

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
биоорганической химии

**Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов в ряду
сопряжённых енонов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) IV курса 412 группы
по направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Бирюковой Екатерины Алексеевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Клочкова И.Н.
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Федотова О.В.
инициалы, фамилия

Саратов 2017 год

Введение

Актуальность работы. Одной из актуальных проблем современного тонкого органического синтеза является разработка доступных методов получения биологически активных полициклических спиропирролидинов. Среди описанных способов синтеза этих веществ, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с ненасыщенными карбонильными субстратами обеспечивают наиболее эффективный подход к построению пирролидиновых и спироиндолинпирролидиновых структур.

Актуальным является также изучение теоретических аспектов химии спиропирролидинов: пути их образования, вопросы регио- и стереонаправленности, выход продуктов и оптимизация методики. Теоретическая значимость и широкий спектр полезных свойств обуславливают целесообразность их изучения на кафедре органической и биоорганической химии.

Большое внимание в последнее время уделяется реакциям, позволяющим получить целевые продукты без выделения промежуточных веществ. В связи с этим литературный обзор настоящей работы посвящён синтезу пирролидинов и спиропирролидиноксиндолов по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения, способам образования азометин-илидов, рассмотрению реакций азометин-илидов с ненасыщенными карбонильными субстратами и биологической значимости синтезированных соединений.

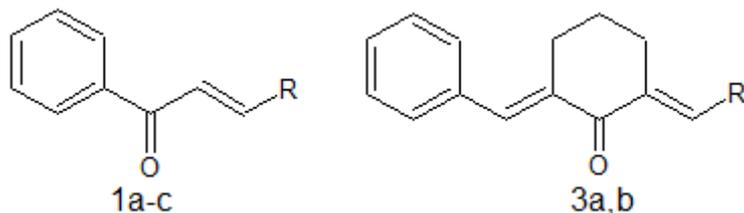
Целью данной работы явилось осуществление реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов генерированных *in situ* посредством конденсации бензиламина и изатина с сопряжёнными моно- и диенонами, приводящей к спиропирролидиноксиндольному фрагменту, а также проведение пробных экспериментов по взаимодействию азометин-илидов, генерированных на основе эфира глицина с азахалконами.

При этом ставились следующие задачи:

1. Синтез исходных диполярофилов (моно- и диарилметиленкетон, азахалконов).
2. Осуществление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в условиях трёхкомпонентного взаимодействия сопряжённых моно- и диенонов с азометин-илидом на основе бензиламина и изатина.
3. Разработка методики двухкомпонентного взаимодействия глицината и 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов.
4. Установление состава и стереохимического строения синтезированных соединений.
5. Виртуальный скрининг биоактивности новых соединений.

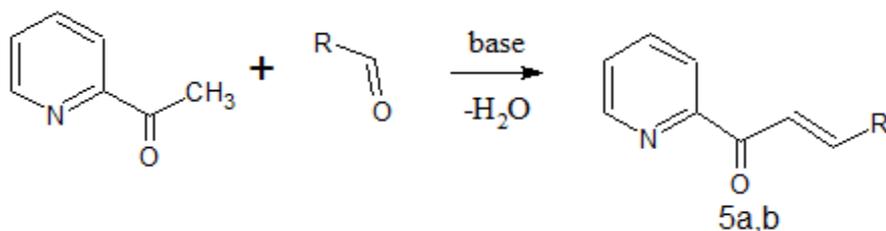
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исходные карбонильные субстраты получены по известным методикам с хорошими выходами посредством кротоновой конденсации соответствующих монокарбонильных соединений в условиях основного катализа.



