

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 5-арил-3Н-фуран-2-она с диаминами алифатического ряда»

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Дубгориной Елены Олеговны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. 3*H*-фуран-2-оны являются внутренними циклическими эфирами 4-арил-4-оксобутановых кислот. Ранее было показано, что продукты взаимодействия как кислот, так и фуранонов с бинуклеофилами имеют одинаковое строение. Поскольку 3*H*-фуран-2-оны получают из 4-арил-4-оксобутановых кислот, то для оптимизации процесса мы исключили эту стадию и получали би- и трициклические соединения из кислот.

Актуальной проблемой так же являются и теоретические аспекты химии вещества: пути их образования, влияние электронных и стерических факторов на направление реакции. Теоретическая значимость и широкий спектр полезных свойств обуславливает целесообразность их изучения на кафедре органической и биорганической химии.

Большое внимание в последнее время уделяется реакциям, позволяющим получить целевые продукты без выделения промежуточных веществ. В связи с этим литературный обзор настоящей работы посвящен реакциям оксосоединений с алифатическими бинуклеофилами и рассмотрению биологической значимости синтезированных соединений.

Цель работы. Целью данной работы явилось изучение реакции 4-арил-4-оксоалкановых кислот с диаминами алифатического и алициклического рядов с различной степенью удаленности аминогрупп, обсуждение особенностей процессов, определения конформационных возможностей бициклических продуктов.

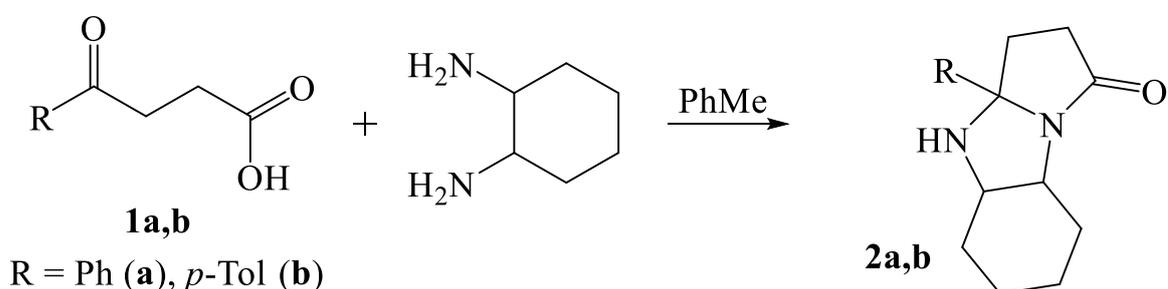
Основное содержание работы

Ранее были изучены реакции 4-оксобутановых кислот и 3*H*-фуран-2-онов с 1,2-алифатическими *N,N*-, *N,O*-бинуклеофилами. Реакции 4-оксобутановых кислот с алифатическими диаминами с более удалённым относительно друг друга расположением нуклеофильных групп открывают путь к получению ряда новых соединений, главным образом, циклического строения, представляющих интерес как реагенты в органическом синтезе и объекты для испытаний

биологической активности. Получаемые би- и трициклические продукты интересны также своими богатыми конформационными возможностями.

