

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Синтез и некоторые превращения спиропиранов на основе
сопряженных β -аминокетов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) IV курса 412 группы
направления 04.03.01 Химия

Института Химии

Поляковой Марины Сергеевны

Научный руководитель
Профессор, д.х.н., профессор

дата, подпись

Клочкова И. Н.

Заведующий кафедрой
Профессор, д.х.н., профессор

дата, подпись

Федотова О. В.

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. Основания Манниха, вследствие синтетической доступности и полифункциональности, широко используются как субстраты в тонком органическом синтезе.

Эти соединения представляют собой универсальные синтетические строительные блоки, которые могут быть легко преобразованы в целый ряд полезных и ценных производных, одними из которых являются карбонилсодержащие спирогидропираны, являющиеся объектом исследования настоящей выпускной квалификационной работы. Выбор данных соединений обусловлен особенностью их химического строения, предполагающего возможность проявления высокой реакционной способности при взаимодействии с нуклеофилами.

На основании вышеизложенного, **целью работы** является разработка препаративной методики синтеза спирогидропиранов с использованием β -аминокарбонильных субстратов и осуществление пробных опытов по изучению химического поведения продуктов спироциклизации при взаимодействии с некоторыми нуклеофильными реагентами.

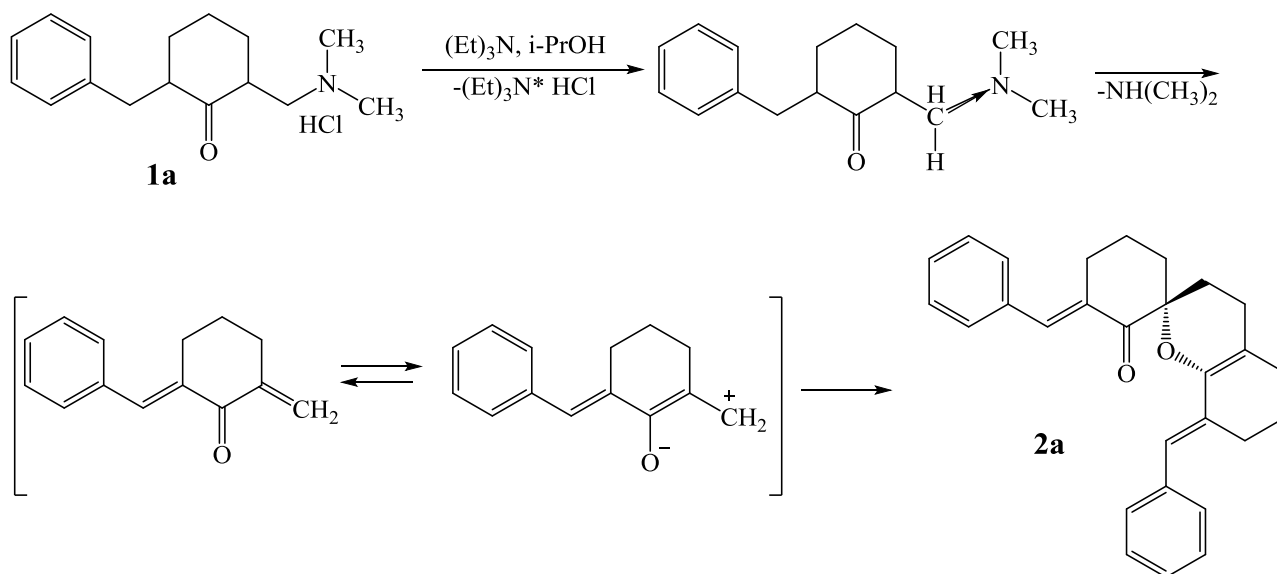
При этом были поставлены следующие **задачи**:

- синтез исходных сопряженных β -аминокетонов на основе бензилиденциклогексанона и бензилиденацетона.
- разработка препаративной методики синтеза спирогидропирана посредством дезаминирования β -аминокетона.
- осуществление химического взаимодействия спирогидропирана с некоторыми нуклеофильными реагентами.
- установление строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов.
- виртуальный скрининг биоактивности карбонилсодержащих спирогидропиранов по программе PASS.

