

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 ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОПИРИМИДИНОВ И
ПИРРОЛИДИНОВ НА ОСНОВЕ СОПРЯЖЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ
СУБСТРАТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01-«Химия»

Институт химии

Устиновой Елены Николаевны

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

И.Н. Клочкова

Зав. кафедрой
профессор, д.х.н., профессор _____

О.В. Федотова

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В литературе широко представлены препаративные аспекты химии биологически активных полизамещенных гидропиримидинов и пирролидинов. Однако, исследования, посвященные рассмотрению вопросов регио- и стереонаправленности многокомпонентных взаимодействий, немногочисленны. В то же время, при разработке методов получения потенциально биологически активных соединений принципиальное значение имеет не только их синтетическая доступность, но и региоспецифичность и стереоселективность мультикомпонентного взаимодействия. Изучение этих и других теоретических аспектов синтеза сложнопостроенных молекулярных систем не утратило своей актуальности в настоящее время.

Многокомпонентные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются удобным подходом к получению биологически активных пятичленных гетероциклов. Такие реакции сопровождаются хорошими выходами продукта, имеют высокую регио- и стереоселективность.

Особый интерес вызывает синтез пирролидинов, содержащих в своей структуре спирооксиндольный фрагмент, так как они обладают мощными противовирусными, антибактериальными, противодиабетическими и противоопухолевыми активностями.

В литературе представлены примеры взаимодействия барбитуровой кислоты с кетонами и халконами, содержащими двойные связи, однако не представлены примеры алкилирования аминокетонами. Отсутствуют публикации относительно использования в качестве диполярофилов азахалконов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

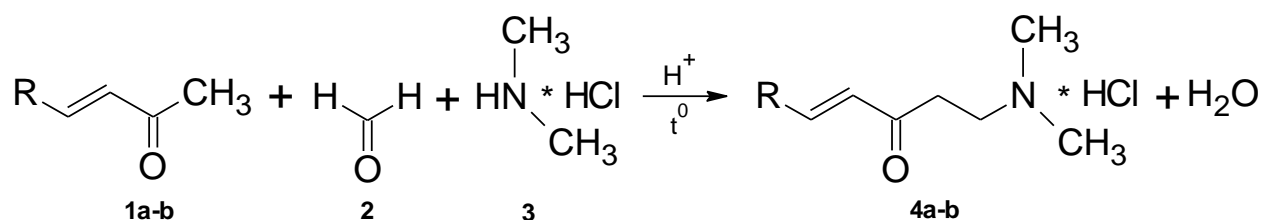
В связи с этим, **целью данной работы** являлась разработка методик регионаправленного синтеза полизамещенных гидропиримидинтионов и пирролидинов с использованием β -аминокетонов и 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов (азахалконов).

Достижение поставленной цели включало решение следующих **задач**:

1. Синтез исходных β -аминокетонов по реакции Манниха
2. Синтез исходных азахалконов
3. Проведение реакции алкилирования 2-тиобарбитуровой кислоты основаниями Манниха
4. Осуществление взаимодействия азахалконов с азометин-илидами
5. Установление строения синтезированных соединений
6. Виртуальный скрининг биоактивности полученных гидропиримидинов и пирролидинов по программе PASS.

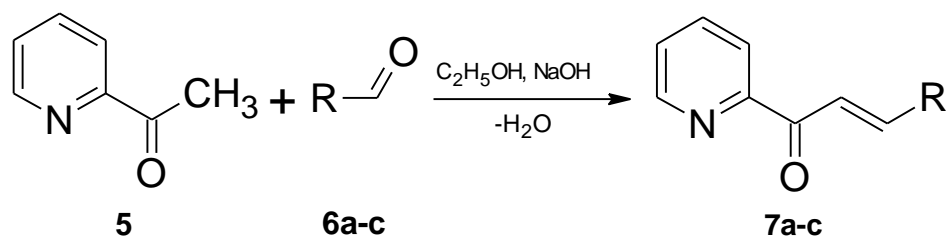
Основное содержание работы

В качестве исходных β -аминокетонов в работе были использованы гидрохлорид 5-диметиламино-1-фенил-1-пентен-3-он **4a** и гидрохлорид 5-диметиламино-1-фурил-1-пентен-3-он **4b**, полученные с выходами 85% и 73% соответственно по известной методике кипячением бензилиденацетона **1a** (фурфурилиденацетона **1b**), формальдегида **2** и хлорид диметиламмония **3** в изопропанол.



