

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»
Институт химии
Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ СПИРОПИРРОЛИДИНОВ НА
ОСНОВЕ 2-АЦЕТИЛТИОФЕНА И 2-АЦЕТИЛФУРАНА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01- «Химия»
Института химии
Уразбаевой Айгуль Жумагалиевны

Научный руководитель:

Д.х.н, профессор _____ И.Н. Клочкова

Зав.кафедрой

Д.х.н, профессор _____ О.В. Федотова

Саратов 2019

ВВЕДЕНИЕ

Спиросочленённые пирролидинооксииндолы являются структурным фрагментом многих алколоидов, таких как (–)-хорсфилин **1**, спиротрипростатин А **2**, рхинохиллин **3**. Широкий спектр биологической активности, проявляемой этими соединениями, позволяет предположить, что синтез их производных тоже приведет к получению новых лекарственных средств./1/ Следует заметить, что пространственно организованные молекулы спирогетероциклов потенциально более комплементарны трёхмерным сайтам связывания важнейших биомолекул (ферменты, рецепторы, ионные каналы).

Среди многочисленных подходов к синтезу спиросочленённые пирролидинооксииндолы особое место занимают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием нестабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ*, и диполярофилов, имеющих в своём составе кратную связь, активированную наличием сопряжённых с ней электроноакцепторных заместителей.

Диполи на основе изатина и α -аминокислот занимают особенное место, так как при этом вводится фармакофорный фрагмент, а также изатин проявляет большую активность в качестве карбонильного субстрата.

Халконы являются весьма удобным диполярофилом благодаря многим особенностям своего строения, введение в структуру халкона электроноакцепторных группировок позволяет увеличить их реакционную способность в этом типе реакций.

Получить подобные халконы на основе пятичленных гетероциклов возможно по реакции альдольно-кетоновой конденсации ацетильных производных пятичленных гетероциклов с бензальдегидами. Полученные таким образом халконы могут потенциально активно участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Целью этой работы является синтез новых производных пятичленных гетероциклов с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных из изатина, и диполярофилов на основе халконов с использованием 2-ацетилтиофена и 2-ацетилфурана.

Объём и структура работы:

Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, цели и обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов, техники безопасности и списка использованных источников. Работа изложена на 41 странице, содержит 2 таблицы и 27 иллюстрации.

Основное содержание работы:

Первая глава ВКР посвящена литературному обзору, в котором описываются способы синтеза исходных халконов, содержащих тиюфеновый и фурановый заместители, проводится сравнительный анализ различных методов синтеза, описаны химические свойства данных соединений и сделан вывод о том, что несмотря на известность данных субстратов, с ними были в основном изучены реакции по сопряженной системе, а использование этих соединений в качестве диполярофилов не изучалось. В литературном обзоре также рассмотрены теоретические аспекты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и сделан вывод о возможности использования халконов с гетероциклическими заместителями в качестве диполярофилов.

Во второй главе ВКР обозначены цели исследования в данной работе, а также обсуждены полученные результаты.

Для осуществления цели исследования были поставлены задачи.

1. Синтез халконов по реакции альдольно-кетоновой конденсации на основе халконов с использованием 2-ацетилтиофена и 2-ацетилфурана

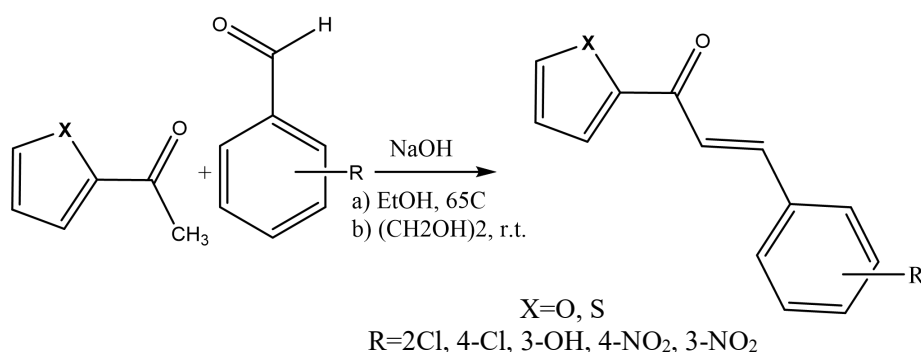
2. Синтез производных спирооксииндолов на основе реакции 1,3-диполярного взаимодействия нестабилизированных азометин-илидов, полученных *in situ* конденсацией изатина и саркозина, а также синтезированных халконов в качестве диполярофилов.

3. Оптимизация условий реакции: температурного режима, выбора растворителя и катализатора.