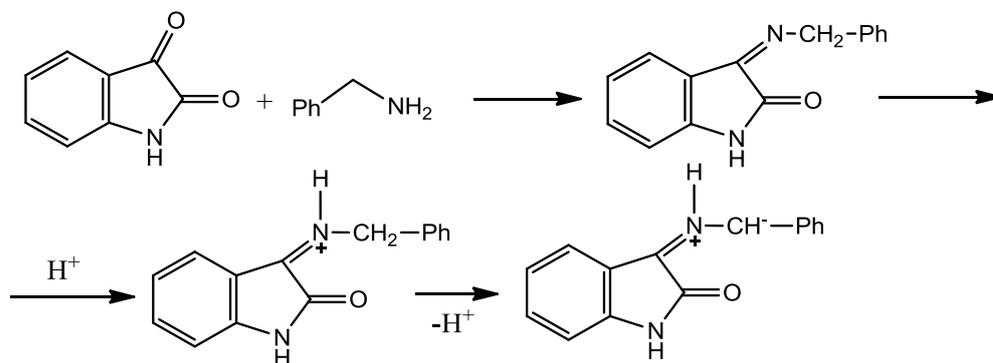
1: R= -C₆H₅ (a); 2-CH₃OC₆H₄ (b); 4-O₂NC₆H₄ (c)

3: R= -C₆H₅ (a); 3-O₂NC₆H₄ (b)

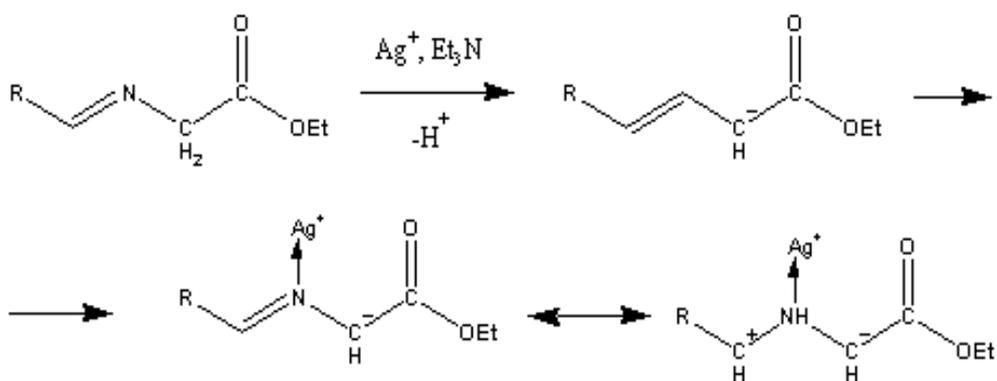


R=4-CH₃OC₆H₄ (a); 2-ClC₆H₄ (b)

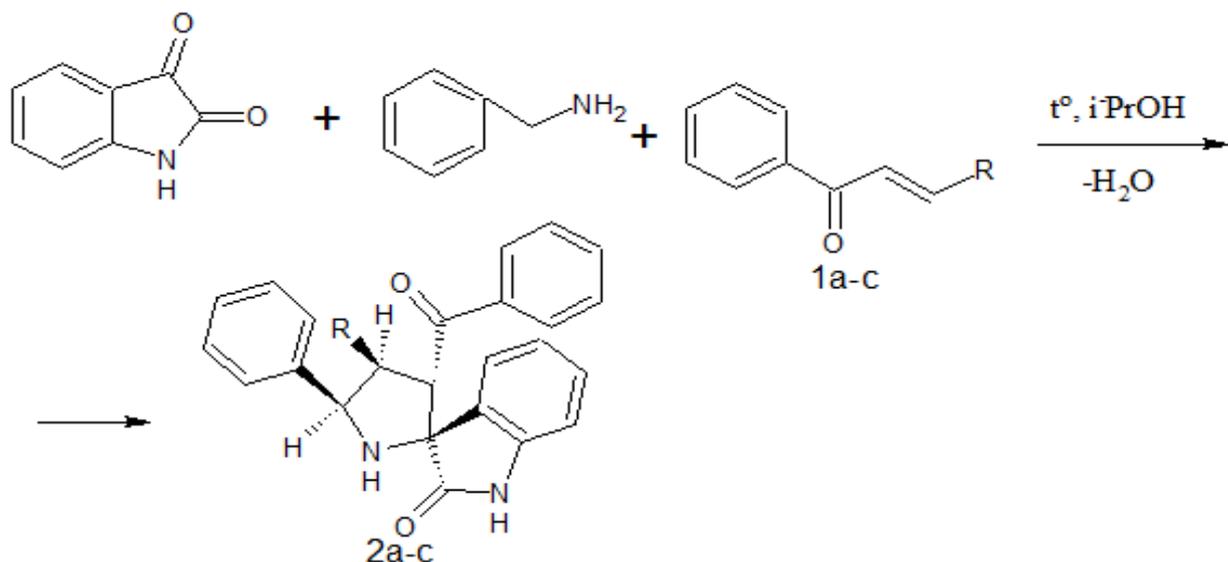
В качестве диполей мы использовали азометин-илиды генерируемые *in situ* на основе бензиламина:



