; Conti, C.; Escobedo, J. A.; Han, B.; Lancia, D. R.; Liu, C.; Martin, M. W.; Ng, P. Y.; Rudnitskaya, A.; Thomason, J. R.; Zheng, X. WO Patent 2018075959. (b) Taylor, A. M.; Lescarbeau, A.; Kelley, E. H.; Shortsleeves, K. C.; Dipietro, L. V.; Walters, W. P.; Murcko, M. A.; Pierce, L. C. T.; Tang, Y.; Giordanetto, F.; Greisman, J. B.; Maragakis, P.; Bhat, S.; Dahlgeren, M. K.; Therrien, E. WO Patent 2018218133. (c) Zhang, D.; Zhou, Q.; Bai, Y.; Gao, M.; Fu, X.; Yao, B.; Tan, R.; Kong, X.; Liu, X.; Zhao, T.; Wang, X.; Sun, C.; Lu, R.; Liu, Y.; Wei, X.; Yu, L.; Ma, R. CN Patent 109503581.
2. (a) Cheng, Y.; Liu, M.-F.; Fang, D.-C.; Lei, X.-M. *Chem.–Eur. J.* **2007**, 13, 4282. (b) Fišera, L.; Jarošková, L.; Matejková, I.; Heimgartner, H. *Heterocycles* **1995**, 40, 271.
3. (a) Zhai, J.-S.; Xie, D.-H.; Du, D.-M. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202203142. (b) Zhai, J.-S.; Du, D.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, 18, 25. (c) Hou, X.-Q.; Wen, J.-B.; Yan L.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 7181.
4. (a) Yang, Y.; Wang, X.; Ye, X.; Wang, B.; Bao, X.; Wang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4610. (b) Laviós, A.; Sanz-Marco, A.; Vila, C.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 226. (c) Zhao, H.-W.; Tian, T.; Li, B.; Yang, Z.; Pang, H.-L.; Meng, W.; Song, X.-Q.; Chen, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10380. (d) Wang, L.; Zhang, D.; Li, J.; Xu, G.; Sun, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 44193. (e) Wu, S.; Zhu, X.; He, W.; Wang, R.; Xie, X.; Qin, D.; Jing, L.; Chen, Z. *Tetrahedron* **2013**, 69, 11084.
5. Tretiakov, M.; Shermolovich, Y. G.; Singh, A. P.; Samuel, P. P.; Roesky, H. W.; Niepötter, B.; Visschera, A.; Stalke, D. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 12940.
6. Das, A.; Elvers, B. J.; Nayak, M. K.; Chrysochos, N.; Anga, S.; Kumar, A.; Rao, D. K.; Narayanan, T. N.; Schulzke, C.; Yildiz, C. B.; Jana, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202202637.
7. (a) Tolentino, D. R.; Neale, S. E.; Isaac, C. J.; Macgregor, S. A.; Whittlesey, M. K.; Jazzar, R.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9823. (b) Peltier, J. L.; Tomás-Mendivil, E.; Tolentino, D. R.; Hansmann, M. M.; Jazzar, R.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18336.
8. Andreev, I. A.; Ratmanova, N. K.; Augustin, A. U.; Ivanova, O. A.; Levina, I. I.; Khrustalev, V. N.; Werz, D. B.; Trushkov, I. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 7927.
9. Yasui, M.; Ohbu, H.; Ishikawa, M.; Yoshida, T.; Takeda, N.; Hirao, S.; Abe, T.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 1093.