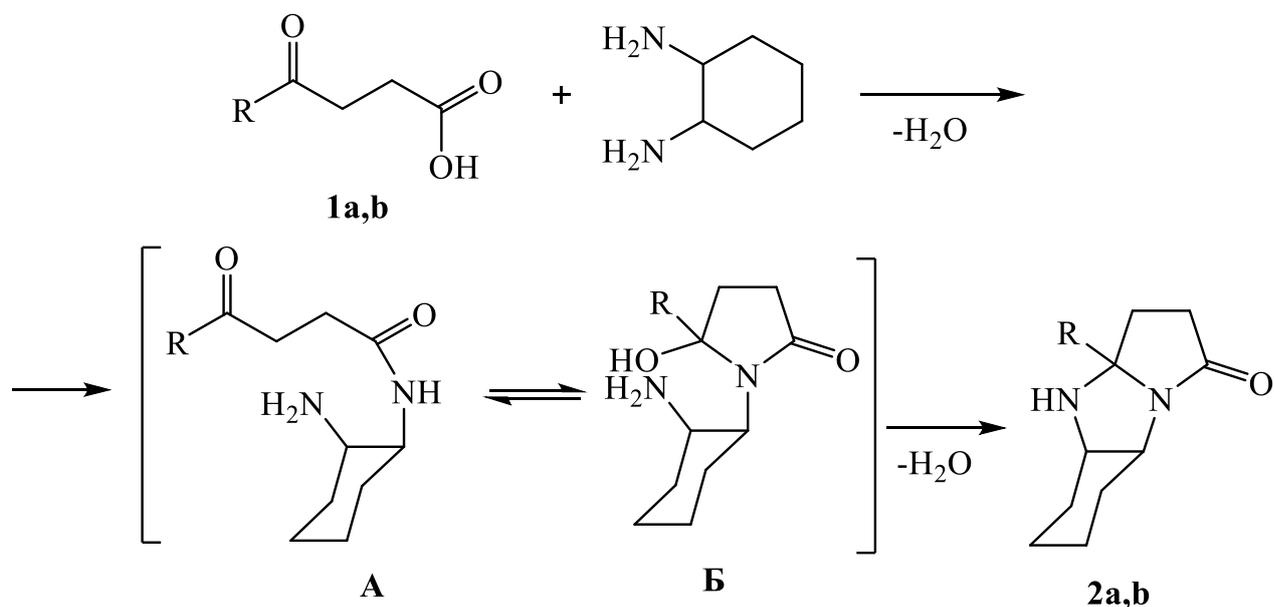
Замещённые 4-оксобутановые кислоты (**1a,b**) способны легко взаимодействовать с такими 1,2- 1,3- и 1,4-бинуклеофильными реагентами алифатического ряда, как 1,2-диаминоциклогексан, 1,3-диаминопропан и 1,4-диаминобутан в условиях апротонных растворителей.

Взаимодействие **1a,b** с 1,2-циклогександиамином осуществляли при эквимольном соотношении реагентов кипячением в толуоле с азеотропной отгонкой выделяющейся воды.



При использовании в качестве субстратов **1a,b** были получены продукты, охарактеризованные по данным элементного анализа (Таблица 1), ИК и ЯМР ^1H спектроскопии как 3a-R-декагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны **2a,b**.

Схема образования продуктов **2a,b** предполагается следующей:



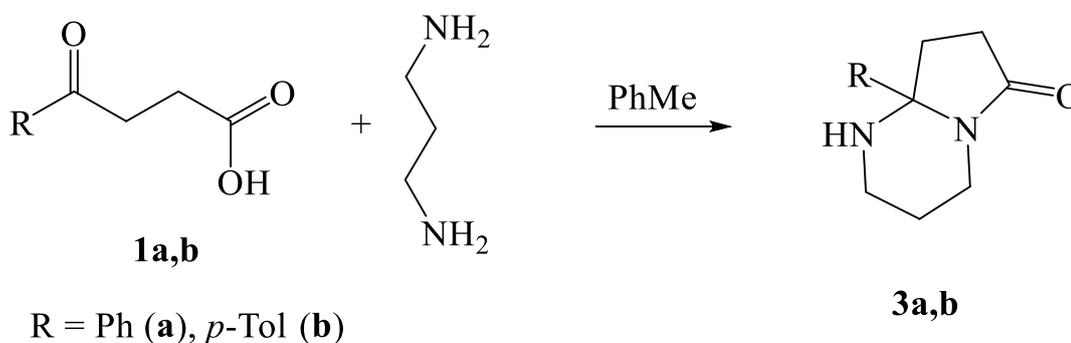
Первоначально происходит нуклеофильная атака аминогруппы 1,2-диаминоциклогексана с образованием амида **A**, который может существовать в таутомерном равновесии с пирролидоном **B**. Циклодегидратация амида **A** проходит с образованием бициклических структур **2a,b**.

Данные ИК и ЯМР ^1H спектроскопии целевых соединений **2a,b** позволяют сделать вывод, что реакция не останавливается на стадии нециклического продукта, а происходит гетероциклизация с образованием трициклических структур. В ИК спектрах продуктов отсутствует полоса поглощения кетонной карбонильной группы, что позволяет исключить выделение амида **A**. В ЯМР ^1H спектрах отсутствуют сигналы, характерные для винильных протонов, что исключает образование пиррол-2-она.