эфира глицина:



Для выявления особенностей взаимодействия 1,3-диполя на основе бензиламина провели взаимодействие с диполярфилом, имеющим один активированный центр:



R= -C₆H₅ (a); 2-CH₃OC₆H₄ (b); 4-O₂NC₆H₄ (c)

Реакция осуществлялась как трёхкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств моноенона, изатина и бензиламина путём кипячения в изопропиловом спирте. Контроль реакции вели по ТСХ.

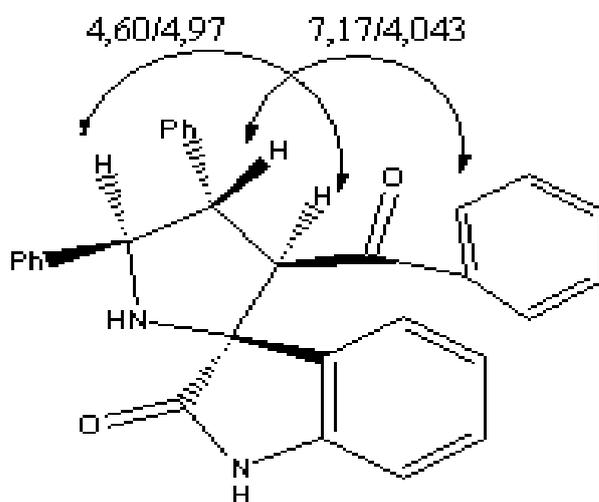
При использовании в качестве субстратов 1а-с были получены продукты 3'-фенацил-5'-фенил-4'R-спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2(1H)-оны 2а-с, строение которых было подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии (Таблица 2.1).

В ИК спектрах продуктов **2a-c** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы $1680-1700\text{ см}^{-1}$, вторичной аминогруппы в области $3210, 3340\text{ см}^{-1}$.

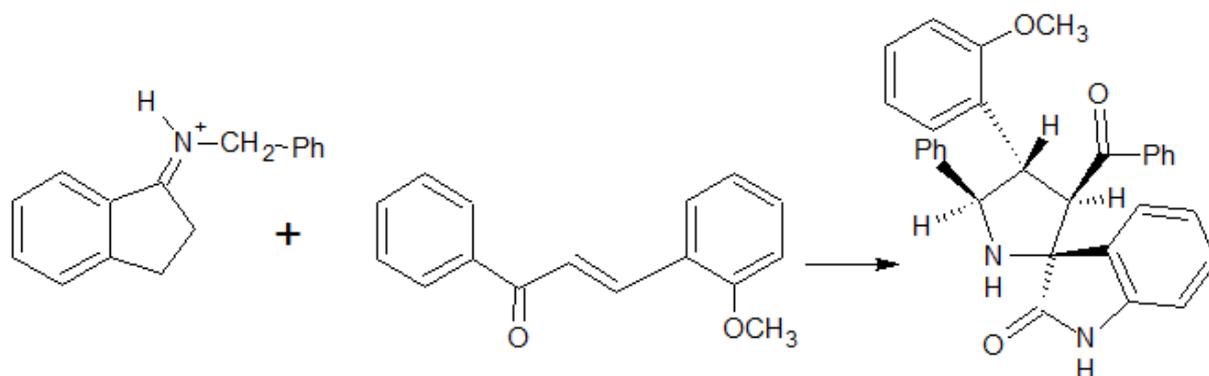
В ЯМР ^1H спектрах соединения **2a-c** присутствуют ключевые сигналы протонов при C-3, C-4, C-5 пирролидинового кольца: 4.60, 4.58, 4.65 м.д., 4.02, 4.01, 4.21 м.д., 4.99, 4.96, 5.08 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2a** отмечены ключевые сигналы спироциклического углерода 67.9 м.д., карбонильных групп: 182.2 м.д., 197.4 м.д.. Данные получены в том числе на основе HCQC, HMBC экспериментов.

