

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУ-
ДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»
Институт химии

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**СИНТЕЗ СПИРОПИРРОЛИДИНОВ НА ОСНОВЕ
3-АРИЛ-1-[2(4) ПИРИДИНИЛ]-2-ПРОПЕН-1-ОНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента (ки) 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 «Химия»
код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Головановой Анастасии Валерьевны

фамилия, имя, отчество

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

И.Н. Клочкова

подпись, дата

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

О.В. Федотова

подпись, дата

Саратов 2019 г.

ВВЕДЕНИЕ

В течении многих десятилетий одной из основных проблем органической химии является получение новых фармакологических агентов с минимальным количеством синтетических стадий, которые в свою очередь должны быть эффективны и селективны, а также высокопродуктивны. В целом, общепринятые подходы включают использование многоэтапных последовательностей реакций. Они, как правило, связаны с низким выходом и высокой стоимостью. Использование многокомпонентных реакций стало современным подходом к синтезу новых соединений имеющих биологическое значение, особый интерес вызывают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [1].

1,3-Диполярное циклоприсоединение илидных разновидностей, таких как азометин-илиды, с диполярофилами обеспечивает эффективный и конвергентный подход для конструирования пирролидиновых колец, которые обладают высокой регио- и стереоселективностью.

Синтез пирролидинов, содержащих спирооксиндольный фрагмент, привлекает также значительное внимание благодаря их ярко выраженной биологической активности, которая включает в себя противомикробные, противоопухолевые, антибиотические свойства. Поэтому гетероциклическая спирооксиндольная система, является широко распространенным структурным каркасом, присутствующим в ряде фармацевтических препаратов и натуральных продуктов, таких как, хорсфилин, спиротрипростатин А, элакомин [2].

Все вышеперечисленное объясняет востребованность разработки и поиска улучшенных методик синтеза новых спиросоединений с последующим изучением их фармакологических свойств.

Таким образом, целью данной работы явилась разработка методики синтеза новых производных пирролидинового ряда с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов на основе саркозина к азахалконам.

Для этого были поставлены следующие задачи:

1. Синтез исходных 3-арил-1-[2(4) пиридинил]-2-пропен-1-онов;

2. Осуществление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с азахалконами;
3. Установление состава и стереохимического строения синтезированных соединений (спектральными методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C);
4. Виртуальный скрининг биологической активности новых соединений с помощью программы PASS.

Объем и структура работы:

Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, цели и обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, техники безопасности и списка используемых источников. Работа изложена на 47 страницах, содержит 3 таблицы и 6 иллюстраций.

Основное содержание работы:

Первая глава ВКР посвящена литературному обзору, в котором описываются синтез спироиндолилпирролидинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, генерирование 1,3-диполей, биологическая активность соединений пирролидинового ряда, а также синтез и биологическая значимость используемых субстратов.

Рассмотрены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с олефиновыми и ацетиленовыми диполярофилами, которые представляют собой важный подход для образования пирролидинов и пирролизидинов, которые распространены в разнообразных биологически активных соединениях. [3]

Установлена структура азометининовых илидов, которые могут быть представлены в виде цвиттер-ионной формы блока C-N-C, имеющего четыре электрона на трех параллельных атомных π -орбиталях, перпендикулярных плоскости диполя, обеспечивая структуру согнутого типа для этого 1,3-диполя аллильного аниона [4]. Описан механизм образования азометинилидов, протекающий через образование ионов иминия с последующим декарбоксилированием. Образующийся илид в дальнейшем ведет себя как нуклеофил и атакует диполярофил с образованием циклоаддуктов.

