

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 спирогетероциклов на основе арилиден-3H-фуран-2-онов»

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Зулкашева Асель Шапкатовна

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

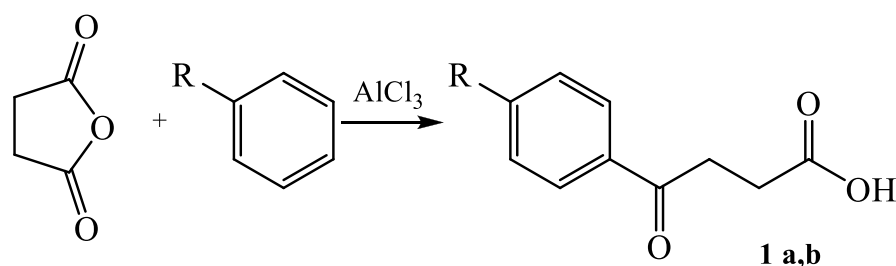
Введение

Актуальность работы. Большинство спиро- и диспиропирролидинов являются важными соединениями среди многочисленных алкалоидов и биологически активных веществ, которые в большинстве своем являются потенциальными противораковыми, противовирусными и антиконвульсантными агентами.

Цель работы. Целью работы является синтез гетероциклических систем на основе пирролидинового и пирролизидинового остовов различающиеся характером замещения и содержащих фуран-2-оновый фрагмент и *спиро*-узел.

Основное содержание работы

В качестве исходных соединений для синтеза 5-Ar-3*H*-фуран-2-онов использовались 4-(фенил)- и 4-(толил)-4-оксобутановые кислоты, полученные ацилированием ароматических колец толуола и бензола янтарным ангидридом в присутствии хлорида алюминия.

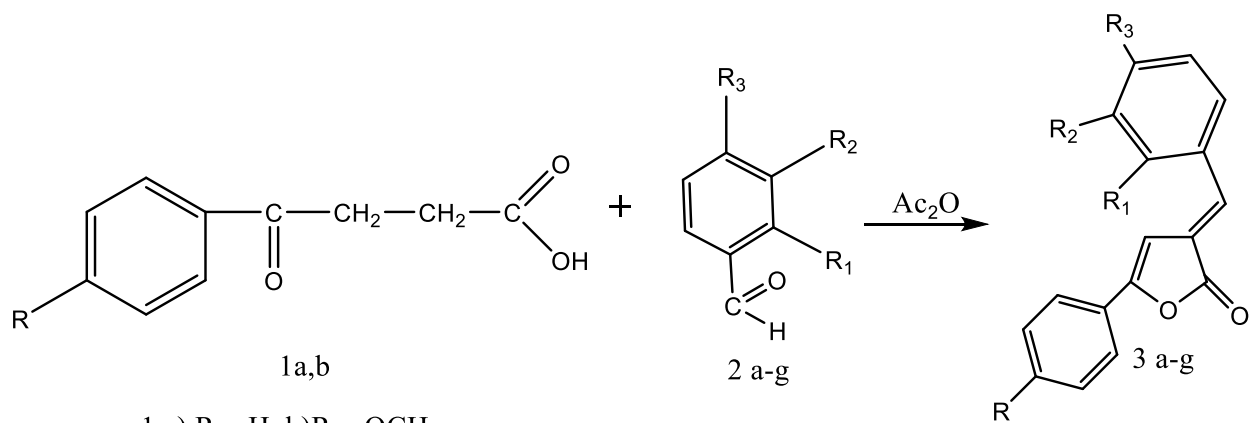


1 a) R = H, b) R = *n*-Tol

Кислота получена с выходом до 60%. Основные физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [28].

В качестве доступных субстратов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения используются 5-R-3-арилметилен-3*H*-фуран-2-оны. Известно [29,30], что стандартный способ получения арилметиленовых производных 3*H*-фуран-2-онов заключается во взаимодействии 4-оксокислот