По результатам NOESY 2D эксперимента установления пространственной архитектуры молекулы соединения **2a** можно заключить, что присоединение азометин-иллида происходит региоспецифично с образованием спиропирролидиновой системы.

Ключевые NOE-контакты соединения **2a** отмечены на схеме:



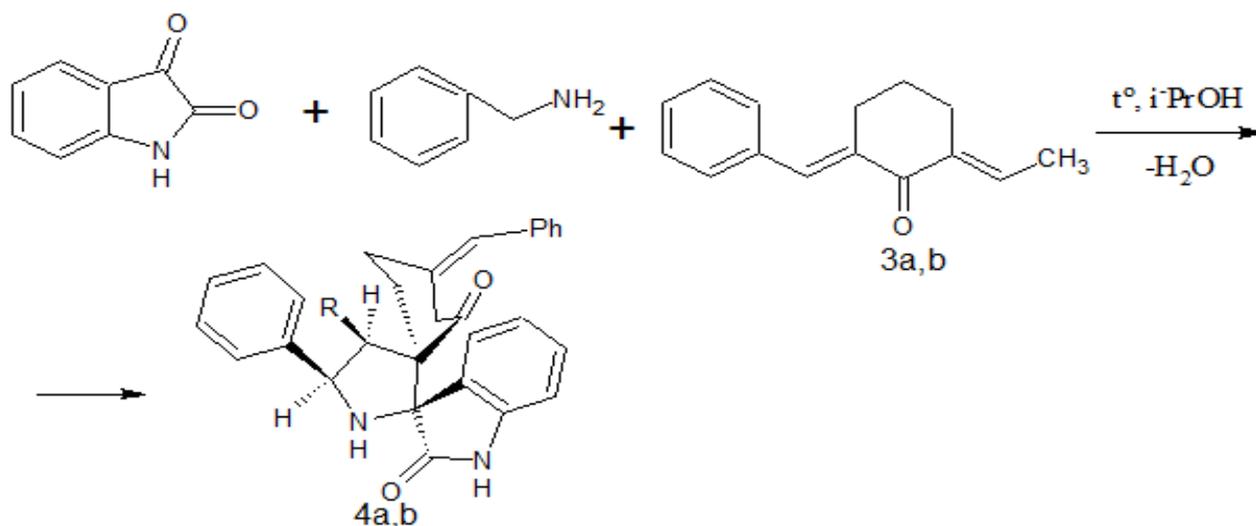
В спектре отмечены следующие кросс-пики (4.60/4,97, 7,17/4,043, 7.41/7.12). Данная молекулярная архитектура 3Dc высокой вероятностью соответствует эндо-циклоприсоединению азометил-иллида к ненасыщенному карбонильному субстрату.



На основании анализа полученных сведений относительно стереохимического строения продуктов реакции высказано предположение относительно схемы процесса циклоприсоединения. Поскольку известно, что исходные моноены являются транс-изомерами, то образование пирролидинового цикла с трансoidalным расположением протонов при С-3 и С-4 свидетельствует в пользу синхронного процесса циклоприсоединения диполя к диполярфилу.