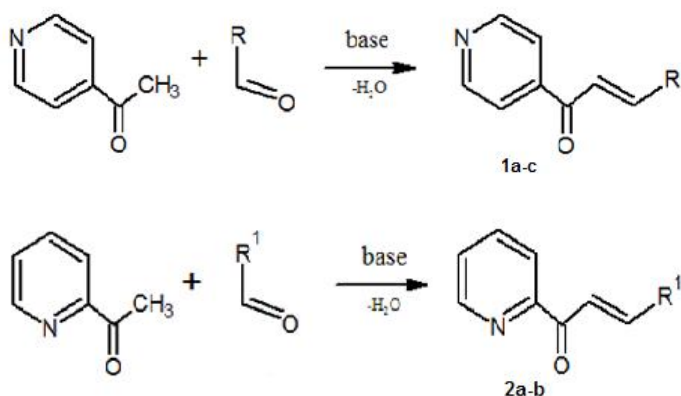
Определена биологическая значимость производных оксиндола. Известно, что некоторые из них обладают антибактериальной, антипротозойной и противовоспалительной активностью [5]. Индольное ядро представляет интересный фармакофор, который проявляет особенность биологических и фармакологических свойств [6]. Кроме того, спирооксиндолы составляют централь-

ный скелет для многочисленных алкалоидов и фармакологически важных соединений.

Описана методика синтеза ненасыщенных карбонильных субстратов. Халконы легко синтезируются путем катализируемой основанием конденсации Клайзена-Шмидта альдегида и подходящего кетона в полярном растворителе. [7]. Авторами статьи [8] был предложен синтез халконов 2-ацетилпирида, которые в дальнейшем исследовали на предварительную антибактериальную противогрибковую активности соединений. По результатам скрининга установлено, что халконы обладают широким спектром биологических активностей, что объясняет заинтересованность в синтезе и поиске дальнейшего применения подобных соединений. Так, в данной работе азахалконы были использованы в качестве исходных субстратов в реакции 1,3 — диполярного циклоприсоединения.

Во второй главе описаны синтез исходных 3-арил-1-[2(4) пиридинил]-2-пропен-1-онов, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с азахалконами, установление химического и пространственного строения синтезированных спироиндилпирролидинов спектральными методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, NOESY, а также виртуальный скрининг биологической активности новых соединений с помощью программы PASS.

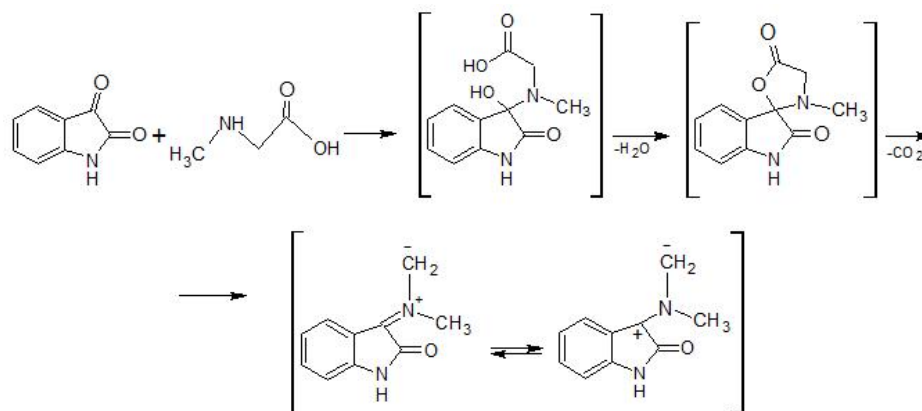
Синтез исходных субстратов осуществлялся посредством альдольно-кетоновой конденсации 4-ацетилпиридина и 2-ацетилпиридина с альдегидами в условиях основного катализа, в результате были получены азахалконы **1 a-c** и **2 a-b**:



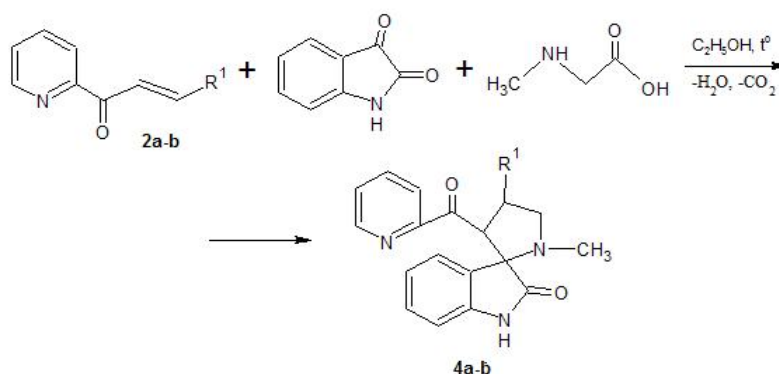
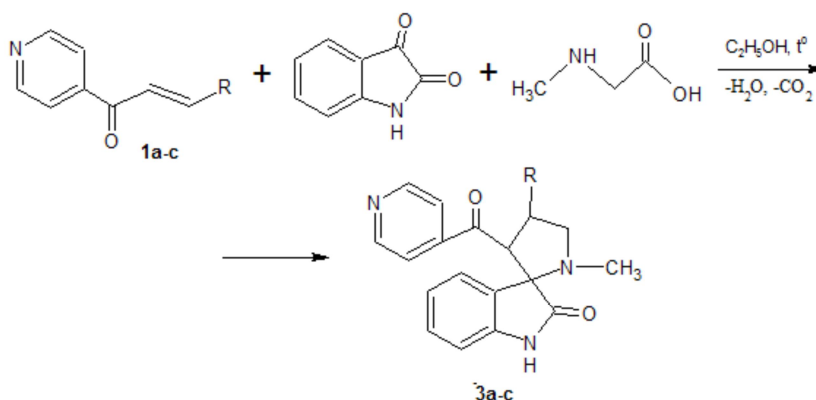
R= 4-CH₃OC₆H₄ (**a**); 2-CH₃OC₆H₄ (**b**); 4-BrC₆H₅ (**c**)

$R^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**a**); $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**b**)

В качестве диполей были использованы азометин-илиды генерируемые *in situ* на основе саркозина:



Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения проводилась как трехкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств изатина, саркозина и азахалконов **1 a-c**, **2a-b** в этиловом спирте при нагревании. В результате были получены спироиндлолилпирролидины **3a-c**, **4a-b**.



Состав и строение синтезированных соединений установлены на основе

данных элементного анализа, ИК, ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии.

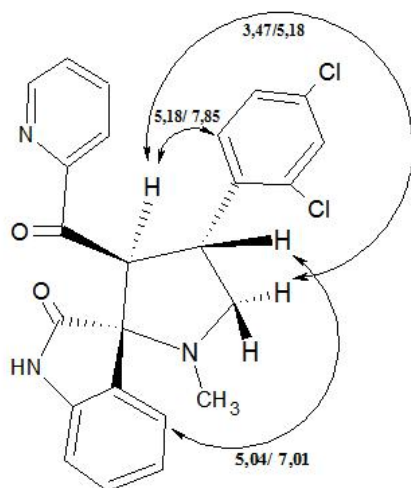
Так, в ИК спектре соединения **4a** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы 1620 см⁻¹ - 1700 см⁻¹. Колебания амидной группы проявляются в области 3180-3365 см⁻¹

В спектре ЯМР ¹H соединения **4a** протону пирролидинового кольца в третьем положении соответствует дублет при 5.18 м.д., двойной триплет при 3.47 м.д. принадлежит диастереотопным протонам в пятом положении, мультиплет при 5.03 м.д. соответствует протону в четвертом положении. Протонам метильной и амидной групп отвечают синглеты при 2.23 м.д. и 8.65 м.д. соответственно.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **4a** найден ключевой сигнал спироциклического углерода при 72.9 м.д., а также присутствуют сигналы углеродов карбонильных групп амидного фрагмента при 180.6 м.д, и кетонного фрагмента при 197.8 м.д.

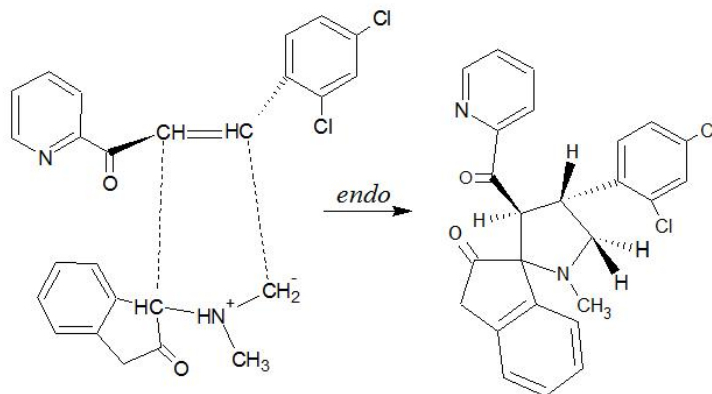
Результаты HMQC, HMBC, NOESY 2D экспериментов установления пространственной структуры молекулы соединения **4a** показали, что реакция идет региоспецифично с образованием сложнопостроенной спиропирролидиновой системы.

Для соединения **4a** отмечены ключевые NOE-контакты:



В спектре отмечены следующие кросс-пики: 3,47/5,18; 5,18/7,85; 5,04/7,01. Подобная молекулярная структура 3D наиболее соответствует эндоциклоприсоединению 1,3-диполя к диполярофилу. Исходные ненасыщенные

карбонильные субстраты являются транс-изомерами, что говорит о возможной синхронности циклоприсоединения азометин-илида к азахалкону. Трансоидное расположение протонов пирролидинового кольца при C-3 и C-4 подтверждает данное предположение.



Таким образом, определена региоспецифичность и стереоселективность циклоприсоединения 1,3-диполя к 3-арил-1-[2(4) пиридинил]-2-пропен-1-онам **1a-c**, **2a-b**. Взаимодействие ненасыщенных карбонильных субстратов с азометин-илидами позволяет получить новые производные пирролидинового ряда **3a-c**, **4a-b** с выходами 49-68%.

В целях поиска биологической активности у полученных соединений был проведен виртуальный скрининг с использованием программы PASS ($P_a > 0,5$). Выявлены соединения, которые имеют достаточно высокую вероятность наличия биоактивности и проявляют интерес для дальнейших исследований как противоневритические и противосудорожные средства.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов на основе саркозина и изатина с азахалконами, различающимися периферическими заместителями и положением N в пиридиновом кольце.
2. Найдены условия трехкомпонентного взаимодействия ненасыщенных сопряженных карбонильных субстратов пиридинового ряда с азометинидами на основе изатина и саркозина с выходами до 68%
3. Установлено, что взаимодействие азометин-илидов с азахалконами протекает синхронно с образованием новых производных пирролидинового ряда.
4. Установлено, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения является региоспецифичной.
5. На основании результатов элементного анализа, ИК-спектроскопии определены состав и строение продуктов.
6. Определена возможная стереохимия синтезированных соединений на основе результатов спектроскопии ЯМР¹H, ЯМР¹³C и NOESY-экспериментов.
7. Выполнен виртуальный скрининг биологической активности полученных продуктов, доказывающий перспективность дальнейшего изучения данных соединений в качестве противоневритических и противосудорожных средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu H., Dou G., Shi D., Regioselective Synthesis of Novel Spiropyrrolidines and Spirothiapyrrolizidines Through Multicomponent 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylides//J. Comb. Chem.. 2010. V.12. P. 633–637
2. Barkov A. Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V. Yu., Kutyashev I. B., Moshkin V. S., Sosnovskikh V.Ya., Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilised azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: synthesis of trihalomethylated spiro[indoline-3,2'-pyrrolidin]-2-ones and spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-ones// Tetrahedron.2016. V.72. p. 6825-6836
3. Bridges, R. J.; Lovering, F. E.; Humphrey, J. M.; Stanley, M. S.; Blakely, T. N.; Cristofaro, M. F.; Chamberlin, A. R. Conformationally restricted inhibitors of the high affinity L-glutamate transporter//Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993.v.3. p.115–121.
4. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future// Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1963.v. 2.p. 565.
5. Oimomi, M., Hamada, M., Hara, T. J. Antibiotics. 1975.v.27.p.987.
6. Sundberg, R. J., The Chemistry of Indoles//Academic: New York. 1996.
7. Yayli N., Synthesis and Biological Activities of N-Alkyl Derivatives of o-, m-, and p-Nitro (E)-4-Azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations//Turk J Chem.2006. v. 30.p. 505 – 514.
8. Prasad Y.R., Kumar P.P., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Chalcones of 2-Acetyl Pyridine//E-Journal of Chemistry. 2008. Vol. 5. No.1.pp. 144-148.