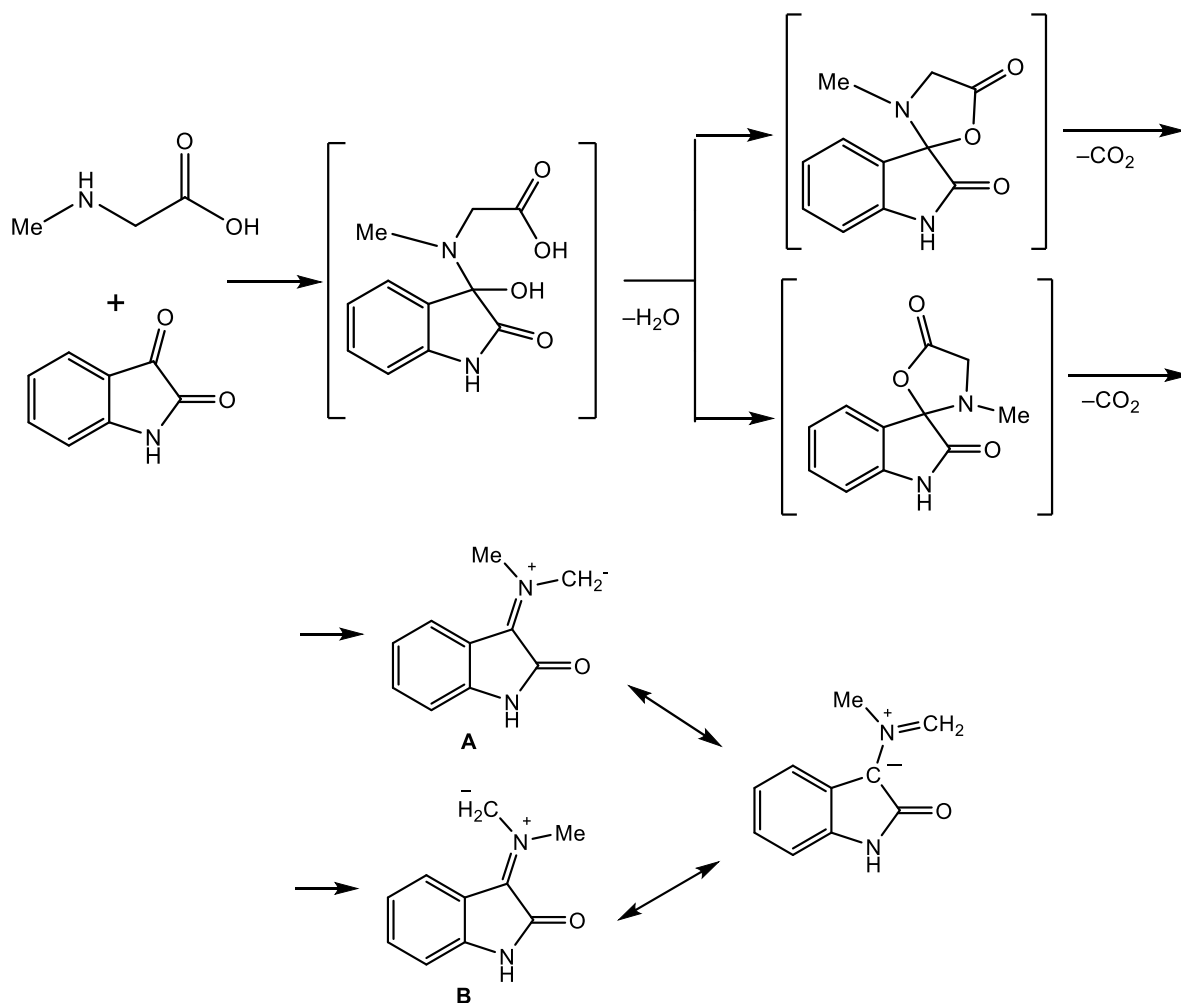
с ароматическими альдегидами в уксусном ангидриде, в качестве катализатора используют ацетат натрия.



- 1 a) R = H, b) R = OCH₃
 2,3 a) R = H, R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = OCH₃
 b) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H
 c) R = H, R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = H
 d) R = H, R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OCH₃
 e) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = H
 f) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = Cl
 g) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = NO₂

Арилиден-3*H*-фуран-2-оны получены с выходами от 47 до 78 %. Основные физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [28]. Возможных вариантов заместителей при двойной связи арилметиленовых производных фуран-2-онов множество, это позволяет создавать ранее неизвестные гетероциклы, содержащие спиро- и диспиропирролидиновый фрагмент.