Основное содержание работы

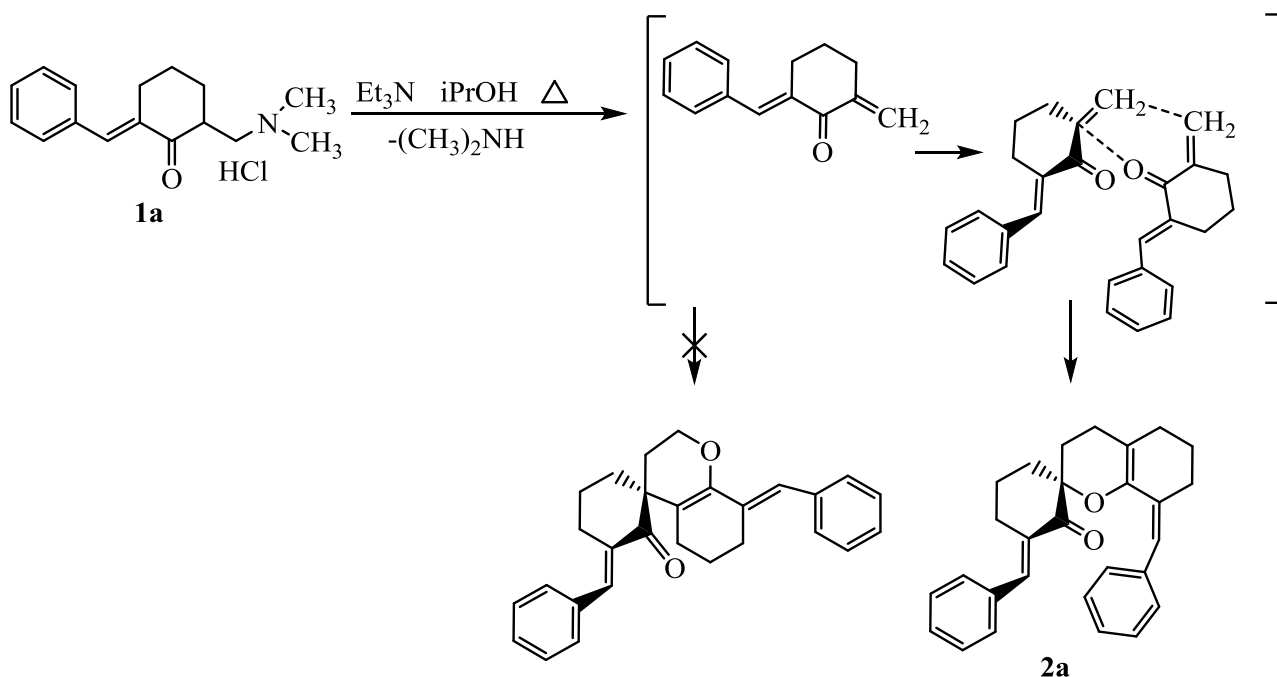
На сегодняшний день, являясь одним из наиболее изучаемых классов органических соединений, основания Манниха, полученные реакцией аминалкилирования СН-кислотных соединений (реакция Манниха), находят широкое применение в синтезе новых гетероциклических систем.

Установлено, что образование спирогидропирана 3',8-добензелиден-3,4,5,6,7,8- гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-2'-она **2a** на основе β -аминокетона **1a** происходит путем димеризации в условиях основного катализа.

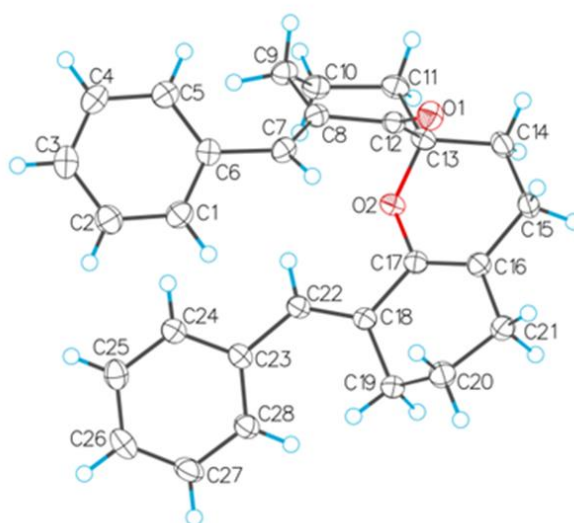


Нами впервые найдены условия дезаминирования и димеризации сопряженного β -аминокетона **1a** с образованием карбонилсодержащего спирогидропирана **2a**. Реакция осуществлялась в условиях основного катализа ($EtOH$, $t-BuOK$, $(Et)_3N$) при кипячении субстрата в спиртовом растворе ($EtOH$, $i-PrOH$) в течение 3– 5 часов. Наилучшие результаты достигнуты при использовании триэтиламина в растворе изопропилового спирта с выходом целевого продукта 74%.