1a, 4a: R=C₆H₅
 1b, 4b: R=δóδèè

Синтез азахалконов **7a-c** осуществлялся при перемешивании эквимольных количеств 2-ацетилпиридина **5** с альдегидом **6a-c** в этиловом спирте в присутствии 10%-ного водного раствора гидроксида натрия с выходами 40-52%.

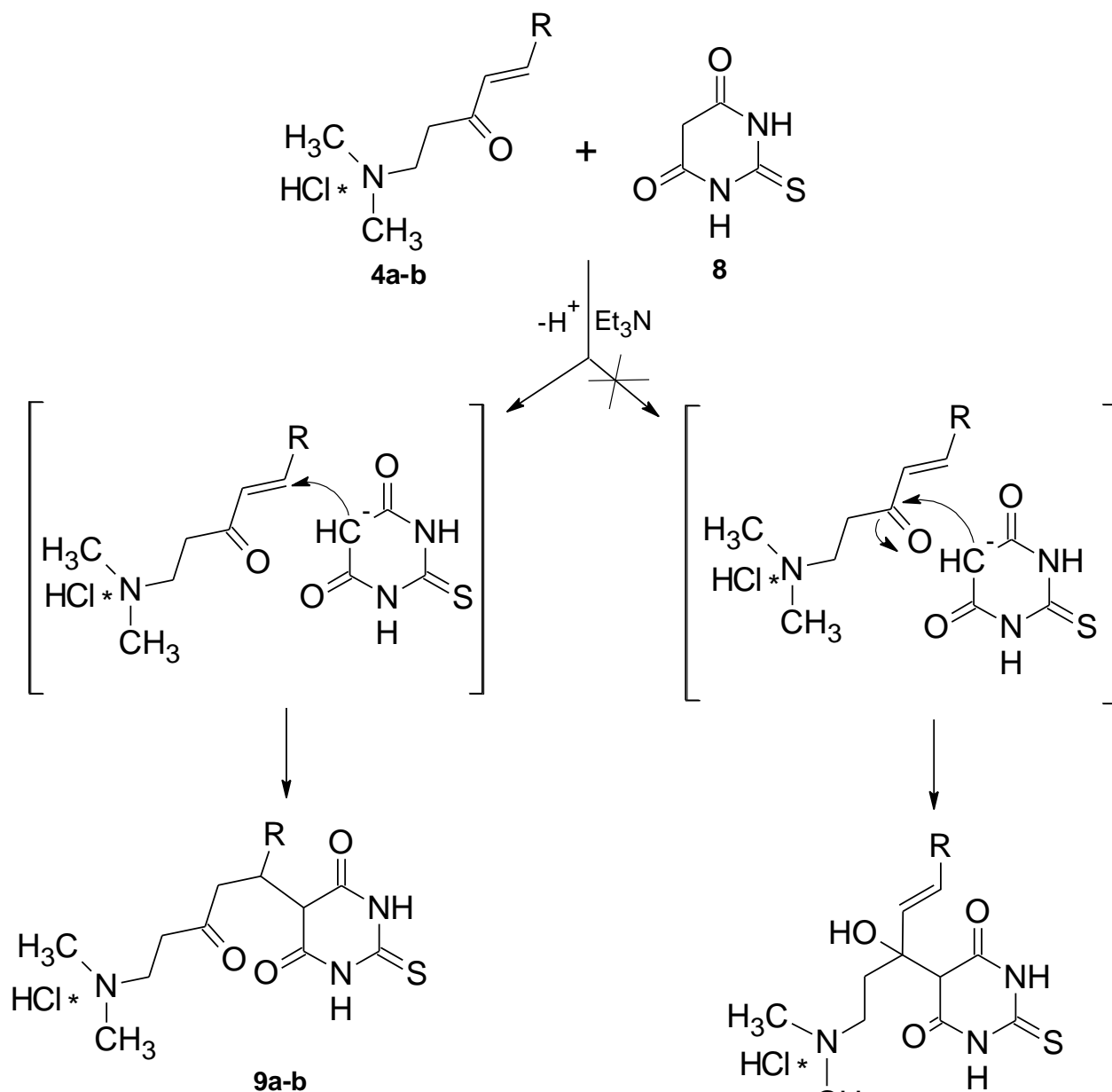


6a, 7a: R=2-Py
 6b, 7b: R=3-Py
 6c, 7c: R=Ph

В настоящем исследовании была проведена реакция взаимодействия оснований Манниха – гидрохлорид 5-диметиламино-1-фенил-1-пентен-3-она **4a** и гидрохлорид 5-диметиламино-1-фурил-1-пентен-3-она **4b** с 2-тиобарбитуровой кислотой **8**. Взаимодействия осуществлялись при кипячении с использованием в качестве растворителя изопропилового спирта и катализатора триэтиламина.

В данных условиях молекула тиокарбамидного реагента, имеющая активную метиленовую группу, легко депротонируется. Карбанион тиобарбитуровой кислоты атакует β -положение ненасыщенной системы с образованием гидропиримидинтионов **9a-b**.

Атака C-нуклеофилом карбонильного атома субстрата (реакция Кневенегеля) в данном случае не наблюдалась, что обеспечивало региоселективное взаимодействие по реакции Михаэля.



4a, 9a: R=Ph

4b, 9b: R=δóóèè

Состав и структура полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии.

В ЯМР¹H спектре соединения гидрохлорид 5-(5-диметиламино-1-фенил-1-пентен-3-он)-2-тиобарбитуровой кислоты **9a** присутствуют сигналы протонов амидных групп в виде уширенного синглета 4.58 м.д., протонам метиленовой группы при аминогруппе соответствует мультиплет 2.30 м.д. Протонам метильных групп отвечает синглет 2.10 м.д., метиновому протону соответствует мультиплет 2.88 м.д., метиленовым протонам отвечают