Таким образом, спектральные данные однозначно показывают, что реакция не останавливается на стадии амида, а происходит дальнейшая гетероциклизация с образованием **2a,b**.

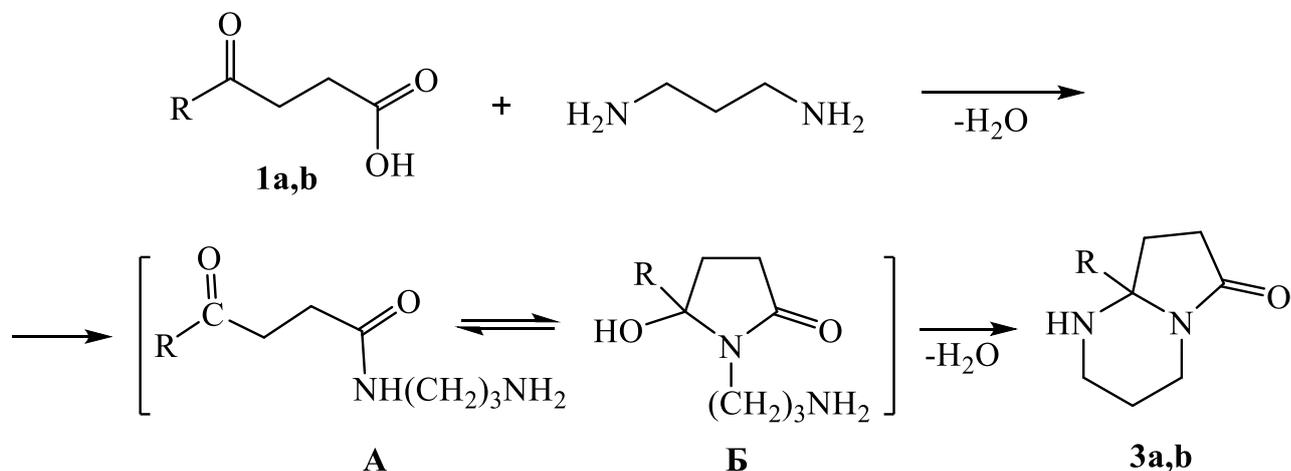
С помощью квантовохимических расчётов было показано, что циклогексановый фрагмент находится в наиболее энергетически выгодной конформации «ванны».

Взаимодействие **1a,b** с алифатическими бинуклеофилами было изучено также на примере 1,3-диаминопропана и 1,4-диаминобутана. Реакции проводились в абсолютном толуоле или *o*-ксилоле с непрерывной азеотропной отгонкой воды при соотношении реагентов 1 : 1,2 (избыток диаминов). Продукты реакции **3a,b** выделены с выходом 61-63% .