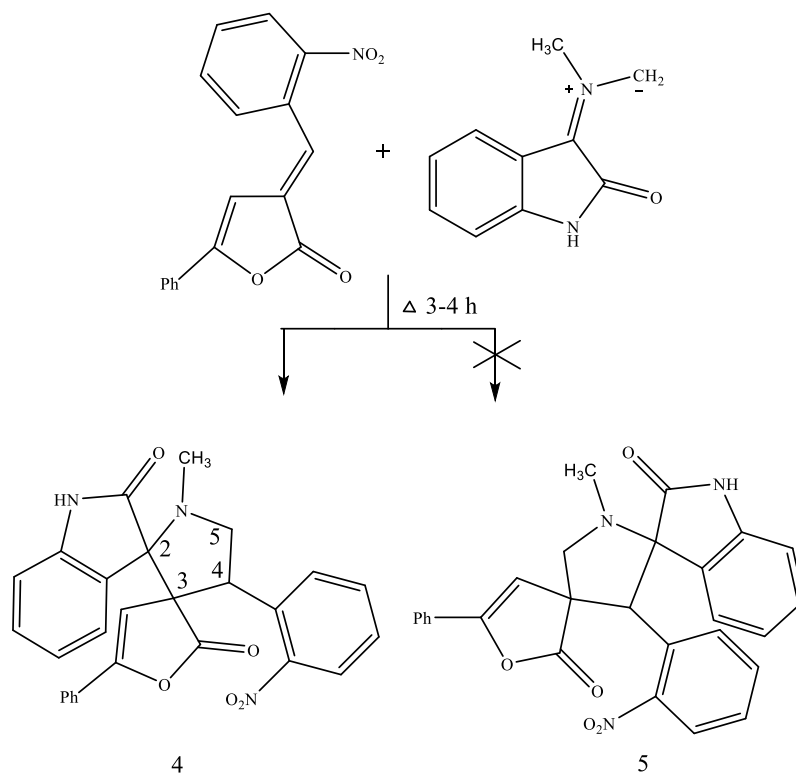
Удобными диполями, для создания пирролидин и пирролизидин оксоиндольных соединений, на основе активированных алкенов являются нестабилизированные азометин-илиды [29]. Азометин-илид генерировался *in situ* из саркозина и изатина в ходе декарбоксилирования циклического интермедиата.



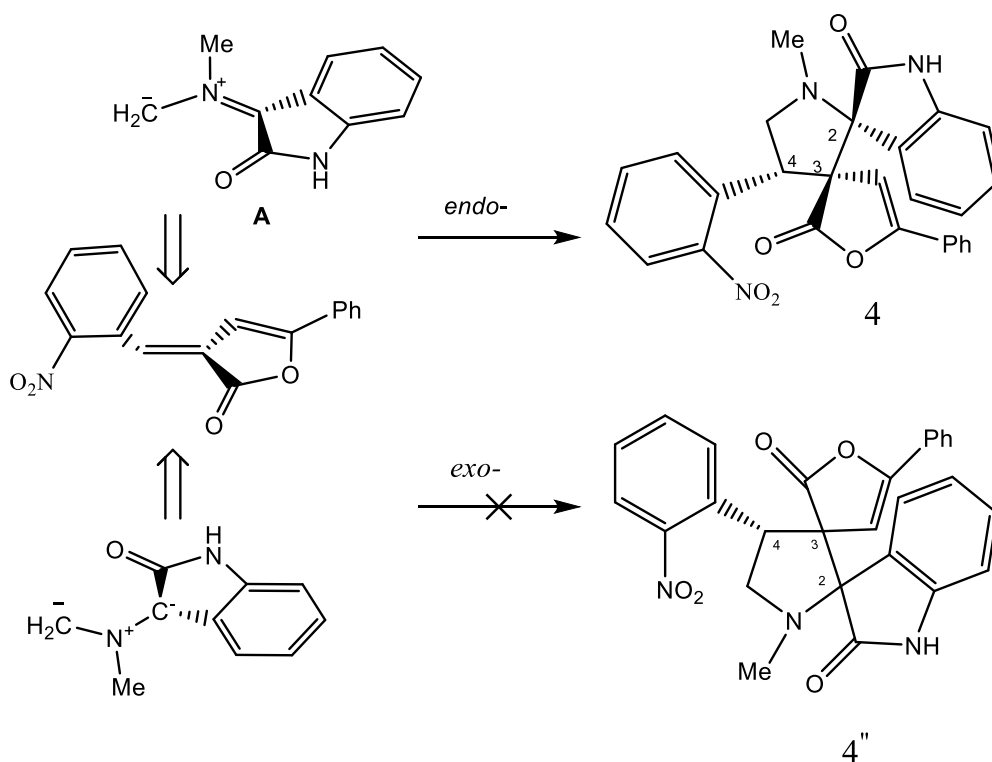
Возможно образование двух диполей различающихся конфигурацией илюдов **A** и **B**. Наиболее вероятная конфигурация диполя, генерированного декарбокисированием, соответствует структуре **A**. Но при этом нельзя исключить и процесс взаимной изомеризации илюдов **A** и **B**.