Необходимо отметить, что реакция димеризации идет с высокой регио- и диастереоселективностью, что позволяет говорить о реализации согласованной схемы $[4+2]$ – циклоприсоединения.



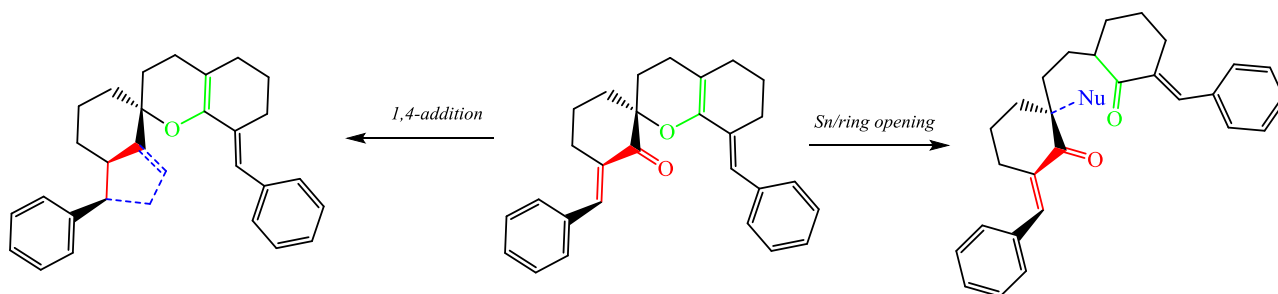
Состав и строение продукта **2a** доказаны на основе данных ЯМР – спектроскопии и элементного анализа. Так ключевыми в спектре ЯМР C^{13} явились сигналы спироциклического атома углерода (78,9 м.д.) и карбонильного атома углерода (201,2 м.д.) В спектре ЯМР 1H отмечены синглетные сигналы протонов (2H) $=C-Ar$ (7.27 м.д. и 6.82 м.д.), мультиплет (16H) CH_2 в области (1,28-1,88 м.д.), а также мультиплет ароматических протонов (10H) (6,28 – 7,08 м.д.). Молекулярная структура синтезированного соединения доказана с привлечением данных РСА.



Молекулярная структура 3',8-дибензелиден-3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-2'-она **2a** по данным РСА

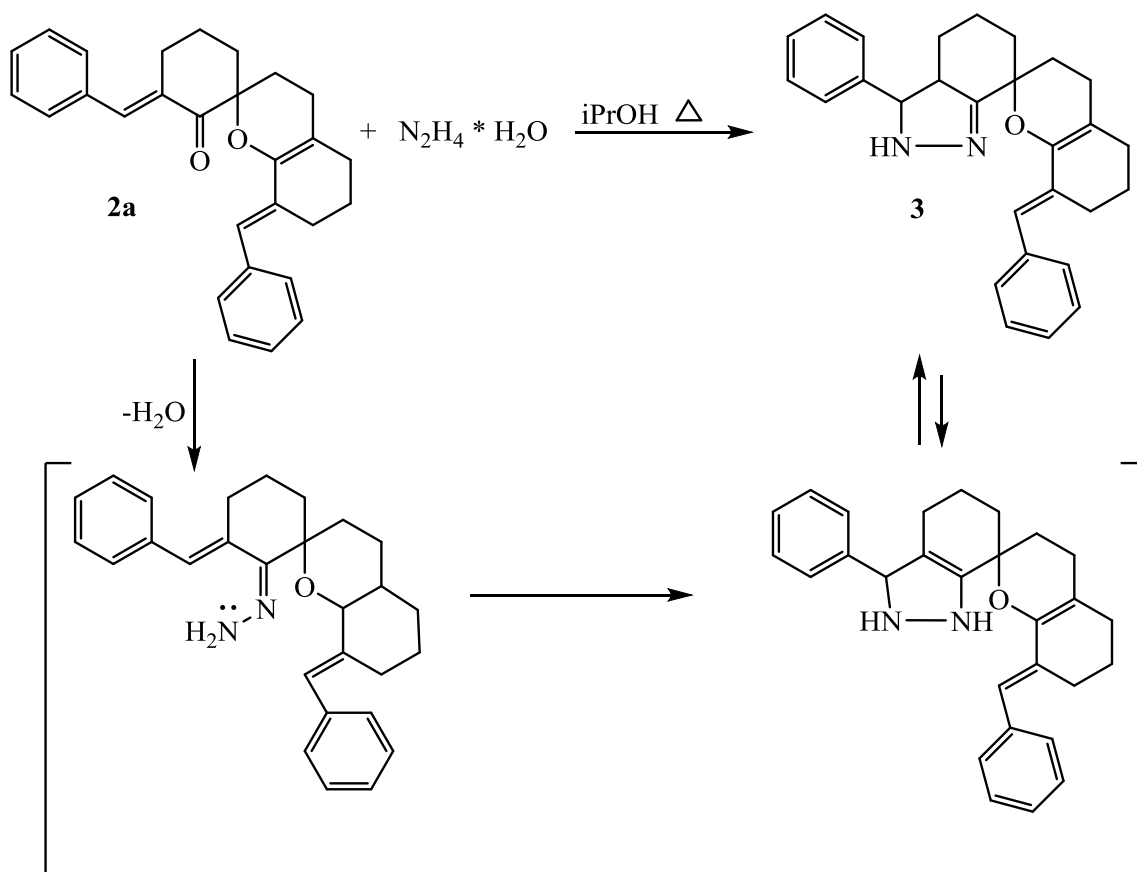
В случае использования ациклического аминокетона **1b** наблюдается образование трудноразделимой сложной смеси продуктов, в том числе, возможно, полимерного строения. Такой результат, вероятно, объясняется тем, что α -метиленкетоны, образующиеся в результате дезаминирования, более склонны к реакции полимеризации, чем димеризации.