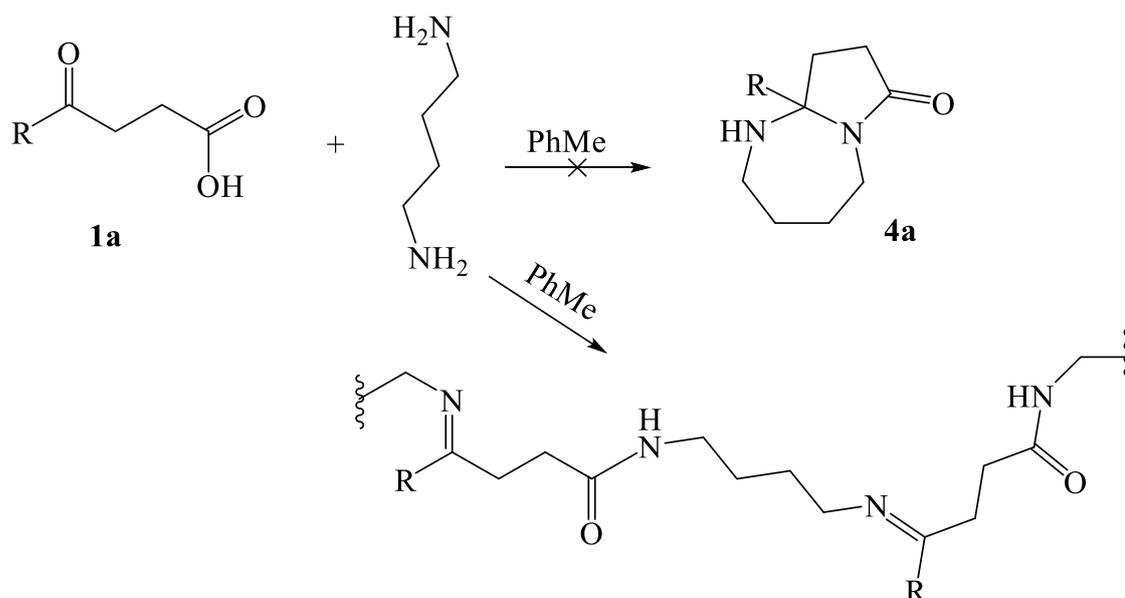
По данным ИК и ЯМР ^1H спектроскопии целевые продукты взаимодействия **1a,b** с 1,3-диаминопропаном охарактеризованы как 8a-R-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-оны (**3a,b**).

Схема превращения предполагается следующей:



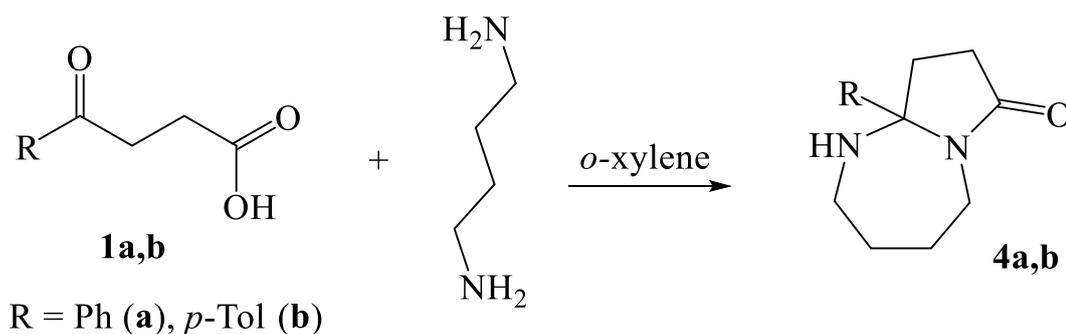
Первоначально протекает атака аминогруппы по атому углерода карбонильной группы **1a,b** с образованием амида **A**. Далее происходит внутримолекулярная циклодегидратация, приводящая к пирролидону **Б**, с последующей гетероциклизацией с образованием бициклических продуктов **3a,b**.

В аналогичных условиях проведены реакции кислот **1 a,b** с 1,4-диаминобутаном. Однако, получить соединения бициклического строения не удалось, из реакционной смеси выделено вязкое вещество, предположительно высокомолекулярный продукт, состоящий из нескольких звеньев, что может позволить отнести его к олигомерам.