Циклоприсоединение азометин-илюда к различным 3-арилметилен-5-фенил-3*H*-фуран-2-онам, например к 3-(2-нитробензилиден)-5-фенилфуран-2(3*H*)-она может протекать не региоселективно с образованием двух структурных изомеров **4** и **5**. По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ТСХ реакция протекает региоселективно с образованием диспиропирролидинов **4**, а не соединений **5**. В спектре ЯМР ^1H продуктов присутствуют сигналы, соответствующие паре диастереотопных протонов 5- CH_2 при 3.61–3.69 м. д. (д. д., $J = 8.1\text{--}8.8$, $J = 8.8\text{--}9.1$) и 4.19–4.22 м. д. (т, $J = 9.2\text{--}9.3$), а также принадлежащие протону 4- CH при 4.38–4.54 м. д. (д. д., $J = 8.0\text{--}8.1$, $J = 9.2\text{--}10.0$).

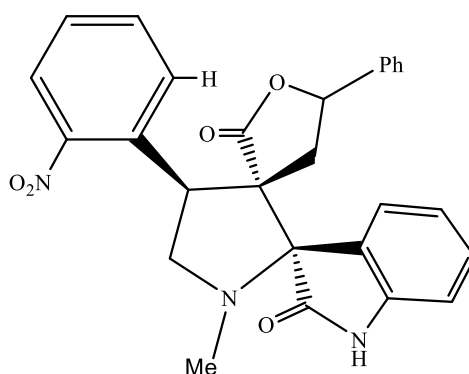
В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы sp^3 -гибризованных атомов углерода пирролидинового фрагмента при 45.8–53.0 м. д. (C-4) и 58.6–59.0 м. д. (C-5), а также спироциклических атомов углерода C-3 и C-2 при 65.5–65.8 и 77.0–77.7 м. д. соответственно.



На основании данных спектроскопии ЯЭО нами установлено, что реакция протекает диастереоселективно, с образованием конфигурационного изомера **4**.



Относительная конфигурация стереоцентра C-4 и спироузлов C-2,3 установлена на основе данных экспериментов 1D и 2D NOESY. При селективном насыщении винильного протона фуранового цикла происходит усиление ЯЭО сигналов протонов в *орто*-положениях оксоиндольного и нитрофенильного фрагментов.



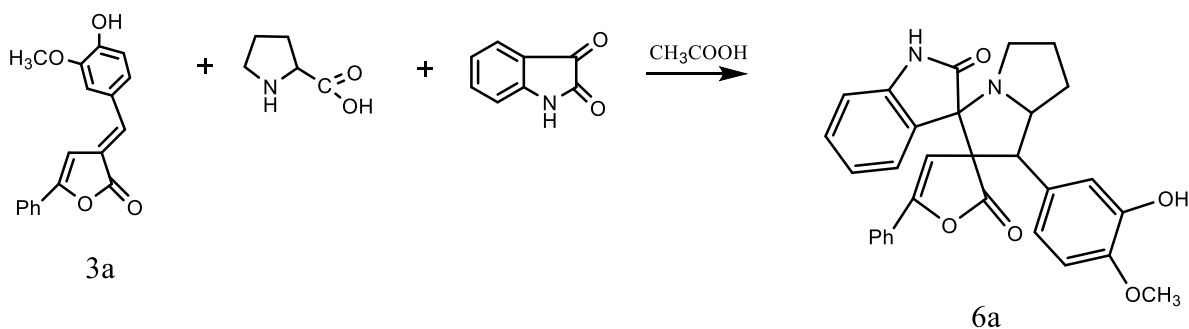
Полученные данные дают дополнительное подтверждение, что конфигурация полученных диспирооксиндолпирролидинов соответствует структуре 4.