Таким образом, установлена стереоселективность и региоспецифичность взаимодействия моносопряжённых арилметиленалканонов, имеющих различные периферийные заместители с диполем, построенным по типу илида азометина, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Взаимодействие моноеновых субстратов является региоспецифичным и приводит к спиропирролидинам с выходом до 75% для соединения **2с**.

Для оценки влияния стерических факторов на реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярфилов были использованы 4R-добензилиденциклогексаноны с двумя реакционными центрами:



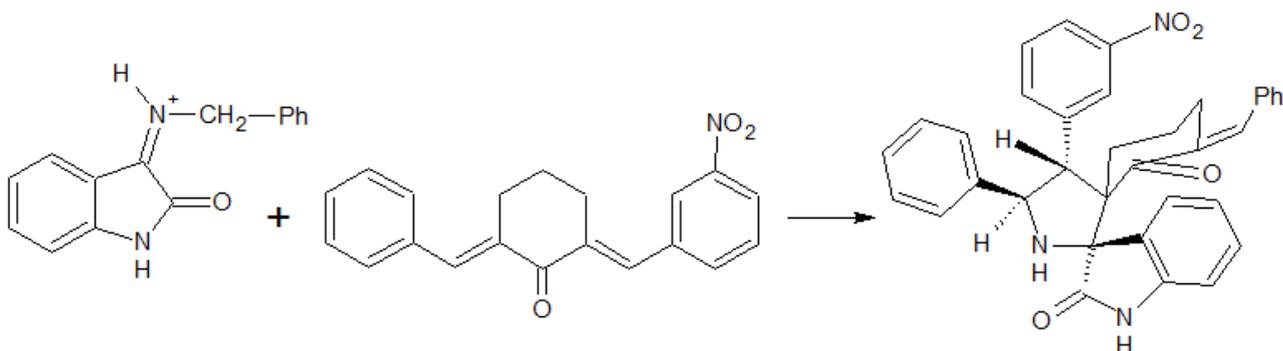
R= -C₆H₅ (a); 3-O₂NC₆H₄ (b)

Методика синтеза в целом совпадает с таковой при использовании моноенонов.

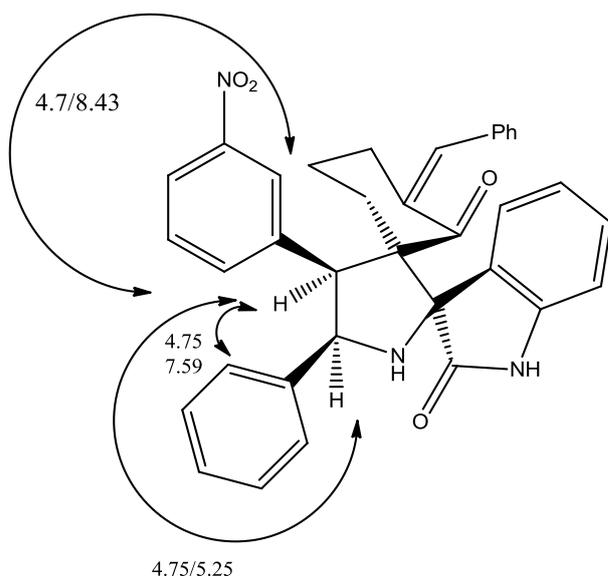
Строение синтезированных соединений 4a,b было подтверждено данными элементного анализа и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ЯМР ¹H спектре соединения 4b присутствуют ключевые сигналы протонов C-3, C-4 4.04-4.27 м.д. 3.76 м.д.

На основании данных NOESY-экспериментов установлена пространственная архитектура синтезированного диспирана **4b**, которая соответствует эндоциклоприсоединению диполя. Следует отметить цисоидное расположение ароматических заместителей пирролидинового ядра.