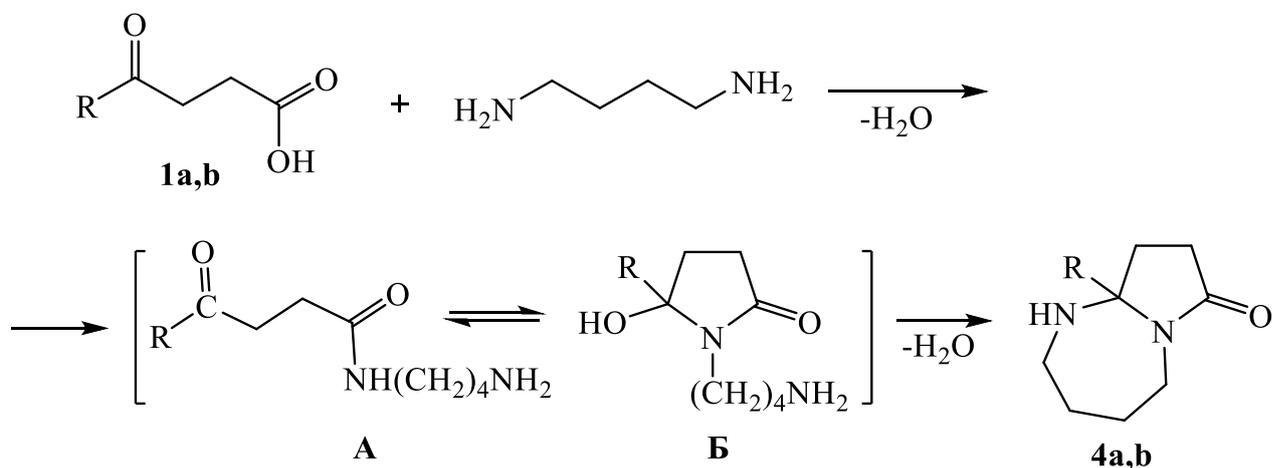


Из литературных данных известно, что 1,4-диаминобутан склонен к образованию различных продуктов бис-присединения, а также полимерных молекул при реакциях с карбонильными соединениями в относительно мягких условиях. Вероятно, это связано со значительным удалением нуклеофильных групп в молекуле и более выраженной конформационной подвижностью последней по сравнению с более короткими алифатическими бинуклеофилами, что обуславливает необходимость проведения реакции в более высокотемпературном режиме.

Поэтому с целью выделения продуктов гетероциклизации, аналогичных по строению **3a,b**, нами были изменены условия, в частности, использован более высококипящий апротонный растворитель – *o*-ксилол. В среде последнего были выделены продукты, которые были охарактеризованы нами как 9a-R-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-оны (**4a,b**) с выходами до 62% (Таблица 2.1.3).



В данном случае также первоначально протекает атака аминогруппы по атому углерода карбонильной группы **1a,b** с образованием амида **A**. Далее происходит внутримолекулярная циклодегидратация, приводящая к пирролидону **Б**, с последующей гетероциклизацией с образованием аннелированных diazepинонов **4a,b**.



Таким образом, нами было показано, что 4-оксобутановые кислоты **1a,b** способны взаимодействовать с широким спектром алифатических бинуклеофилов, проявляющих высокую реакционную способность даже в мягких условиях, однако продуктами реакции в этом случае являются, главным образом, различные амиды. В более жёстких условиях реакция идёт глубже, с образованием би- и трициклических систем в зависимости от строения бинуклеофила. При увеличении количества метиленовых звеньев, разделяющих нуклеофильные группы, для реакции закономерно требуются более жёсткие условия, т.к. для пространственного сближения аминогрупп, благоприятствующего гетероциклизации, требуется преодоление более высокоэнергетических барьеров.

Конформационный анализ полученных соединений

Изучение конформационных возможностей органических соединений важно с точки зрения связей структура-свойства (SAR), поскольку различные конформеры могут иметь неодинаковую аффинность к рецепторам /64-66/.

Наличие в структурах синтезированных соединений **2-4** нескольких метиленовых звеньев, а также бокового ароматического заместителя,

способного вращаться вокруг простой С–С связи, определяет их широкие конформационные возможности.

