

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

**Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду  
 $\beta$ -аминокетонов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 412 группы  
направления подготовки 04.03.01 –  
Института Химии

Аверкиева Романа Олеговича

Научный руководитель

Доцент, к.х.н., доцент

\_\_\_\_\_

Аниськов А. А.

Заведующий кафедрой

Профессор, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О. В.

Саратов 2017 г.

**Целью** работы является изучение оснований поведения Манниха в качестве акцепторов диполей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Для достижения указанной цели была предпринята попытка решить следующие **задачи**:

- Получить исходные основания Манниха на основе ациклических  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов и бензальциклогексанона.

- Осуществить реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием азометин-ирида, генерированного на основе изатинового остова с саркозином или бензиламином.

- Установить строение полученных соединений с помощью элементного анализа и спектральных методов.

**Объектом** исследования являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду  $\beta$ -аминокетонов.

При написании бакалаврской работы использовались такие подходы и методы как исторический и логический, системный, анализ и синтез, сравнительной и зарубежной литературы.

Работа состоит из введения, трех взаимосвязанных частей, разделенных на параграфы, заключения и инструктажа по технике безопасности.

**Часть 1** бакалаврской работы посвящена литературному обзору, а именно получению  $\beta$ -аминокетонов, их химическим свойствам, а также реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Реакция Манниха заключается в конденсации амина с формальдегидом и с соединением, содержащим, по крайней мере, хотя бы один достаточно реакционноспособный атом водорода. В результате этой реакции происходит замена активного атома водорода на аминотетильную группу, что приводит к образованию новой углерод-углеродной связи и позволяет ввести в структуру синтезируемой молекулы новую функциональную группу. Обычно реакция проводится при кипячении реагентов в органическом растворителе, например, в метиловом, изоамиловом спирте или нитробензоле в присутствии кислоты. Схему реакции Манниха можно представить (Схема 1):

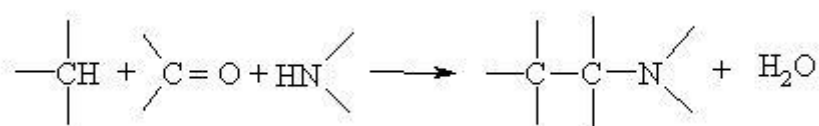
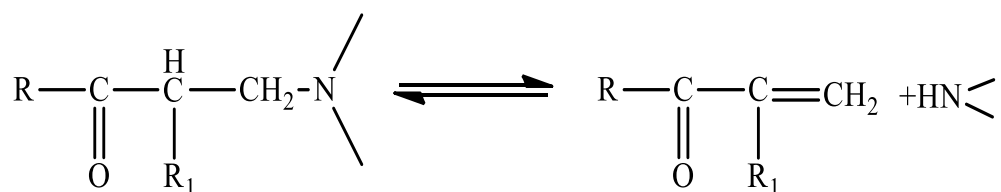


Схема 1 - Реакция Манниха.

Структура продукта зависит от природы субстрата. В качестве субстратов к реакции Манниха может выступать большой класс органических соединений: кетоны с подвижным атомом водорода, фенолы, монозамещенные ацетилены, нитроалканы, различные гетероциклические соединения и ряд других соединений.

Одним из характерных свойств  $\beta$ -аминокетонов является их  $\alpha$ ,  $\beta$ -элиминирование на амин и непредельный карбонильный мономер.



Основания Манниха имея подвижный водород атом в  $\alpha$  положении склонны к элиминированию остатка амина и образованию карбонильных мономеров.

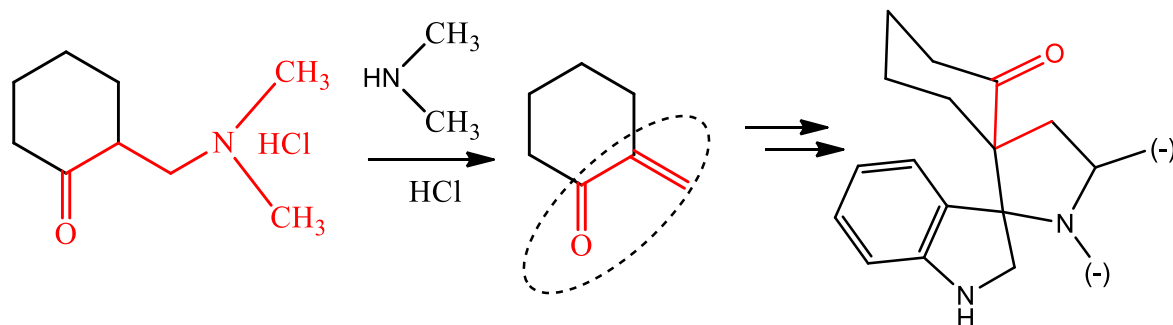
Исследуя устойчивость  $\beta$ -аминокетонов было установлено, что скорость элиминирования возрастает при повышении температуры и pH среды. Так же на скорость элиминирования заметно влияет и основность аминогруппы. Было установлено, что элиминирование обратимо и степень превращения зависит от pH. Реакция не приходит к равновесному состоянию, так как сопровождается протеканием ряда последовательно- параллельных стадий, как дезаминаметилирование, гидратация и димеризация. В сильно кислых средах элиминирование протонированной формы основания Манниха является кислотно-каталитическим процессом.

В настоящее время большой интерес для синтетической химии представляет синтез производных спиропирролидинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с ненасыщенными карбонильными субстратами. Данные реакции изучаются в течении нескольких последних десятилетий, поскольку они являются фундаментальными процессами в органической химии, и их модель к построению различных гетероциклических систем в регио- и стереоконтролируемом варианте. В частности, реакция азометин- илидов (АМИ) с алкенами является перспективным методом для синтеза замещенных и стереоизомерно-чистых спиропирролидинов, как важного строительного блока при синтезе многих натуральных продуктов и лекарственных препаратов

**Часть 2** исследуемой работы посвящена целям данной работы и обсуждению результатов.

До настоящего времени накоплено большое количество данных по регио- и стереохимии для различных по природе диполярофилов: акрилатов,

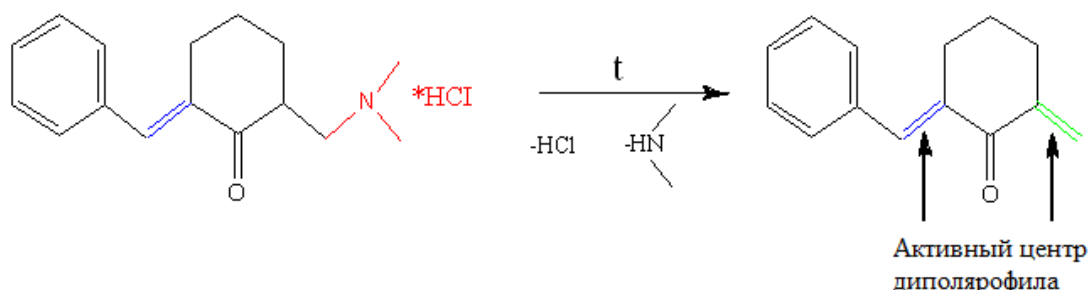
халконов и нитростиролов. Известно, что илиды генерированные из саркозина реагируют региоселективно, по наиболее электрофильному центру диполярофила. В случае с диполями генерированными на основе бензиламина и изатина результат реакции циклоприсоединения предсказать довольно сложно и состав продуктов будет зависеть от множества факторов. Все эти данные касаются непосредственно активированных алкенов, однако, данных относительно использования реакционноспособных субстратов, которые генерируются в ходе реакций в литературе мало. К подобным субстратам относятся кетоны Манниха, способные в ходе термически контролируемой деструкции образовывать  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны, с незамещенным илиденовым фрагментом:



Выбор субстратов осуществлялся с учетом склонности к реакциям дезаминирования и в этом отношении наиболее оптимальными реагентами являются производные циклогексанона.

В плане поиска оптимальных условий проведения реакции мы варьировали температурный режим и растворитель. Установлено, что оптимальным растворителем явился абсолютный изопропанол. При простом кипячении компонентов, образуется большое количество смолянистых веществ, поэтому значение температуры смеси поддерживалась около 60°C, а сам раствор непрерывно перемешивался.

В продолжение исследований мы усложнили исходный диполярofil введением нового конкурентного реакционного центра: фенилметиленового фрагмента.



Это ставит вопрос о хемоселективности реакции: преимущественном вовлечении в реакцию генерированного, по средством дезаминирования, или нововведенного реакционных центров. Изучение состава и строения продуктов реакции, позволит сделать выводы относительно влияния стерических и электронных факторов на направление реакции. Таким образом доминирующим фактором, определяющим региоселективность будет стерическая доступность электрофильных центров диполярофила.

Невовлеченность в реакцию циклоприсоединения фенилметиленового фрагмента вполне ожидаема и связана, как и со стерическими факторами так и с меньшей электрофильностью атома углерода  $\beta$ -положения кратной связи.

**Часть 3** исследуемой работы посвящена экспериментальной части исследования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду  $\beta$ -аминокетонв, а именно физико-химическим методам анализа веществ и описанию методик синтезов объектов исследования.

Контроль за ходом реакций, определение индивидуальности и идентификация полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC, DQ COSY, zTOCSY.

Температуры плавления определялись в открытом капилляре.

ТСХ анализ проводился на пластинках Silufol UV-254; гексан-этилацетат-хлороформ (2:2:1), проявитель – пары йода, УФ-излучение.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры получены на спектрометре Varian 400 (400 мгц,  $\text{CDCl}_3$ ).  
Внутренний стандарт - тетраметилсилан.

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube.

**Заключение** работы отражает основные выводы автора, сделанные в ходе всего выпускного исследования, в результате которых были достигнуты обозначенные цели и задачи:

1. Впервые в качестве диполярофилов использовались кетоны Манниха, в реакциях с генерированными *in situ* саркозиновыми и бензиламиновыми илидами.

2. На основании совокупности спектральных данных установлена строение и конфигурация продуктов циклоприсоединения.

3. Выявлено влияние стерических и электронных факторов на хемоселективность и региоселективность циклоприсоединения