

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

**СИНТЕЗ СЛОЖНОПОСТРОЕННЫХ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ СОПРЯЖЕННЫХ  
КАРБОНИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

студентки II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Поляковой Марины Сергеевны

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

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Клочкова И. Н.

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

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Федотова О. В.

Саратов 2018

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и цель работы.** Современная химия, имеющая тенденцию к поиску новых методов построения биологически активных и практически полезных веществ, обращает особое внимание на тиазольные, спирогидропирановые, а также полизамещенные спироциклические пирролидиновые системы.

Одним из перспективных направлений синтеза тиазольных, пирролидиновых и дигидропирановых систем является гетероциклизация  $\alpha,\beta$ -сопряженных карбонильных соединений, осуществляемая посредством реакций конденсации и циклоприсоединения. В качестве субстратов данного взаимодействия перспективны синтетически доступные и полифункциональные алициклические и ациклические халконы, однако, теоретические аспекты этих реакций недостаточно полно представлены в литературе.

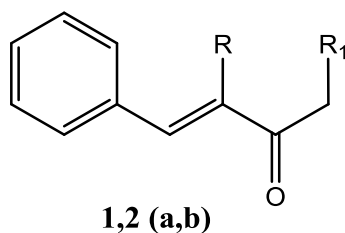
На основании вышеизложенного, целью работы является разработка препаративных методик синтеза полизамещенных гетероциклических систем и продуктов их дальнейших превращений на основе циклических и ациклических  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, а также решение вопросов регио- и стереонаправленности изучаемых реакций.

При этом были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтез исходных сопряженных карбонильных субстратов.
2. Разработка хемоселективного метода бромирования ненасыщенного кетона в  $\alpha$ -положение.
3. Получение тиазола в условиях модифицированной реакции Ганча.
4. Синтез спирогидропирана посредством дезаминирования  $\beta$ -аминокетона.
5. Синтез тетразамещенных пирролидинов и спиропирролидинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.
6. Установление строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов.

## Основное содержание работы

В качестве исходных соединений использовались сопряженные карбонильные субстраты ациклического и алициклического строения **1a,b**, в том числе основания Манниха **2 a,b**, полученные по известным методикам с удовлетворительными выходами.



**1a)**  $R+R_1=(-CH_2-)_3$

**1b)**  $R=R_1=H$

**2a)**  $R+R_1=(-CH_2-)_3$ ;  $R_2= -CH_2N(CH_3)_2^*HCl$

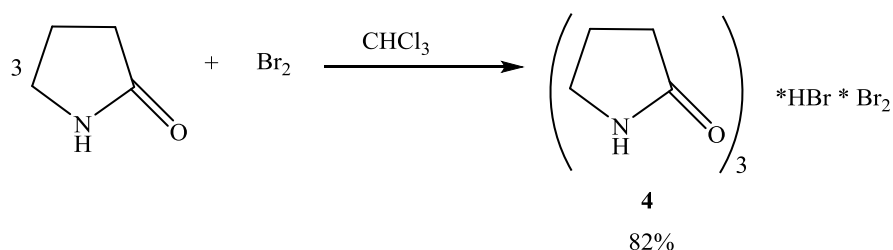
**2b) 2a)**  $R=R_1= H$ ;  $R_2= -CH_2N(CH_3)_2^*HCl$

Для получения потенциально полезного конденсированного аминотиазола на основе сопряженного  $\alpha$ -бромкетона, нами была поставлена задача разработки условий регеонаправленного синтеза, позволяющего получить продукт  $\alpha$ - монобромирования с сохранением кратной связи. Распространенные методики бромирования кетонов в  $\alpha$ -положение с помощью молекулярного брома, бромида аммония и дибромида диоксана, имеют ряд недостатков в том числе низкий выход целевого продукта, жесткие условия, к тому же данные реагенты используются для бромирования насыщенных субстратов.

Таким образом, с целью получения ненасыщенного  $\alpha$ -бромкетона нами были найдены мягкие условия селективного бромирования в  $\alpha$ -положение с использованием безопасного бромирующего реагента, позволяющего сократить время реакции без использования катализатора.