4. Доказательство состава и строения полученных соединений с помощью разнообразных физико-химических методов (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК-спектроскопии).

Реакции альдольно-кетоновой конденсации с использованием 2-ацетилтиофена и 2-ацетилтиофена в основной среде известны и приводят к получению замещенных 3-фенил-1-(тиофен-2-ил)пропен-2-онов-1 и 3-фенил-1-(фуран-2-ил)пропен-2-онов-1.

В основной части методик синтеза подобных соединений реакция проводится в водно-спиртовой среде с добавлением водного раствора щелочи для достижения требуемого значения pH (8-9). В таких условиях целевые соединения получают в течение нескольких часов, но с хорошими выходами (80-90%).



Известно, что проведение реакции в среде с большей диэлектрической проницаемостью может повысить скорость реакции, связанных с переносом заряда, а значит, в большинстве случаев, и скорость процесса. Этиленгликоль является двухатомным предельным спиртом и может участвовать во всех тех же межмолекулярных взаимодействиях, что и одноатомные спирты, однако он имеет гораздо большее значение диэлектрической проницаемости, поэтому многие реакции проходят быстрее и в более мягких условиях.

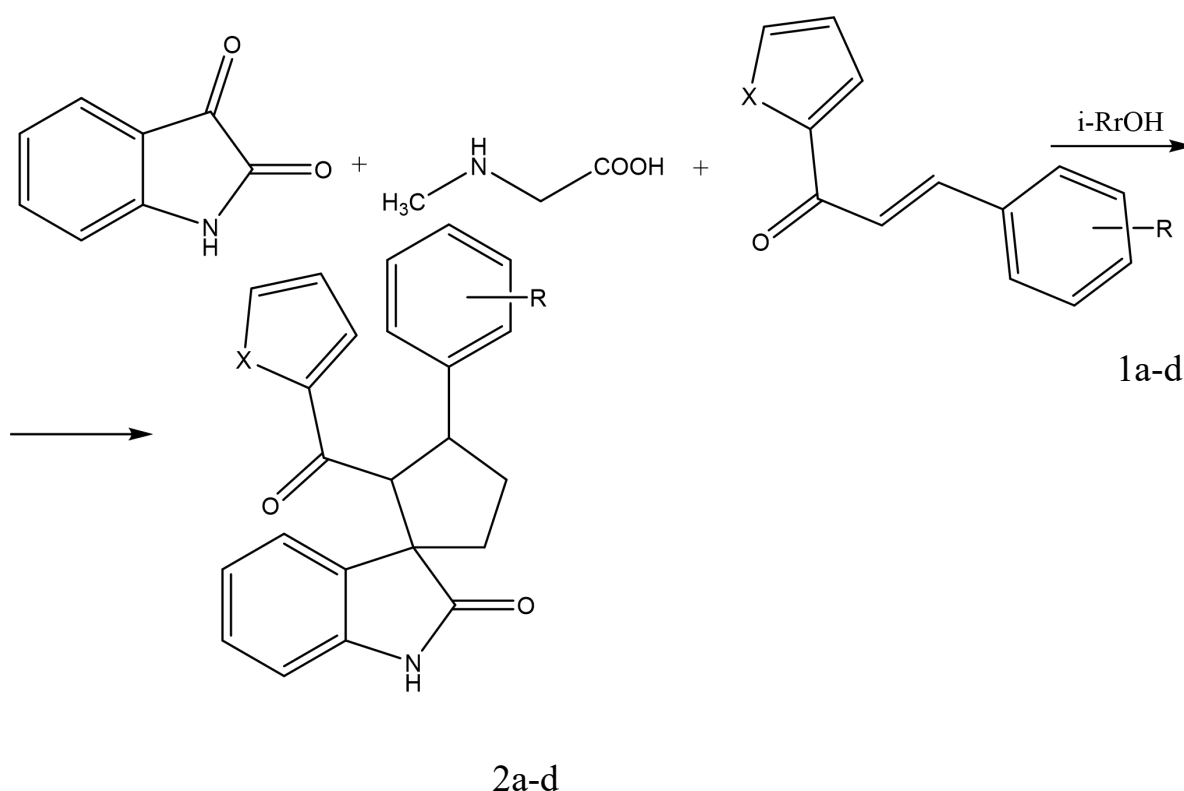
Нами были предприняты попытки модифицирования стандартной реакции синтеза халконов при использовании этиленгликоля в качестве растворителя. Реакция проходила при комнатной температуре в течение 1-2 часов. Требуемые халконы были получены с высокими выходами.