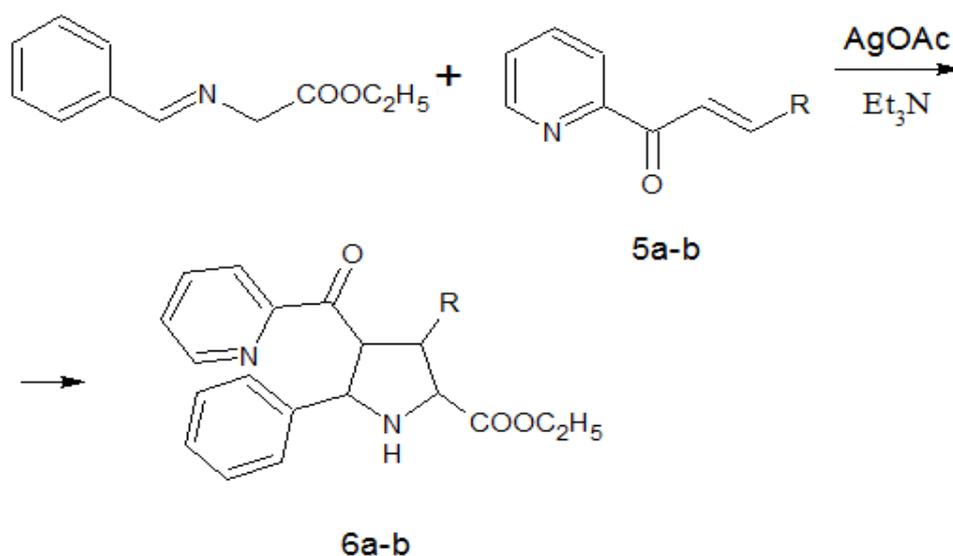
Ключевые NOE-контакты **4b** указаны на рисунке:



В спектре отмечены следующие кросс-пики (4,7/8,43, 4,75/7,59, 4,75/5,25).

Таким образом, установлено, что для сопряжённых диенонов реакция является региоспецифичной и стереонаправленной.

При построении пирролидинового кольца реакция осуществлялась как двухкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств глицината и азахалкона при кипячении в течении 1-1,5 часов в изопропиловом спирте с использованием ацетата серебра с добавкой триэтиламина в качестве катализатора.



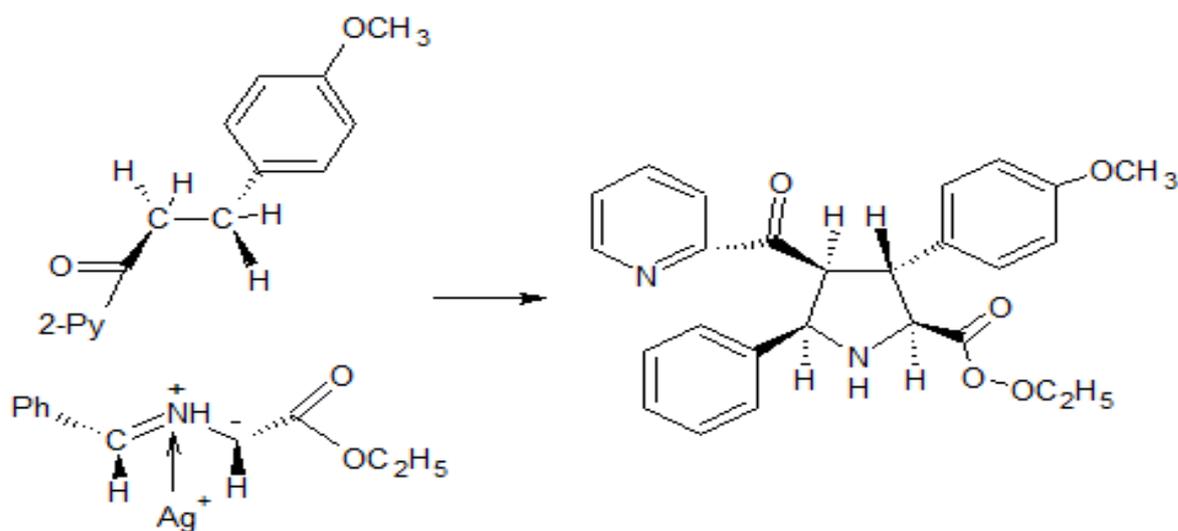
R= 4-CH₃OC₆H₄ (a); 2-ClC₆H₄ (b)