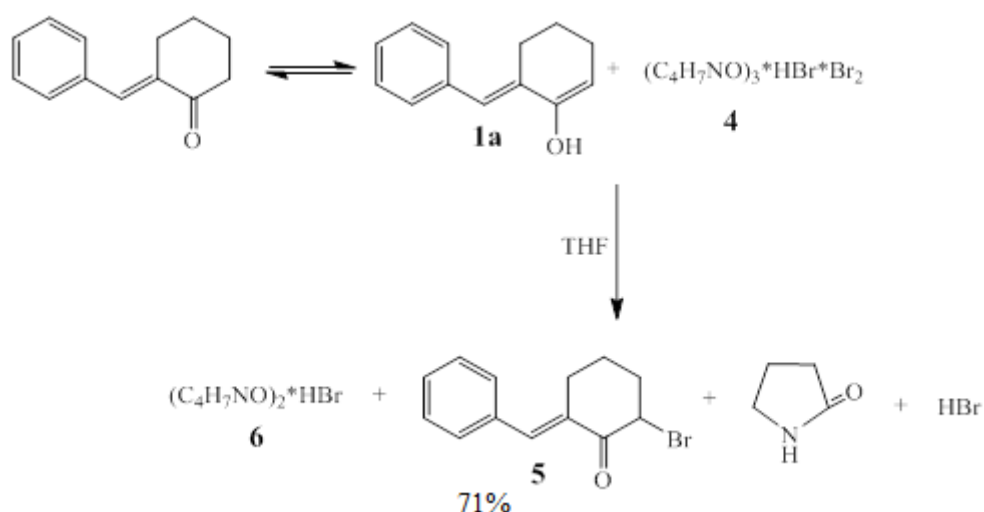
Известно, что селективное бромирование кетона в  $\alpha$ -положение в присутствии двойной связи может быть достигнуто при действии пирролидон гидротрибромид (РНТ) **4**.

Взаимодействие пирролидона с бромом проводили при соотношении субстрат: реагент (3:1) в среде хлороформа. Бром добавляли небольшими порциями в течение 1 часа, поддерживая температуру реакции 60-70°C. Выход лактамного комплекса (РНТ) **4** составил 82% .



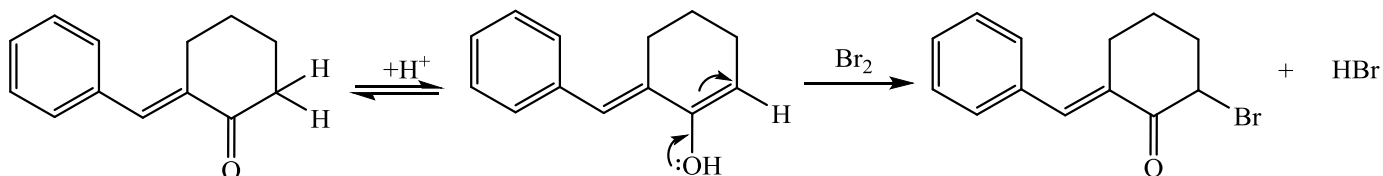
Состав и строение продукта хорошо согласуются с полученными для него данными элементного и рентгеноструктурного анализов.

Реакция получения  $\alpha$ -бромкетона **5** была проведена в условиях перемешивания в течение 5-6 ч в темноте, при взаимодействии бензилиденциклогексанона **1a** с бромлирующим комплексом РНТ **4** в среде тетрагидрофурана при комнатной температуре.



Гемигидробромид **6** осаждается из раствора в виде бесцветных игл, обеспечивая удобный визуальный анализ прохождения реакции.

Присутствие бромоводорода в реакции повышает кислотность среды и сдвигает равновесие кетон – енол в сторону енольной формы. Таким образом, енол, находящийся в незначительном содержании в составе кетона проявляет наибольшую активность в условиях данной реакции и обеспечивает селективность в пользу образования целевого продукта.