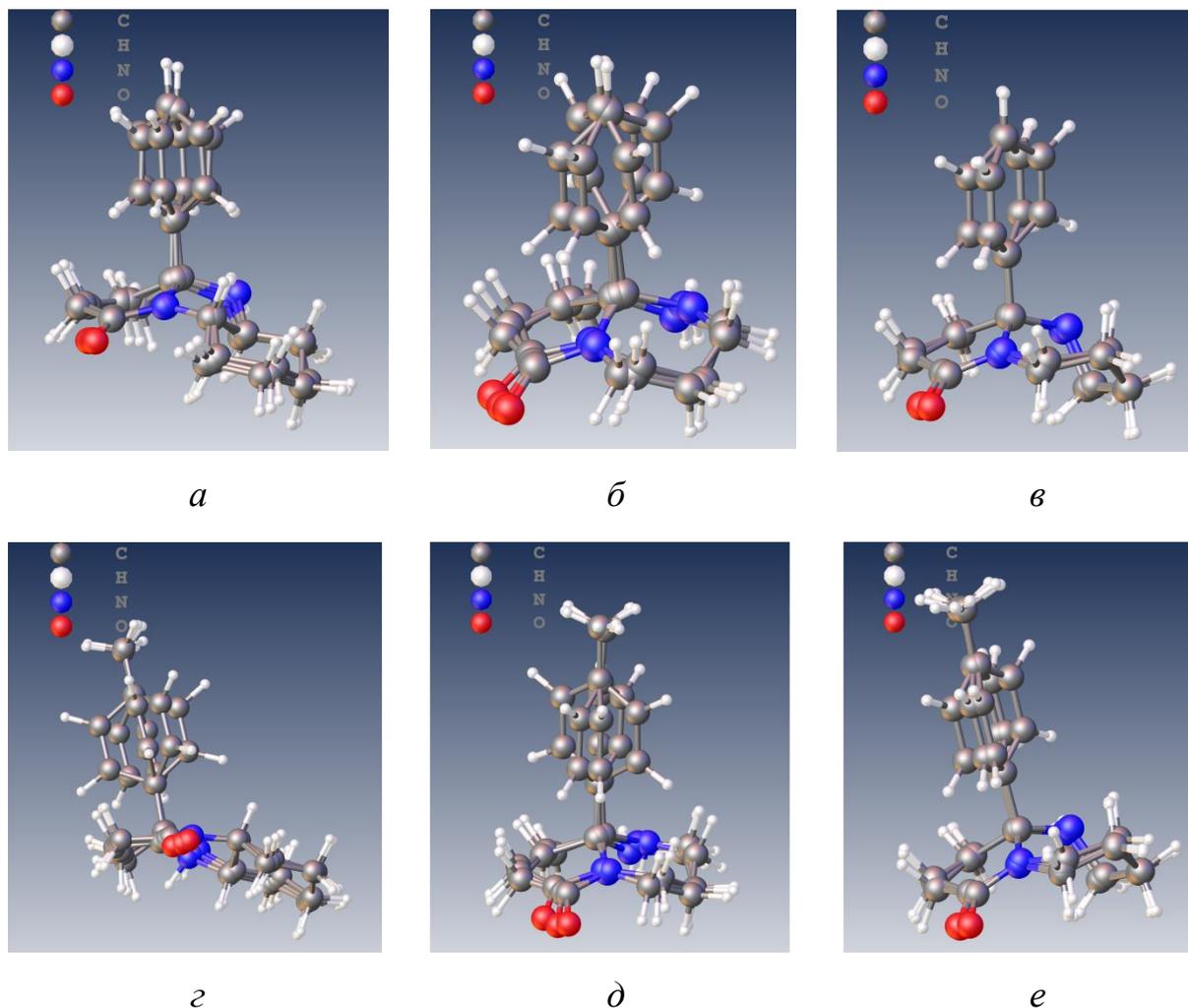


Рис. 2.2.1. Изображение суперпозиции энергетически наиболее стабильных конформеров **2a** (*a*), **3a** (*б*), **4a** (*в*), **2b** (*г*), **3b** (*д*), **4b** (*е*).

Для анализа энергетически наиболее стабильных конформеров нами были взяты двумерные структуры соединений **2-4**. Анализ проводили с помощью программы Frog2 /67/ методом молекулярной динамики с минимизацией энергии полученных конформеров.

Проведённый анализ выявил для соединений **2-4a,b** по три наиболее стабильных конформера, причём расположение атомов, входящих в циклогексанный и диазациклогексан(гептан)овые фрагменты, меняется у конформеров незначительно, в то время как фенильный (толильный) заместитель принимает несколько положений за счёт вращения вокруг простой

C–C связи (Рис. 2.2.1). В молекулах **2a,b** циклогексановый фрагмент находится в конформации кресла (Рис. 2.2.2).