Таким образом, на основании данных о строении аддукта, можно констатировать, что циклоприсоединение идет с участием наиболее стерически доступного углерода илида А. При этом высокая диастереоселективность реакции позволяет говорить о согласованном процессе.

Из проведенных ранее работ [32] известно, что заместители при экзоциклической кратной связи диполярфилов имеют *транс*-конфигурацию, что позволяет говорить в совокупности с данными стереохимии спироузла С-2 о согласованном *эндо*-циклоприсоединении.

Далее мы пошли по пути увеличения стерического объема диполя, меняя аминокислоту для генерации. Пролиновые диполя, обладая большим стерическим объемом и меньшей конформационной подвижностью, могли бы обуславливать большую диастереоселективность реакции или других эффектов. В литературе представлен широкий массив сведений относительно использования пролиновых азометин-илидов. При этом в качестве диполярфилов использовали сравнительно небольшие нитростиролы. Сведения об использовании производных фуран-2-онов в подобном превращении в литературе отсутствуют. В качестве растворителей используются изопропанол, метанол и ацетонитрил, взаимодействие осуществляется как при кипячении, так и при нагревании и перемешивании реакционной массы. Однако, лучшие выходы продуктов были получены при использовании изопропанола.

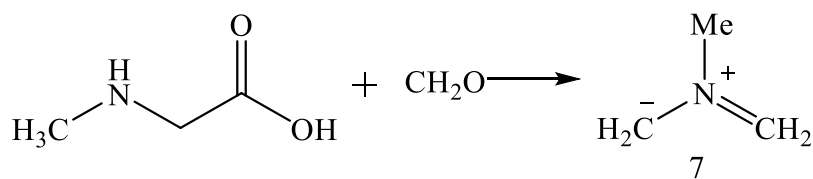
В качестве модельного диполярфила использовали 3-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-фенилфуран-2(3H)-он **3a**. А реакцию проводили в присутствии эквимольных количеств пролина и изатина в изопропиловом спирте в присутствии уксусной кислоты.



Выход 1'-(4-метокси-3-гидроксифенил)-2''-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидро-5-фенил-1'H,3''H-диспиро[фуран-3,2'-пирролизин-3',3''индол]-2-она составил 63%.

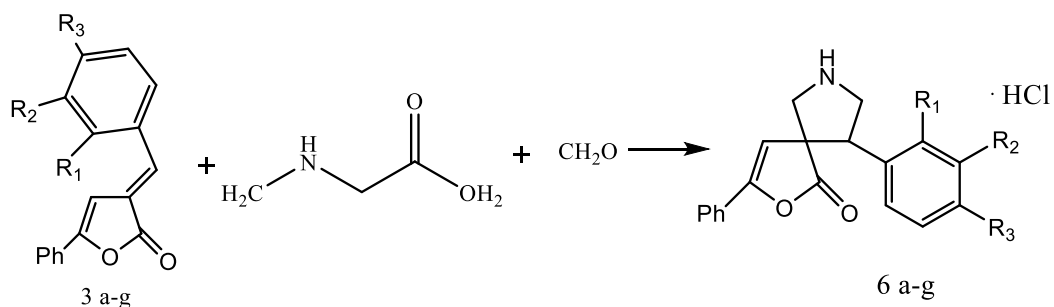
(3+2)-Циклоприсоединение является одним из самых эффективных методов синтеза пятичленных гетероциклов, так как в одну стадию образуются две новых ковалентных связи аддукта, реакция протекает с высокой регио-, хемо- и стерео- селективностью [50]. Взаимодействие двойных связей диполярофилов с нестабилизированными азометинидами приводит к пирролидинам, проявляющим ценную биологическую активность.

Несмотря на перечисленные достоинства таких реакций, взаимодействие азометинида **7**, образующегося из саркозина и параформа, с сопряженными ненасыщенными кетонами было исследовано весьма мало.



При этом эти диполи открывают путь к 2,5 незамещенным пирролидинам, труднодоступными другими путями. В данной реакции в качестве исходных соединений выступают субстраты **3 а-е** параформ и саркозин, в качестве растворителя используют абсолютизированный бензол. Реакцию проводят при постоянном помешивании с кипением в течении 4 часов в круглодонной колбе на 100 мл с насадкой Дина Старка. Продукты

реакции выделяют в виде гидрохлоридов, для их получения используют сухой толуол, изопропанол и ацетилхлорид.



