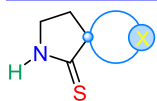


## Синтез 3-спироаннелированных пирролидин-2-тионов (микрообзор)

Иван А. Андреев<sup>1\*</sup>, Нина К. Ратманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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.

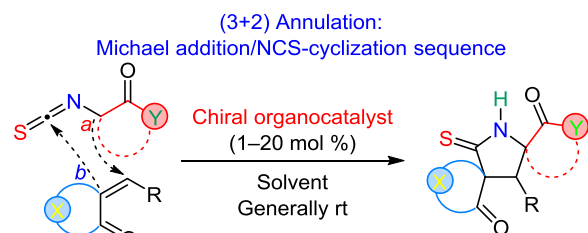
### Введение

Исторически первым и наиболее часто используемым подходом в синтезе пирролидин-2-тионов является тионирование соответствующих лактамов с помощью  $P_2S_5$  или реагента Лавессона. Получаемые таким образом тиопирролидоны, имеющие спиросочленение с другим циклом при атоме С-3, выступают ключевыми строительными блоками в синтезе биоактивных соединений.<sup>1</sup> За последние 10 лет разработаны не менее успешные стратегии синтеза рассматриваемых аза-

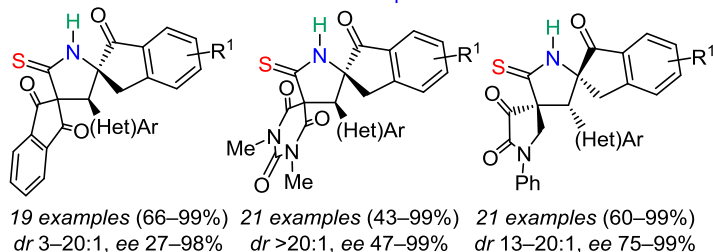
гетероциклов, опирающиеся на достижения современной химической науки. Следует отметить, что обсуждаемые в рамках микрообзора подходы, за исключением последнего раздела, пригодны для построения не только спироциклических систем, но и пирролидин-2-тионов в целом. Ввиду низкой степени распространенности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

### (3+2)-Аннелирование $\alpha$ -изотиоцианатокарбонильных соединений к экзоциклическим акцепторам Михаэля

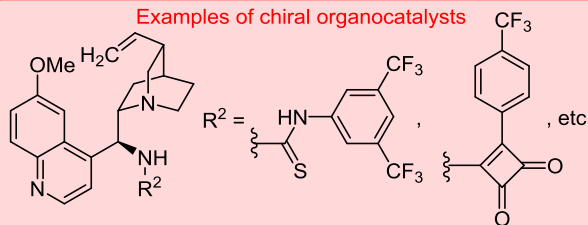
В ходе интенсивных исследований в области асимметрического органокатализа среди прочих достижений были разработаны эффективные подходы к самым разнообразным спироциклическим производным пирролидин-2-тиона. На первой стадии процесса (3+2)-аннелирования происходит органокатализируемое сопряженное присоединение метиленактивных  $\alpha$ -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.

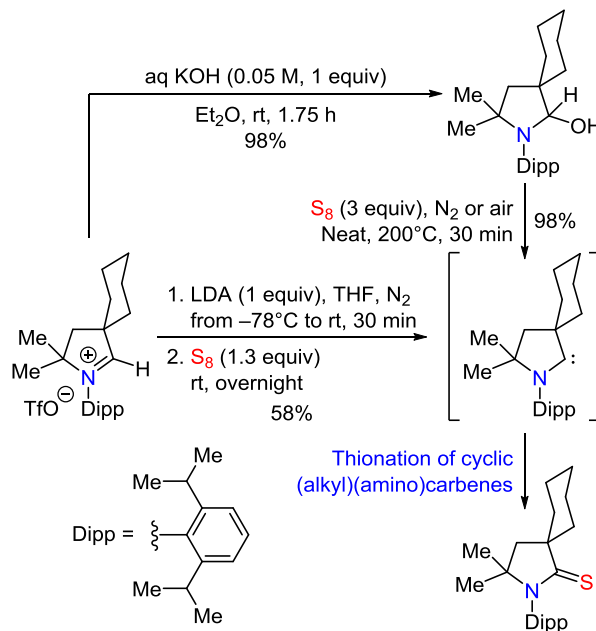
**(3+2)-Аннелирование  $\alpha$ -изотиоцианатокарбонильных соединений к экзоциклическим акцепторам Михаэля**

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

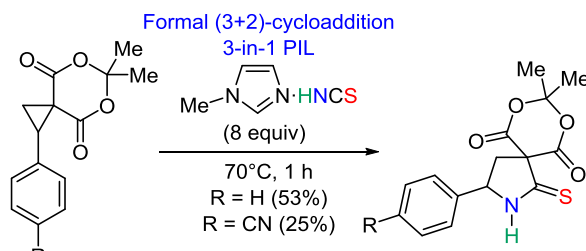
диастерео- и энантиоселективности варьировались от умеренных до превосходных.<sup>3</sup> Ранее аналогичным образом были получены пирролидин-2-тионы, 3-спиро- и 3,5-диспираннелированные с фрагментами оксидола, пиразолинона, (изо)оксазолинона, тиазолидиндиола и других (гетеро)циклических производных.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

**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.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> Аналогичным образом производные (–)-ментона в виде прекурсоров карбена были подвергнуты тионированию с образованием соответствующих 3-спираннелированных пирролидин-2-тионов, выходы которых не были указаны.<sup>7</sup> 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**

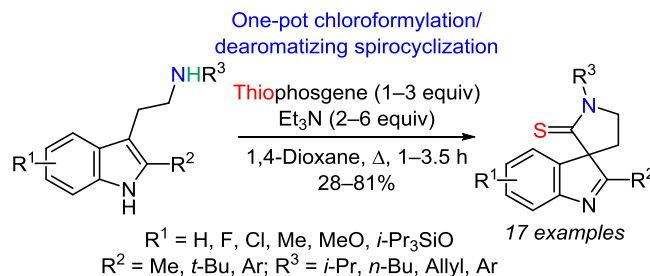
Нашей группой было показано, что реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами с последующим образованием нового цикла, являются мощным инструментом синтеза разнообразных моно-, би- и полициклических N-гетероциклов. Так, нагревание спиросочлененных циклопропанов, полученных 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.<sup>8</sup>

**(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.<sup>9</sup>



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

### Список литературы

- (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.
- (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.
- (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.
- (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.
- 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.
- 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.
- (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.
- 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.
- Yasui, M.; Ohbu, H.; Ishikawa, M.; Yoshida, T.; Takeda, N.; Hirao, S.; Abe, T.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1093.