В молекуле спирогидропирана **2a** можно выделить несколько реакционных центров: илиденовый фрагмент (красный) предполагает возможность протекания реакции с моно- и бинуклеофилами; потенциально *спиро*-узел может быть чувствителен к нуклеофильным атакам, приводящим к раскрытию пиранового кольца образованию карбонильной группы. Однако, успех реакции замещения во многом зависит от склонности системы к раскрытию пиранового кольца, а фрагмент С-О по сути является простым эфиром (достаточно инертным химическим соединением), которое, как известно, необходимо активировать кислотами Льюиса.



С целью сравнения активности реакционных центров спирогидропирана в условиях перечисленных реакций 1,4 – присоединения и нуклеофильного замещения осуществлено его взаимодействие с гидразин гидратом, как наиболее доступным и активным нуклеофилом.

Установлено, что взаимодействие спирогидропирана **2a** с гидразин гидратом (1:2) в условиях кипячения в изопропиловом спирте приводит к образованию 8-бензелиден-3'-фенил-2',3,3',3a',4,4',5,5',6,6',7,8-додекагидроспиро[хромен-2,7'-индазола] **3**, с выходом 36 %.

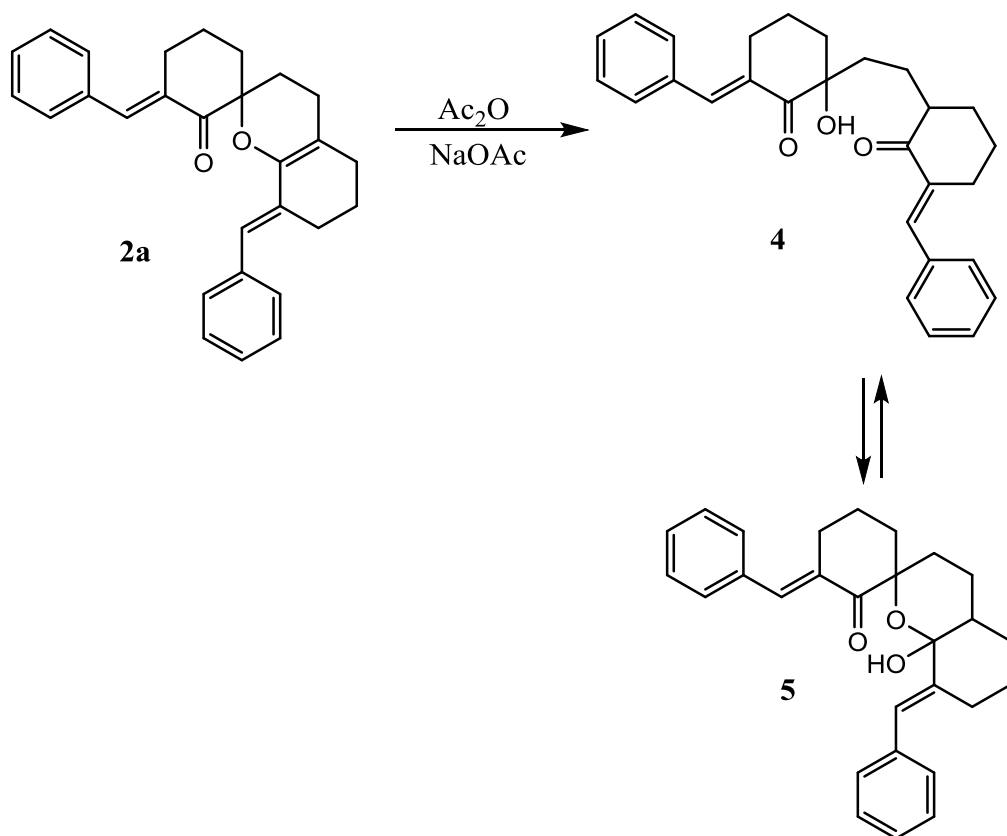


Низкий выход продукта объясняется отсутствием региоселективности реакции, в ходе которой методом тонкослойной хроматографии, помимо целевого продукта, был обнаружен ряд побочных соединений. Попытка разделения данных веществ методом колоночной хроматографии привела к выделению мажорного соединения **3**, которое удалось идентифицировать методами элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H . Частично выделенные побочные соединения не удалось идентифицировать по причине малого количества.

Строение и состав выделенного продукта **3** были подтверждены данными элементного анализа, а также спектром ЯМР ^1H , где ключевыми сигналами являются: синглет (9.8 м.д.) (1H) NH, синглет (6.7 м.д.) (1H) =C-Ar, мультиплетный сигнал (4.21 м.д.) (1H) CH, а также дублет (4.3 м.д.) (1H) CH-Ar.

Таким образом показано, что в отсутствие катализатора нуклеофильная атака осуществляется по карбонильному атому углерода субстрата, с последующим циклоприсоединением и образованием индазольной системы **3**.

С целью получения открытой формы спирогидропирана **2a** осуществлялось длительное кипячение субстрата в диоксане в присутствии соляной кислоты. Однако, вследствие сильного осмоления идентифицировать продукт реакции не удалось. В связи с этим была проведена реакция ацетоллиза спирогидропирана **2a** в более мягких условиях (при $t=75^{\circ}\text{C}$ в течение 20 минут).