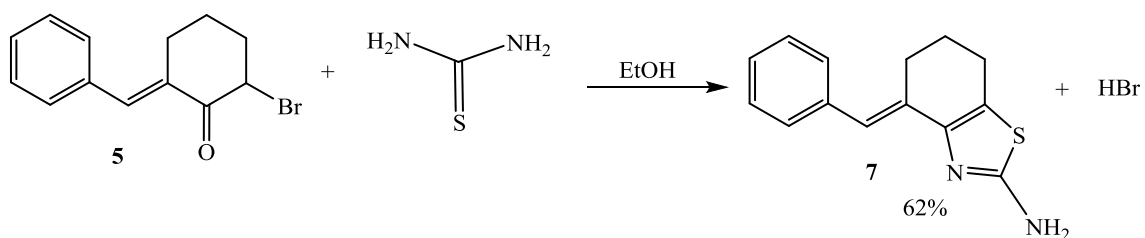


С целью разработки оптимальной методики бромирования нами было взято разное мольное соотношение бромирующего агента РНТ к субстрату. Наилучшие результаты достигнуты при использовании двукратного мольного избытка реагента по отношению к субстрату. Выход α-бромкетона **5** составил 71%.

Таким образом, использование в качестве реагента экологически безопасного синтетического комплекса вместо молекулярного брома дало возможность провести реакцию бромирования селективно в α-положение в мягких условиях, с сокращением времени реакции, без использования катализаторов.

Состав и строение были доказаны на основе данных ЯМР <sup>13</sup>Н, HSQC спектроскопии.

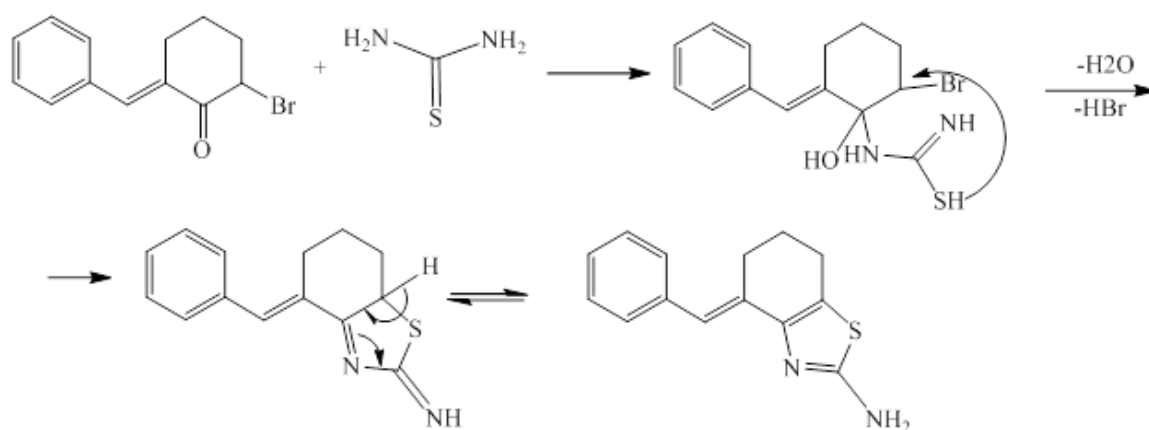
Полученный продукт α-монобромирования легко в реакцию нуклеофильного замещения с тиомочевинной в среде этанола.