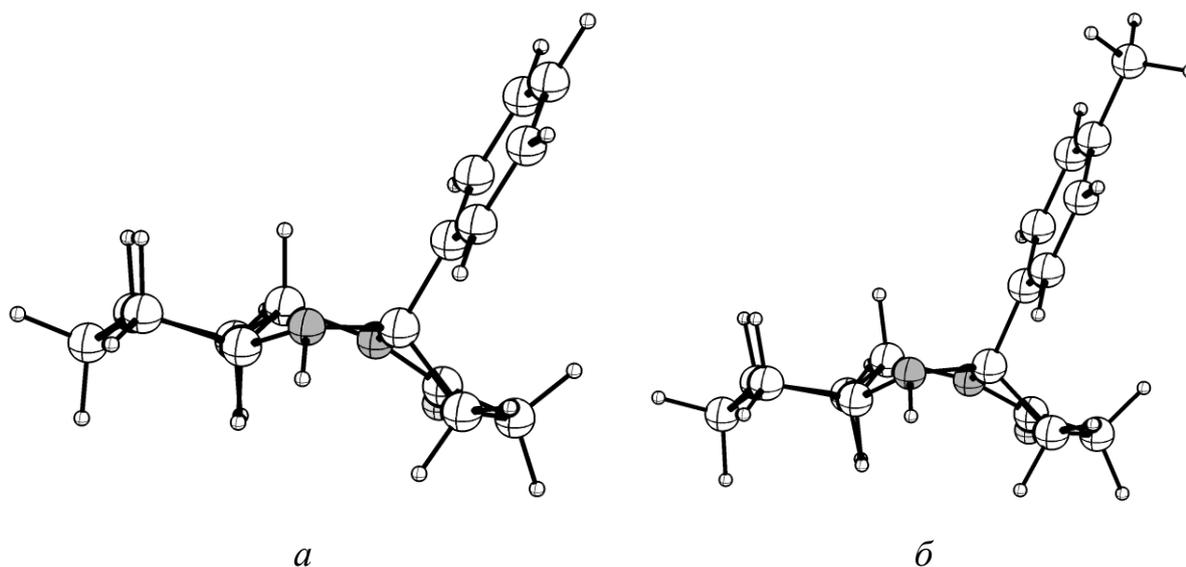


Рис. 2.2.2. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **2a** (a) и **2b** (б) в проекции, показывающей конформацию циклогексанового кольца.

В молекулах **3a,b** диазациклогептановый фрагмент аналогично соединениям находится в конформации кресла (Рис. 2.2.3).

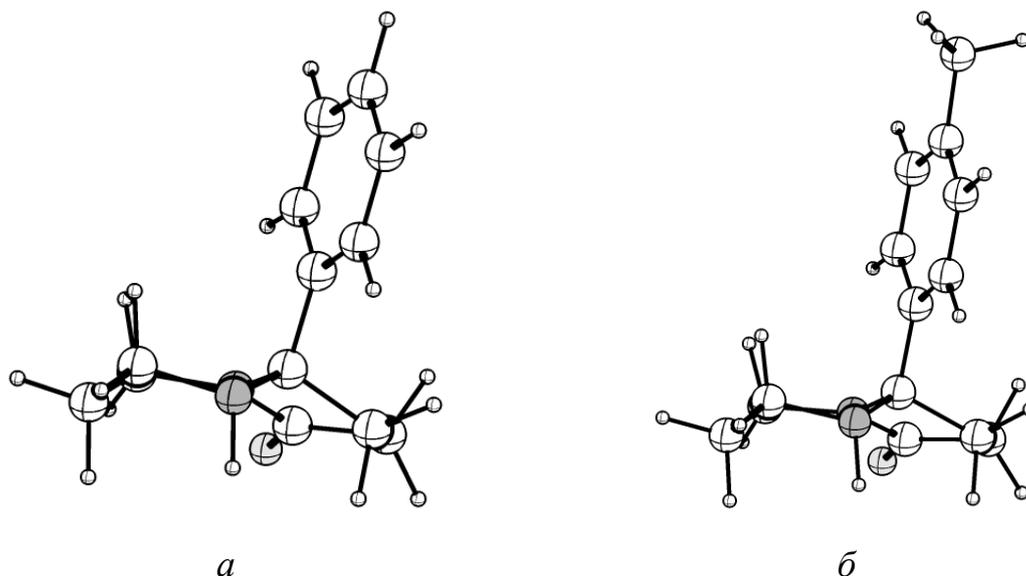


Рис. 2.2.3. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **3a** (a) и **3b** (б) в проекции, показывающей конформацию диазациклогексанового кольца.