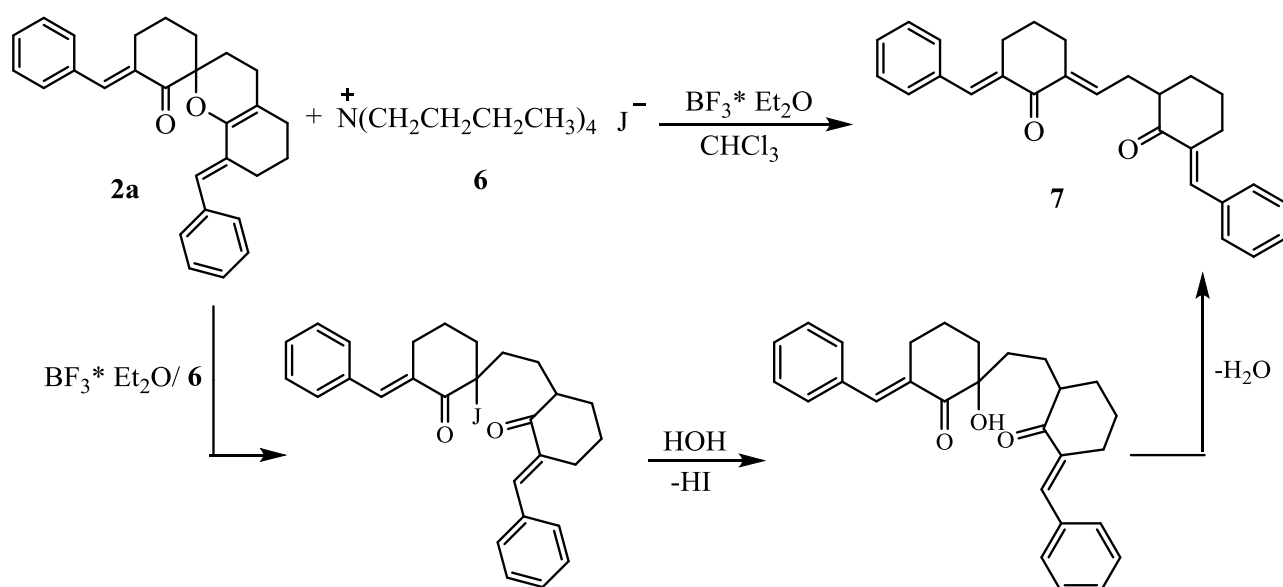


Полученный 6-(бензилиден)-2-(2-(3- бензилиден)-2-оксогексил)этил)-2-гидроксициклогексан-1-он **4** существует в равновесии с полукеталем **5**, что было доказано с помощью спектров ЯМР H^1 , C^{13} . Раскрытая форма **4** имеет слабополярные сигналы двух карбонильных групп (206.6 ,207.0 м. д.). О наличии полукетала **5** свидетельствует третий сигнал карбонильной группы в области (201 м. д.), также методом ЯМР H^1 в последнем был зафиксирован сигнал (1H) $=\text{C}-\text{Ar}$ (6,57 м. д.). Строение синтезированных соединений хорошо согласуется с полученными для них результатами элементного анализа.

Кроме α,β - ненасыщенного фрагмента в спирогидропиране **2**, как уже говорилось ранее, имеется «скрытая» карбонильная группа, получение которой возможно, при раскрытии связи $\text{C}-\text{O}$, как фрагмента простого эфира. В целях

раскрытия гидропиранового цикла была выбрана методика взаимодействия в мягких условиях [28], где разрыв С–О связи происходит посредством ее активации в присутствии кислоты Льюиса с последующим нуклеофильным замещением.

Установлено, что реакция взаимодействия спирогидропирана **2a** и *n*-тетрабутиламмоний йодида **6** в среде сухого хлороформа с присутствием эфирата трехфтористого бора (кислота Льюиса), приводит к образованию 2-(бензилиден-6-(2-(3-бензилиден)-2-оксогексил)этилиден)циклогексан-1-он **7**, с выходом 67%.



Строение продукта дециклизации **7** хорошо согласуется с полученными для него данными элементного анализа, а также результатами спектров ЯМР H^1 . Так ключевым сигналом в ЯМР H^1 является сигнал (1H) $\text{C}=\text{C}$ протона в виде триплета (6,50 м.д. $J=4$ Гц).

Данные виртуального скрининга биологической активности синтезированного карбонилсодержащего спирогидропирана по программе PASS ($P_a > 0,5$)