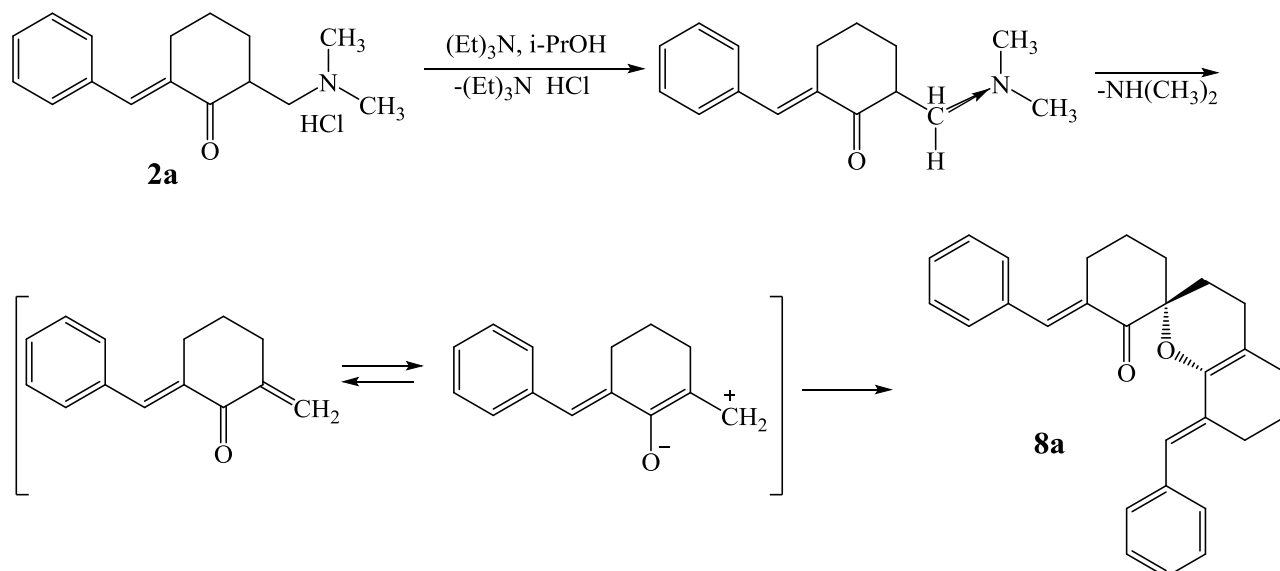
Реакция проходила при кипячении в течение трех часов. Выход целевого продукта составил 62%. Строение и состав выделенного продукта были

подтверждены данными элементного анализа, а также ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

Механизм :



Установлено, что образование спирогидропирана **8a** на основе  $\beta$ -аминокетона **2a** происходит путем димеризации в условиях основного катализа.

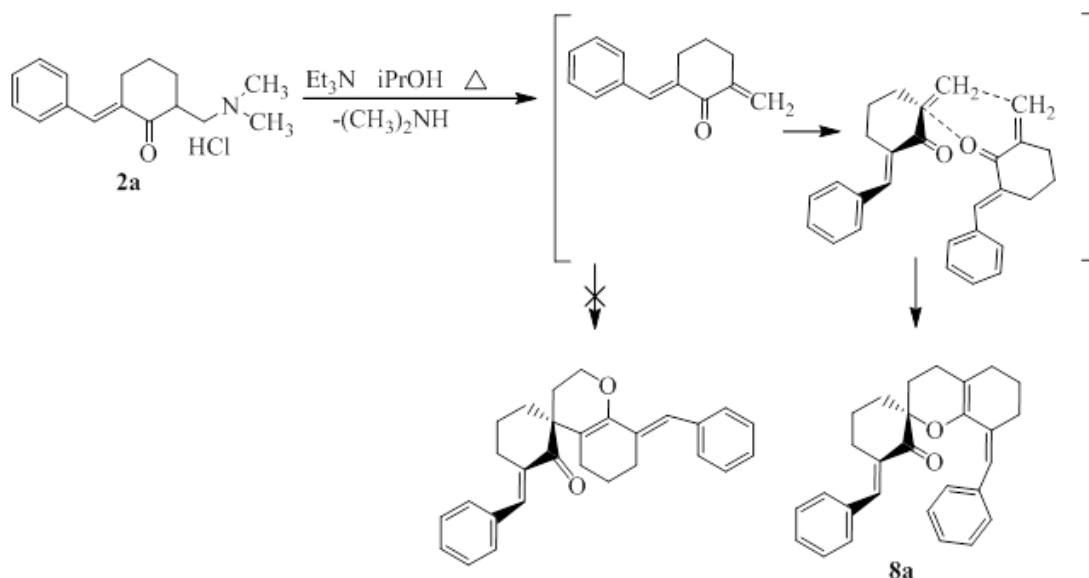


Нами найдены оптимальные условия дезаминирования и димеризации сопряженного  $\beta$ -аминокетона **2a** с образованием карбонилсодержащего спирогидропирана **8a**.

Реакция осуществлялась в условиях основного катализа при кипячении субстрата в спиртовом растворе ( $\text{EtOH}$ ,  $i\text{-PrOH}$ ) в течение 3– 5 часов.