В отличие от соединений **2,3a,b** в молекулах **4a,b** диазациклогептановый фрагмент находится в конформации ванны (Рис. 2.2.4).

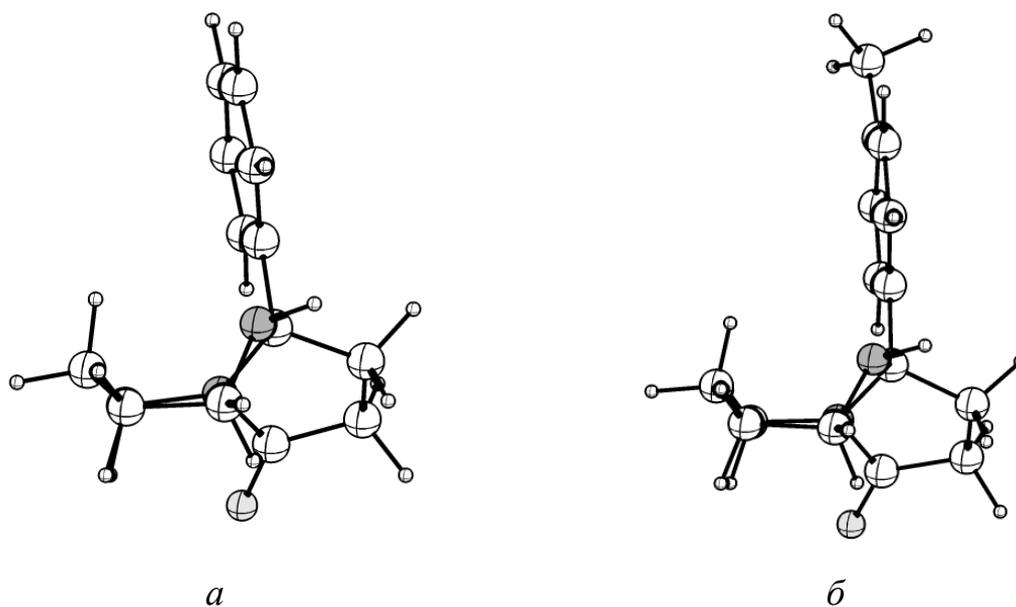


Рис. 2.2.4. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **4a** (*a*) и **4b** (*b*) в проекции, показывающей конформацию диазациклогептанового кольца.

Таким образом, показано, что конформационные возможности соединений **2-4a,b**, несмотря на наличие значительного количества метиленовых групп, достаточно ограничены, и осуществляются, главным образом, за счёт поворотов бокового заместителя вокруг простой С–С связи. Согласно данным, полученным с помощью программы Frog2, аннелированное циклогексановое кольцо в соединениях **2a,b** и диазациклогексановый фрагмент соединений **3a,b** находятся в наиболее выгодной для шестичленных циклов конформации «кресла», в то время как диазациклогептановый фрагмент соединений **4a,b** находятся в не самой энергетически выгодной конформации «ванна» для циклогептана, что, вероятно, объясняется наличием гетероатомов в данной системе.

Выводы

1. Разработаны условия синтеза 3a-R-декагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов, 8a-R-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-онов, 9a-R-гексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-

7(8H)-онон на основе реакции 4-арил-4-оксоалкановых кислот с 1,2-, 1,3-, 1,4-диаминами алифатического и алициклического рядов.

2. Показано, что 1,2-, 1,3-диамины наиболее легко реагируют с 4-оксокислотами, что объясняется стерическими особенностями образующихся интермедиатов.

3. 1,4-диаминобутан реагирует с 4-арил-4-оксобутановой кислотой в более жестких условиях, что связано, вероятно, с его конформационными особенностями.

4. Методом квантовохимических расчетов изучены конформационные возможности полученных соединений. Показано, что аннелированное циклогексановое кольцо и диазициклогексанный фрагмент находятся в наиболее выгодной конформации «кресла», в то время как диазациклогептанный фрагмент находится в конформации «ванна» из-за влияния гетероатомов в данной системе.