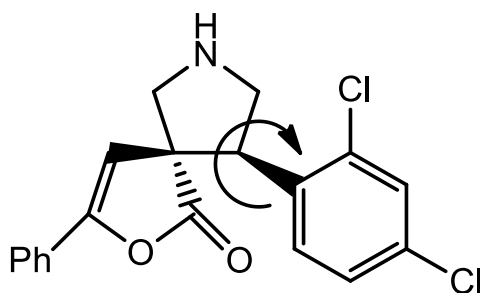
3,6:

- a) R = H, R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = OCH₃
- b) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H
- c) R = H, R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = H
- d) R = H, R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OCH₃
- e) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = H
- f) R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = Cl
- g) R = H, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = NO₂

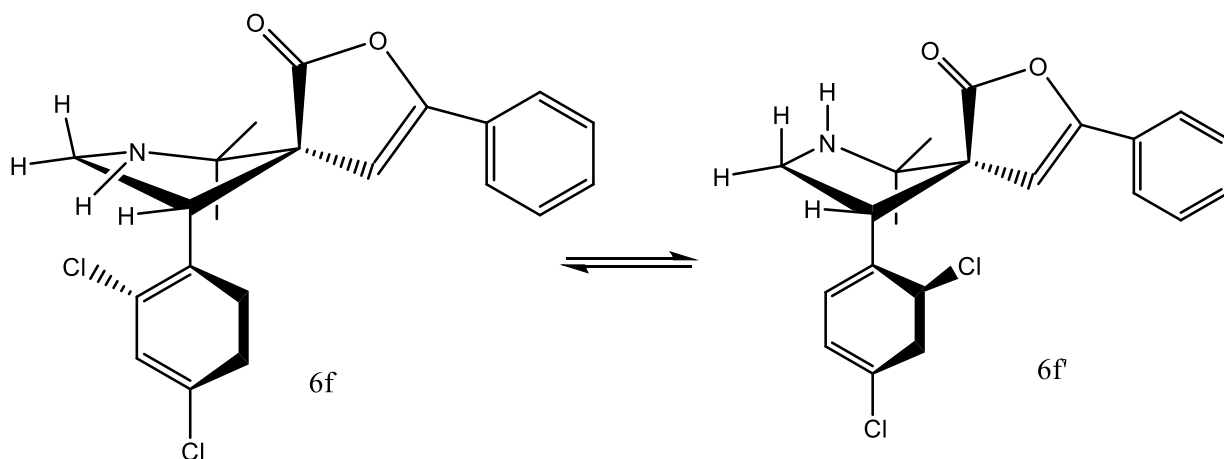
Выходы гидрохлорида 9-(2-R₁-3-R₂-4-R₃фенил)-3-фенил-2-оксо-7-азаспиро[4.4]нон-3-ин-1-она представлены в таблице 1.

Контроль за ходом процесса и индивидуальность полученного соединения осуществлялось методом ТСХ. Продукт реакции охарактеризован с помощью данных ЯМР спектроскопии как гидрохлорид 9-(2,4-дихлорофенил)-3-фенил-2-оксо-7-азаспиро[4.4]нон-3-ин-1-он (**6f**)

Заключение. Установлено, что нагревание образца ведет к коалесценции указанных сигналов, что указывает, на скорее заторможенное вращение 2,4-дихлорфенильного кольца относительно пирролидинового остова.



Нами проведены DFT расчеты на уровне теории B3LYP 6-31G+(d,p) для установления барьера вращения конформационного перехода, между ротамерами 6f и 6f' и их относительной энергии.



Относительные энергии ротамеров и барьер вращения

6f, ккал/моль	6f', ккал/моль	TS, ккал/моль
0	0.209	17.58

Величина конформационного барьера качественно согласуется с наблюдаемыми спектральными эффектами. Вероятно, конформационные особенности рассматриваемого спирана обусловлены атомом хлора в *орто*-положении, близкие контакты с водородами пирролидинового кольца и вызывают повышение барьера вращения. В совокупности наблюдаемый эффект близок к атропо-изомерии.

Таким образом, разработан метод синтеза гетероциклических систем на основе пирролидинового и пирролизидинового остовов различающихся характером замещения, содержащих фураноновый фрагмент и спироузел, решены вопросы строения впервые полученных соединений.