дублетные сигналы в области 2.20-2.64 м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется 6.90-7.27 м.д. Протон гидрохлорида проявляется в виде уширенного синглета 7.61-7.67 м.д.

В ИК спектре гидропиримидинтиона **9a** присутствуют полосы поглощения, отвечающие метиновым группам при 2760 см⁻¹ и 2880 см⁻¹, полоса поглощения карбонильной группы амидного фрагмента C=O при 1600 см⁻¹, валентные колебания тиоамидных групп при 3430 см⁻¹. Колебание аммонийной группы проявляется в виде двух полос поглощения при 2400 см⁻¹ и 2570 см⁻¹, полоса поглощения при 1700 см⁻¹ относится к колебанию кетонной группы, колебание связи C=S соответствует полосе поглощения при 1130 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектре соединения гидрохлорид 5-(5-диметиламино-1-фурил-1-пентен-3-он)-2-тиобарбитуровой кислоты **9b** по сравнению с таковым для его аналога **9a** наблюдается смещение сигналов метильных (синглет при 2.99 м.д.), метиновых (мультиплет при 4.67 м.д.), метиленовых (дублет при 2.92 м.д.) протонов, протонов метиленовых групп при аминогруппе (триплеты в области 3.48-3.63 м.д.). Появляется дублет метинового протона с химическим сдвигом 6.59 м.д, протону при α-углеродном атоме в фуране соответствует дублет 6.91 м.д., протонам при β-углеродном атоме отвечает мультиплет 6.09-6.24 м.д.

В ЯМР¹³C спектре полученного соединения **9b** присутствует сигнал тиокарбамидного атома углерода 198.3 м.д., карбамидных атомов – 177 м.д. и 176.8 м.д. Сигнал карбонильного атома углерода обнаружен при 170.8 м.д. Наблюдаются сигналы, отвечающие резонансу ядер метильных групп 89.8 м.д. и метиновой группы 43.2 м.д. Атому углерода, связанному с аминогруппой, отвечает сигнал 53.2 м.д.