| P_a | P_i | Активность |
|-------|-------|------------------------------------|
| 0.855 | 0.023 | Стабилизатор клеточных мембран |
| 0.800 | 0.034 | Ингибитор трансферазы |
| 0.686 | 0.005 | Антилейкемическая активность |
| 0.685 | 0.060 | Ингибитор тестостерондегидрогеназы |
| 0.659 | 0.076 | Мембранный протектор |
| 0.605 | 0.068 | Антагонист никотиновых рецепторов |
| 0.585 | 0.055 | Ингибитор фосфатазы |
| 0.540 | 0.037 | Ингибитор овуляции |

ВЫВОДЫ

1. Выявлены новые синтетические возможности сопряженных β -аминокетонов в реакциях гетероциклизации, протекающих в условиях основного катализа. Возникающий в результате дезаминирования субстрата интермедиат стабилизируется с образованием труднодоступных спироциклических соединений 4Н-пиранового ряда.
2. Найдены оптимальные условия синтеза спирогидропиранов посредством дезаминирования оснований Манниха в присутствии органических оснований.
3. Показано, что алициклические основания Манниха в условиях основного катализа с высоким выходом трансформируются в спирогидропираны, вследствие последовательности превращений дезаминирования [4+2] – циклоприсоединения.
4. Изучены некоторые аспекты реакционной способности карбонилсодержащих спирогидропиранов. Впервые осуществлены реакции полифункциональных спирогидропиранов с гидразин гидратом, показано, что в отсутствие катализатора, нуклеофильная атака осуществляется по карбонильному атому углерода субстрата с последующим циклоприсоединением, образованием индазольной системы и сохранением дигидропиранового цикла.
5. Установлено, что в присутствии кислоты Льюиса возможно раскрытие дигидропиранового цикла с последующим нуклеофильным присоединением к третичному углеродному атому.
6. Показаны направления потенциальной биологической активности карбонилсодержащего спирогидропирана по данным виртуального скрининга программы PASS.