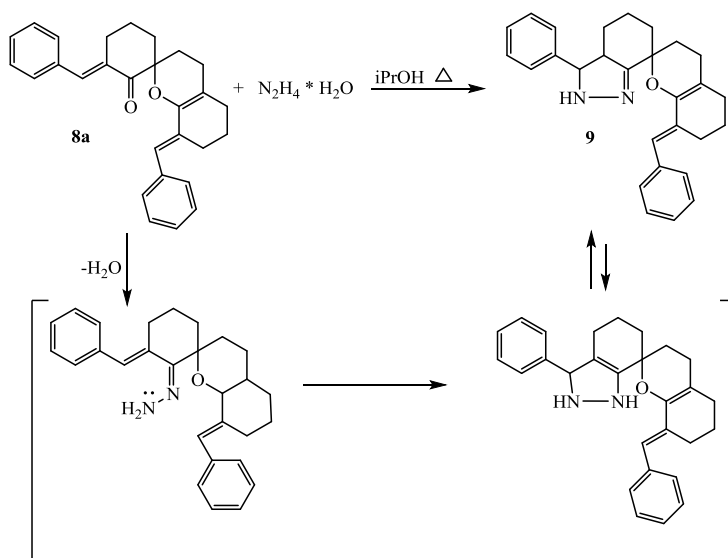
Наилучшие результаты достигнуты при использовании триэтиламина в растворе изопропилового спирта с выходом целевого продукта 74%.

Необходимо отметить, что реакция димеризации идет с высокой регио- и диастереоселективностью, что позволяет говорить о реализации согласованной схемы [4+2] – циклоприсоединения.



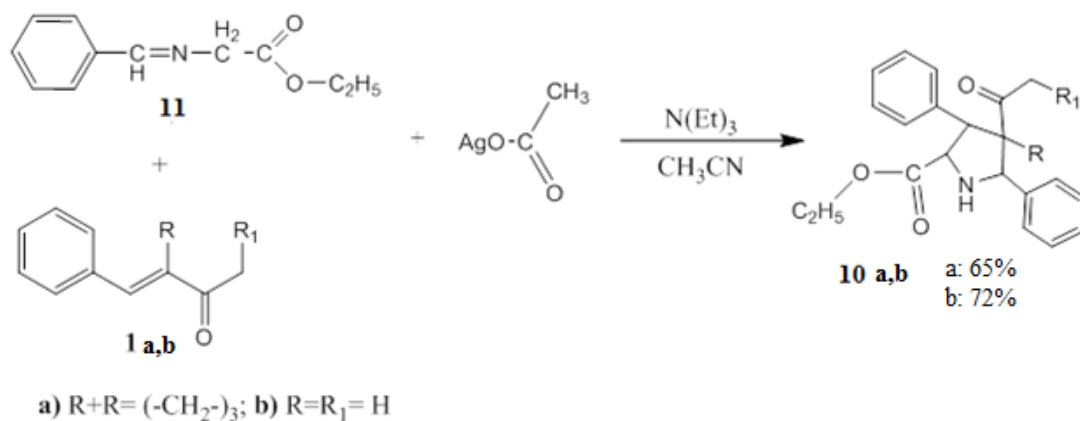
Физические константы спиропирана **8a** соответствовали таковым продукта дезаминирования, полученного ранее в условиях жесткого основного катализа, молекулярная структура последнего доказана с привлечением данных РСА.

В плане изучения химического поведения полученного спирогибридиона **8a** было осуществлено его взаимодействие с гидразин гидратом (1:2) в условиях кипячения в изопропиловом спирте. Выход продукта азагетероциклизации составил 67%.