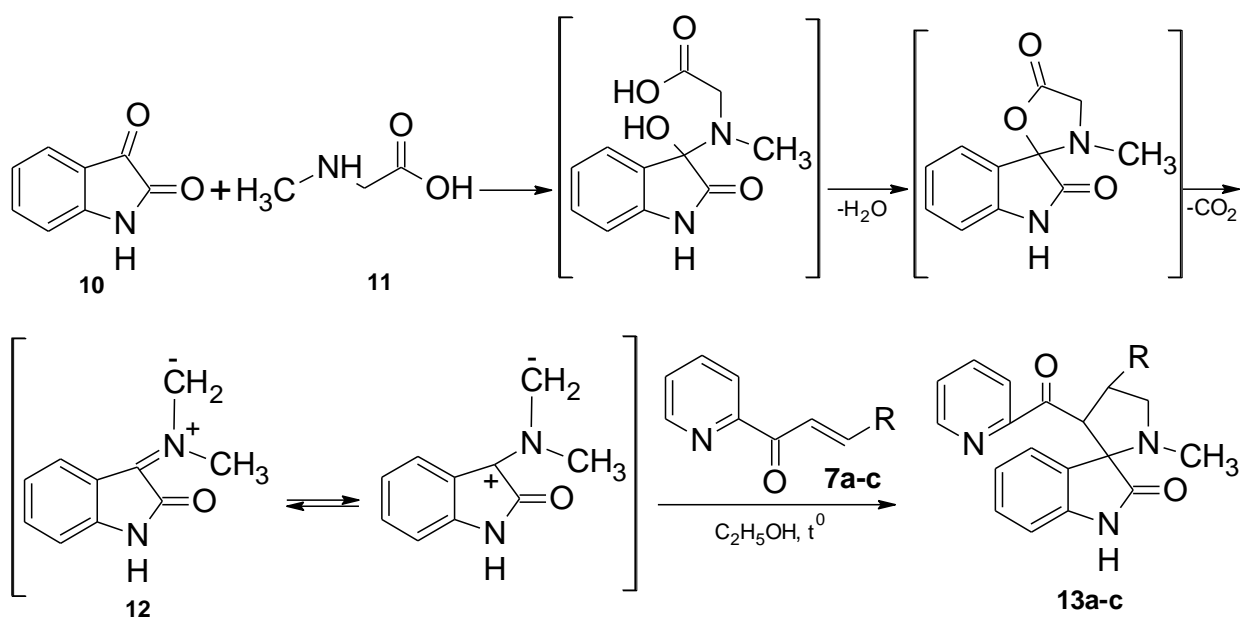
ИК спектр гидропиримидинтиона **9b** аналогичен таковому для его аналога **9a**.

Таким образом, реакция алкилирования 2-тиобарбитуровой кислоты ненасыщенными β-аминокетонами может быть использована для

региоселективного синтеза новых производных пиридина, обладающих потенциальной биологической активностью.

Нами было осуществлено трехкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств диполярофилов производных 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-онов (азахалконов) **7a-c**, изатина **10** и саркозина **11** при нагревании в этиловом спирте. По данным ТСХ и спектроскопии ЯМР¹H было установлено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение протекает стереоселективно и приводит к образованию одного стереоизомера – спиропирролидина.

1'-метил-4'-арил-3'-(2-оксопиридинил)спиро[2-оксоиндол-3,2'-пирролидины] **13a-c** образуются в результате циклоприсоединения сопряженных карбонильных субстратов с азометин-илидом **12**, образованным при декарбоксилатной конденсации изатина **10** и саркозина **11**.



7a, 13a: R= òèîðáí-2-èë

7b, 13b: R=3-Py

7c, 13c: R=Ph

Состав и структура полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии.

В спектре ЯМР¹H соединения **13a** протонам метиленовой группы 5'-CH₂ соответствуют дублеты 3.49-3.52 м.д. и 3.71-3.76 м.д., мультиплет 4.71-

4.78 м.д. принадлежит протону метиновой группы 4'-СН, дублет 5.07 м.д. – протону метиновой группы 3'-СН. Протоны метильной группы проявляются синглетом 2.27 м.д., амидной группы – синглетом 8.67 м.д. Ароматическим протонам соответствует мультиплет в диапазоне 6.47-8.42 м.д.