В результате реакции были получены соединения **6a,b**, охарактеризованные по данным элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

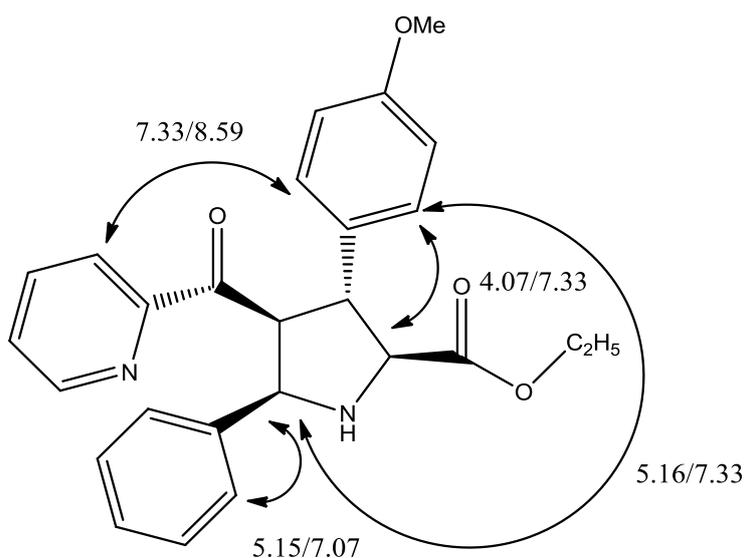
В спектре ИК соединения **6a** присутствуют сигналы карбонильной группы $1676, 1740\text{ см}^{-1}$ и аминной группы $3450-3200\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР ^1H были отмечены ключевые сигналы протонов пирролидинового кольца: 5.16 м.д., 4.06 м.д., 4.07 м.д., 5.18 м.д.

Стереохимический результат взаимодействия 1,3-диполя представлен ниже:



Ключевые NOE-контакты для **6a**:



В спектре отмечены следующие кросс-пики (7,33/8,59, 4,07/7,33, 5,15/7,07).

Реакция идёт стереоселективно по эндо-циклоприсоединению.

Установлено, что независимо от природы периферийного заместителя в ароматическом фрагменте карбонильного субстрата циклоприсоединение азометин-илида на основе глицината является региоспецифичным и стереоселективным. Следует отметить трансoidalное расположение протонов в положении С-3 и С-4 пирролидинового цикла, соответствующее конфигурации исходных 3-арил-1-пиридинил-пропенов.

Заключение

1. Впервые осуществлена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе бензиламина и изатина и сопряжённых карбонильных субстратов, различающихся характером углеродного скелета и природой заместителя.
2. Показано, что азометин-илиды на основе глицина являются эффективными реагентами 1,3-диполярного взаимодействия с азахалконами.
3. Установлено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду моно- и кроссопряжённых карбонильных субстратов протекают как синхронный тандемный процесс с образованием полиядерных гетероциклических продуктов, в том числе спиросочленённых.
4. Установлено, что независимо от природы карбонильного субстрата взаимодействие является региоспецифичным и стереоселективным.
5. Найдены условия препаративного синтеза функционально замещённых спиропирролидинов посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов к моно- и диенонам с выходом до 75%.
6. Сделаны стереохимические отнесения продуктов на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , NOESY-экспериментов.
7. Осуществлён виртуальный скрининг биоактивности синтезированных соединений, свидетельствующий о перспективности дальнейшего изучения потенциальных регуляторов клеточного метаболизма.