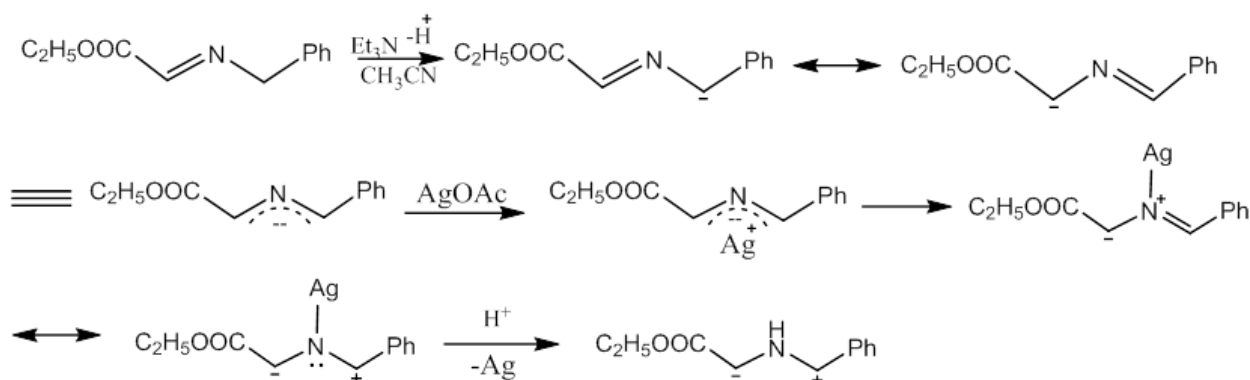


Таким образом показано, что в отсутствие катализатора нуклеофильная атака осуществляется по карбонильному атому углерода субстрата, с последующим циклоприсоединением и образованием индазольной системы **9**. Строение и состав выделенного продукта были подтверждены данными элементного анализа, а также ЯМР  $^1\text{H}$ .

Поскольку реакции 1,3- диполярного циклоприсоединения широко используются в получении сложнопостроенных гетероциклических систем, одними из которых являются пирролидины, нами была проведена реакция взаимодействия этилового эфира глицина **11** с сопряженными кетонами **1a,b** в растворе сухого ацетонитрила в присутствии ацетата серебра и триэтиламина с получением тетразамещенных пирролидинов **10 a,b**. Реакция осуществлялась в темноте в течение 4-7 ч. Продукты были выделены в виде светло-желтого и светло-оранжевых масел с выходом 65, 72% соответственно.

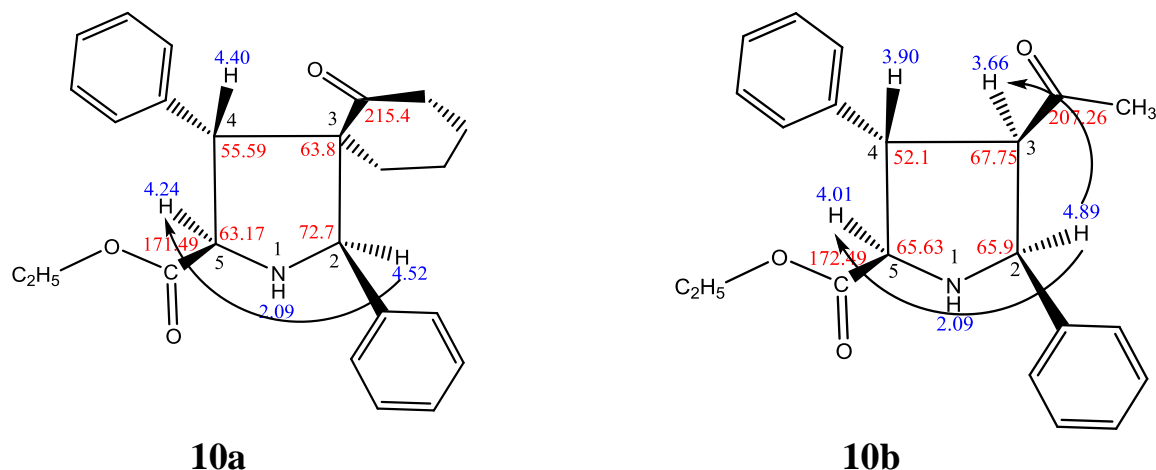


Этиловый эфир глицина, являясь азометинилидом, представляющий из себя плоский 1,3- диполь, при действии триэтиламина легко депротонируется в ацетонитриле с образованием нестабильного 2- азааллильного иона, стабилизирующегося затем катионом серебра.