В спектре ЯМР¹³С спиропирролидина **13a** присутствуют сигналы sp³-гибридизованных атомов С-3', С-4', С-5' пирролидинового фрагмента при 39.05, 62.43 и 60.34 м.д. соответственно. Spiроциклический атом углерода резонирует в области 72.85 м.д. Наблюдается сигнал, отвечающий резонансу ядер метильной группы 34.77 м.д. Сигналы карбонильных атомов углерода обнаружены при 180.56 и 198.28 м.д.

В спектре ЯМР¹Н соединения **13b** сигналы протонов метильной, метиновой 3'-СН, амидной групп, ароматических протонов совпадают с сигналами в спектре ЯМР¹Н пирролидина **13a**. В отличие от спектра, полученного для 1'-метил-4'-(2-тиофенил)-3'-(2-оксопиридинил)спиро[2-оксоиндол-3,2'-пирролидина] **13a**, наблюдается некоторое сильнополюсное смещение сигналов протонов метиленовой группы 5'-СН₂ (дублеты 3.44-3.48 м.д. и 3.67-3.71 м.д.) и протона метиновой группы 4'-СН (мультиплет 4.45-4.52 м.д.), что вероятно связано с природой гетероциклического заместителя.

В ЯМР¹³С спектре спиропирролидина **13b** сигналы sp³-гибридизованного атома С-5' пирролидинового фрагмента, Spiроциклического атома углерода, углерода метильной группы и карбонильных атомов углерода аналогичны сигналам в спектре для соединения **13a**. Сигналы sp³-гибридизованных атомов С-3', С-4' пирролидинового фрагмента обнаружены при 41.25 и 61.62 м.д. соответственно.

В спектре ЯМР¹Н соединения **13c** протонам метиленовой группы 5'-СН₂ соответствуют дублеты 3.42-3.46 м.д. и 4.12-4.19 м.д., мультиплет 4.43-4.50 м.д. принадлежит протону метиновой группы 4'-СН, дублет 5.09 – протону метиновой группы 3'-СН. Протоны метильной группы проявляются

синглетом 2.26 м.д., амидной группы – синглетом 8.64 м.д. Ароматическим протонам соответствует мультиплет в диапазоне 6.43-8.38 м.д.

В спектре ЯМР¹³N спиропирролидина **13c** присутствуют сигналы sp³-гибридизованных атомов C-3', C-4', C-5' пирролидинового фрагмента при 44.13, 61.81 и 60.58 м.д. соответственно. Spiроциклический атом углерода резонирует в области 72.97 м.д. Наблюдается сигнал, отвечающий резонансу ядер метильной группы 34.79 м.д. Сигналы карбонильных атомов углерода обнаружены при 198.57 и 200.02 м.д.

Таким образом, введение в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин-илидом, полученным на основе изатина и саркозина, азахалконов позволяет получить новые производные пирролидина с выходом до 67%.

ВЫВОДЫ

1. Найдены условия региоселективного алкилирования 2-тиобарбитуровой кислоты сопряженными основаниями Манниха. Установлено, что взаимодействие осуществлялось селективно в условиях реакции Михаэля за счёт атома углерода метиленовой группы в тиобарбитуровой кислоте и активной двойной связи в β -непредельном кетоне с образованием гидропиримидинтионов
2. Впервые в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами в качестве диполярофилов были использованы азахалконы. Установлено, что реакции протекают стереоселективно с получением одного конфигурационного изомера
3. По данным элементного анализа, ИК, ЯМР¹H и ЯМР¹³C спектроскопии установлены состав и строение неизвестных ранее гетероциклических соединений гидропиримидинового и пирролидинового рядов
4. Предложены и обоснованы схемы проводимых реакций
5. Осуществлен виртуальный скрининг биоактивности синтезированных соединений, подтвердивший перспективность дальнейших исследований полученных веществ как потенциальных регуляторов многих реакций клеточного метаболизма.