Несмотря на улучшение характеристик синтеза, эти изменения нельзя считать принципиальными, поэтому синтез может проводиться по двум методам с удовлетворительными условиями.

2.2 Проведение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе полученных субстратов.

Синтезированные халконы были использованы в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения сложно-построенных спирооксопирролидинов.

Схема 4 - Синтез спирооксииндолов на основе халконов с использованием 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена



Изначально взаимодействие проводили при кипячении в этаноле эквимольных количеств изатина, саркозина и халкона. Однако результаты ТСХ свидетельствуют, что в таких условиях реакционная смесь осмолается в течение часа. Перемешивание при комнатной температуре приводило к получению необходимого продукта (по результатам ТСХ), однако реакция не проходила до конца даже в течение нескольких дней.

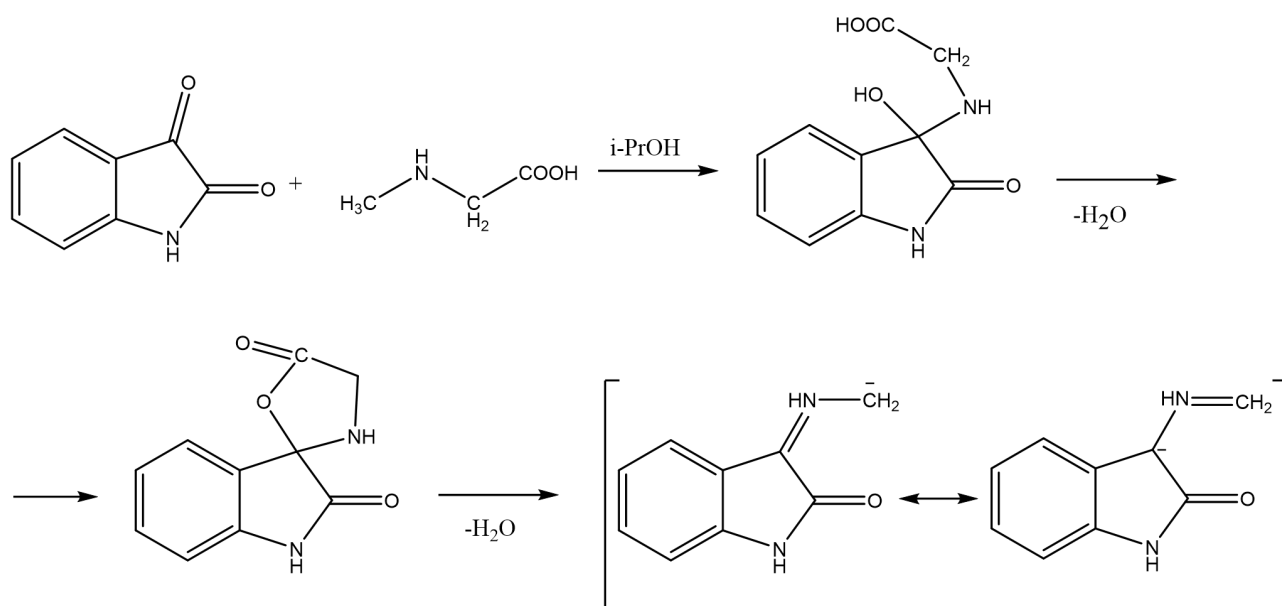
Продукт с необходимым выходом удалось лишь при использовании избытка саркозина и нагревании реакционной смеси не выше 65°C . Замена этанола на изопропиловый спирт также приводит к увеличению скорости реакции.

В спектре ЯМР ^1H полученных соединений присутствуют ключевые сигналы пирролидинового цикла. Так в соединении **1a** протон в третьем положении сигнализирует дублетом в области 4.3 м.д., протону в четвертом положении соответствует квартет при 4.6 м.д., диастереотопные протоны в пятом положении резонируют двойным триплетом при 3.7 м.д. и 3.5 м.д.. Протонам метильной группы соответствует синглет в области 2.23 м.д.

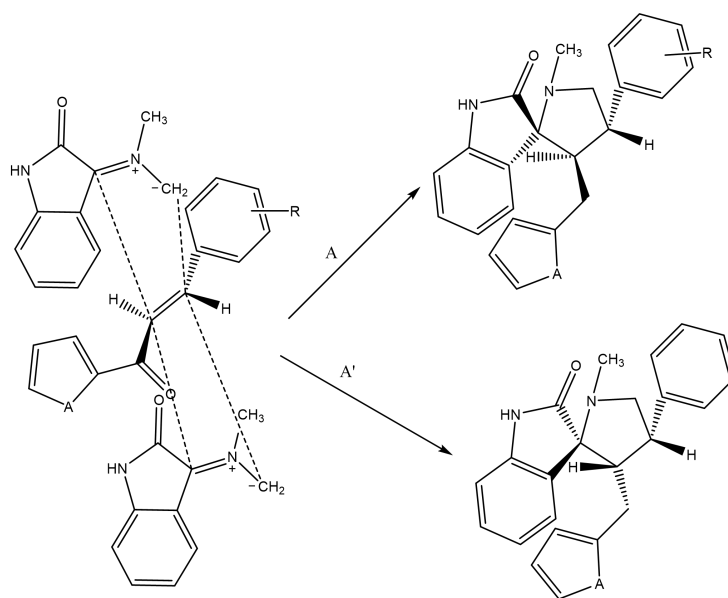
В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы спироциклического атома углерода пирролидинового кольца при 73.84 м.д., углеродов карбонильных групп амидного при 179.49 м.д. и кетонного при 188.79 м.д. фрагментов. Углероду метильной группы соответствует сигнал в области 34.77 м.д. Протекание циклоприсоединения с образованием единственного региоизомера подтверждалось на основании также корреляционных спектров HMBC и HSQC.

В спектре HSQC соединения **2e** отмечены кросс-пики, соответствующие корреляции протонов и атомов углерода положений C4, C5, C3 соответственно: 4.54 м.д./43.4 м.д., 3.47 м.д. и 3.63 м.д./60.0 м.д., 3.99 м.д./65.33 м.д. Сигнал 74.2 м.д. не имеет кросс-пика в спектре HSQC, что позволяет идентифицировать его как спироциклический атом C2, кросс-пики 8.38 м.д./123.3 м.д., 7.86 м.д./134.4 м.д. соответствуют корреляции протонов и атомов углерода орто-положений ароматического заместителя.

В рассматриваемых условиях образование 1,3-диполя происходит *in situ* в ходе трехстадийного процесса: нуклеофильной атаки атомом азота саркозина на карбонильный атом углерода изатина с последующей дегидратацией и декарбоксилированием.

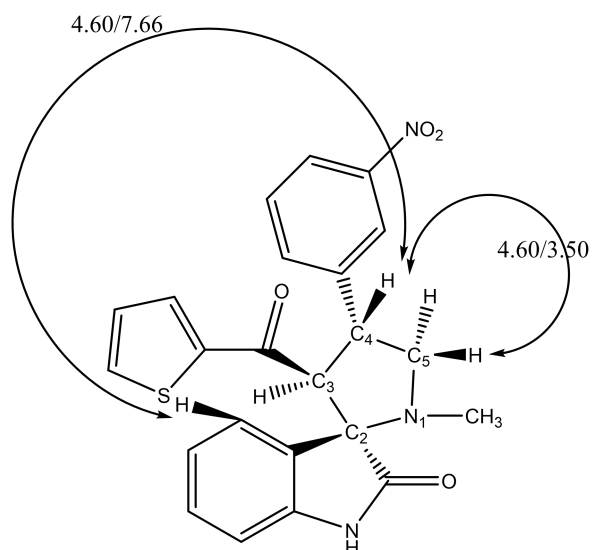


Затем происходит присоединения образованного азометин-илида к двойной связи диполярофила.



Пространственная архитектура синтезированного спироиндолилпирролидина была однозначно определена с помощью NOESY 2D эксперимента. Так, селективное насыщение протонов в четвертом положении приводит к NOE-усилению сигнала одного из протонов в пятом положении. Отсутствие коррелиции между протонами при C-3 и C-4 пирролидинового цикла говорит об их трансoidalном расположении, соответствующее исходным халконам, что подтверждает синхронность процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Рисунок 1 - Ключевые NOE-контакты соединения



Таким образом была показана возможность использования халконов, содержащих разнообразные гетероциклические заместители для получения спироиндолпирролидинов.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе саркозина и изатина и сопряжённых карбонильных субстратов, синтезированных с использованием ацетильных производных пятичленных гетероциклов с различными заместителями.

2. Показано, что изученные азометин-илиды являются эффективными реагентами 1,3-диполярного взаимодействия с моноенонами.

3. Установлено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду изученных субстратов протекают как синхронный тандемный процесс с образованием полиядерных гетероциклических продуктов, в том числе спиросочленённых.

4. Установлено, что независимо от природы карбонильного субстрата взаимодействие является региоспецифичным и стереоселективным.

5. Найдены условия препаративного синтеза функционально замещённых спиропирролидинов посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов до 65%.

6. Сделаны стереохимические отнесения продуктов на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY-экспериментов.