Изучение стереохимии полученных продуктов осуществлено с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , в том числе корреляционных и NOESY.



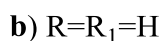
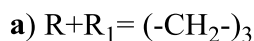
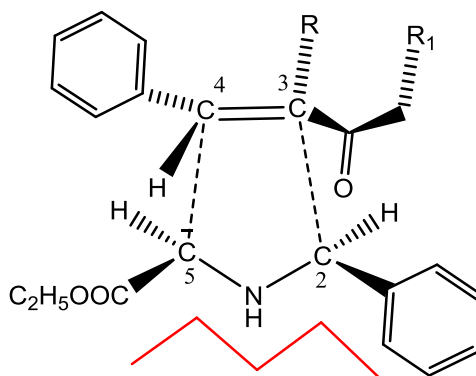
Ключевыми сигналами для соединения **10a** в спектре ЯМР HSQC были отмечены протоны пирролидинового фрагмента при C4, C5, химические сдвиги которых составляют  $d(4,40 \text{ мд } J=10)$ ;  $d(4,24 \text{ м.д. } J=10)$  соответственно. КССВ указывает на их трансoidalное положение, что подтверждается данными NOESY.

При этом в спектре NOESY наблюдается диполь-дипольное взаимодействие протонов при C2 и C5, указывающее на их цисoidalное положение. Кросс-пик  $s(4,52 \text{ м.д.})$  соответствует атому водорода при C2. Циклогексановый остов дает сигналы диастереотопных протонов  $m(1,72; 1,91 \text{ м.д.})$ .

Установлено, что в соединении **10b** наблюдается диполь-дипольное взаимодействие протонов при C2, C3 и C5, указывающее на их цис- положение. Кросс-пик  $d(4,89 \text{ м.д.})$  соответствует атому водорода при C2, о чем свидетельствует спектр NOESY. Протоны пирролидинового фрагмента при C4, C5, химические сдвиги которых составляют  $m(3,90 \text{ м.д. } J=10,2)$ ;  $(4,01 \text{ м.д. } J=10,2)$  находятся в трансoidalном положении, на что указывает КССВ. Мультиплет ароматических протонов (10H) Ph находится в области  $(7,24 - 7,34 \text{ м.д.})$

Таким образом, нами показано, что в условиях основного катализа циклический и ациклический непредельные кетоны с высоким выходом трансформируются в высокозамещенные пирролидины и спиропирролидины, в ходе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Таким образом, можно предполагать, что присоединение протекает согласованно, о чем свидетельствует конфигурация C3, C4 центров бензилиденциклогексанона и бензилиденацетона, которые полностью соответствуют конфигурации атомов углерода диполярофила, имеющие трансoidalное положение. При этом стереохимия атомов C2, C5 говорит о W-образной конфигурации реагирующего диполярофила.



Таким образом, нами показано, что в условиях основного катализа циклический и ациклический непредельные кетоны с высоким выходом трансформируются в высокозамещенные пирролидины и спиропирролидины, в ходе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

## Выводы

1. Найдены оптимальные условия селективного бромирования непредельного кетона в  $\alpha$ -положение с высоким выходом соответствующие требованиям «зеленой химии».

2. Разработана методика получения конденсированных аминотиазолов в условиях модифицированной реакции Ганча.

3. Найдены оптимальные условия синтеза спирогидропиранов посредством дезаминирования оснований Манниха в присутствии органических оснований.

4. Показано, что алициклические основания Манниха в условиях основного катализа с высоким выходом трансформируются в спирогидропираны, вследствие последовательности превращений дезаминирования [4+2] – циклоприсоединения.

5. Изучены некоторые аспекты реакционной способности карбонилсодержащих спирогидропиранов. Осуществлена реакция полифункционального спирогидропирана с гидразин гидратом, показано, что в отсутствие катализатора, нуклеофильная атака осуществляется по карбонильному атому углерода субстрата с последующим циклоприсоединением, образованием индазольной системы и сохранением дигидропиранового цикла.

6. Установлено, что в условиях основного катализа циклический и ациклический непредельные кетоны с высоким выходом трансформируются в полизамещенные пирролидины и спиропирролидины, посредством согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения.