

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов в ряду  
сопряжённых моно- и диенонов**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Магистранта 2 года обучения 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Бирюковой Екатерины Алексеевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н, профессор  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_  
дата, подпись

И.Н.Клочкова  
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

профессор, д.х.н, профессор  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_  
дата, подпись

О.В. Федотова  
инициалы, фамилия

Саратов 2019 год

**Актуальность работы.** Одной из актуальных проблем современного тонкого органического синтеза является разработка доступных методов получения биологически активных тетразамещённых, в том числе спироциклических пирролидинов. Последние позиционированы как стимуляторы и регуляторы некоторых реакций клеточного метаболизма, а также как вещества, обладающие антимикробным, противовирусным и цитотоксическим действием.

Однако теоретические аспекты химии пирролидинов изучены недостаточно, в частности вопросы регио- и стереонаправленности, оптимизации методик.

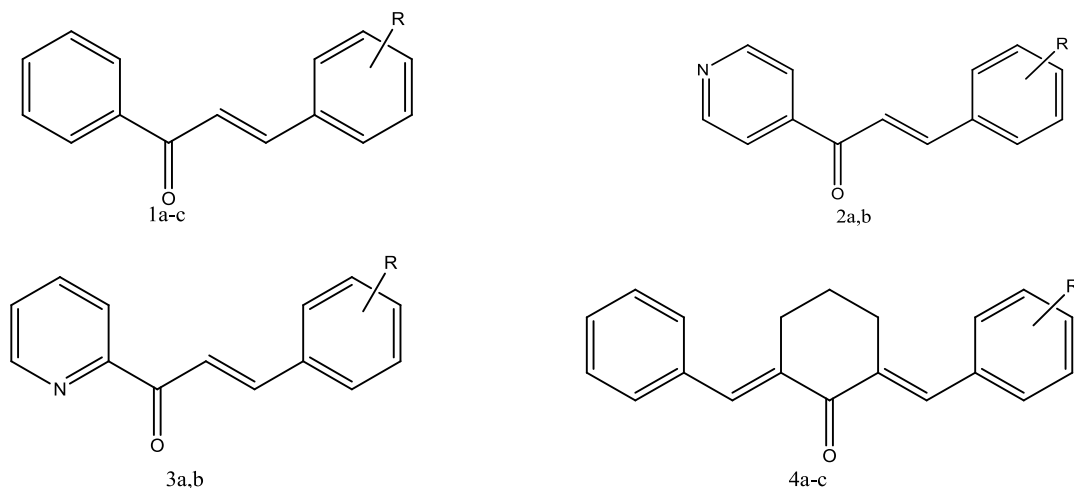
**Целью** данной работы явилось разработка теоретических и препаративных аспектов реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илида к сопряженным моно- и диенонам, приводящим к полизамещённым пирролидинам.

При этом ставились следующие задачи:

1. Синтез исходных диполярофилов (моно- и диарилметилиденкетон, 3-арил-1-(пиридин-2-ил(4-ил))-2-пропен-1-онов).
2. Осуществление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в условиях трёхкомпонентного взаимодействия азометин-илидов на основе бензиламина и изатина с моно- и диенонами.
3. Осуществление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в условиях двухкомпонентного взаимодействия на основе этилового эфира N-бензилиденглицина с моноенонами.
4. Установление состава и стереохимического строения синтезированных соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исходные карбонильные субстраты были получены по известным методикам с хорошими выходами посредством альдольно-кратоновой конденсации соответствующих монокарбонильных соединений в условиях основного катализа при варьировании температурного режима.



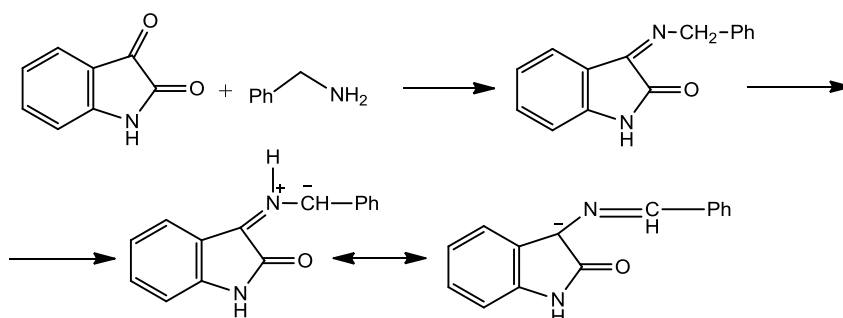
**1:** R = H (**a**), 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**b**), 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**c**)

**2:** R= 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**)

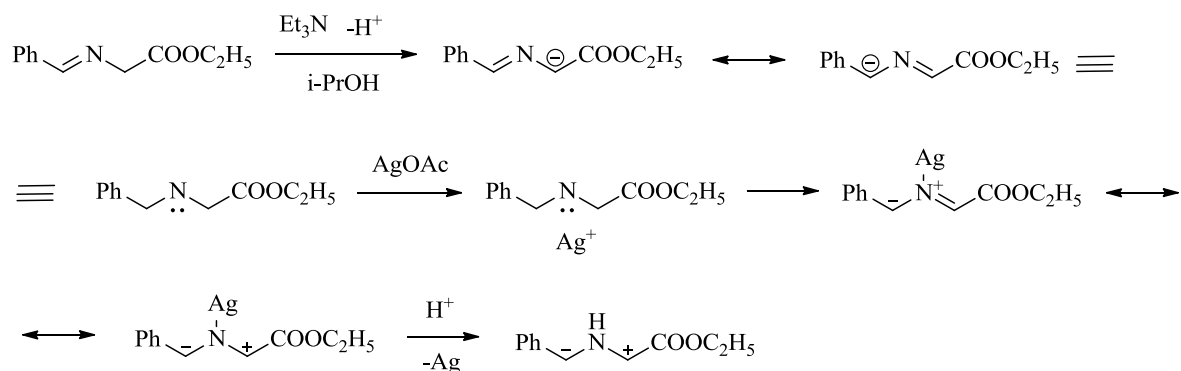
**3:** R =R= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**)

**4:**R = H (**a**), 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**b**), 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**c**)

В качестве диполей мы использовали азометин-илиды генерируемые *in situ* на основе бензиламина:

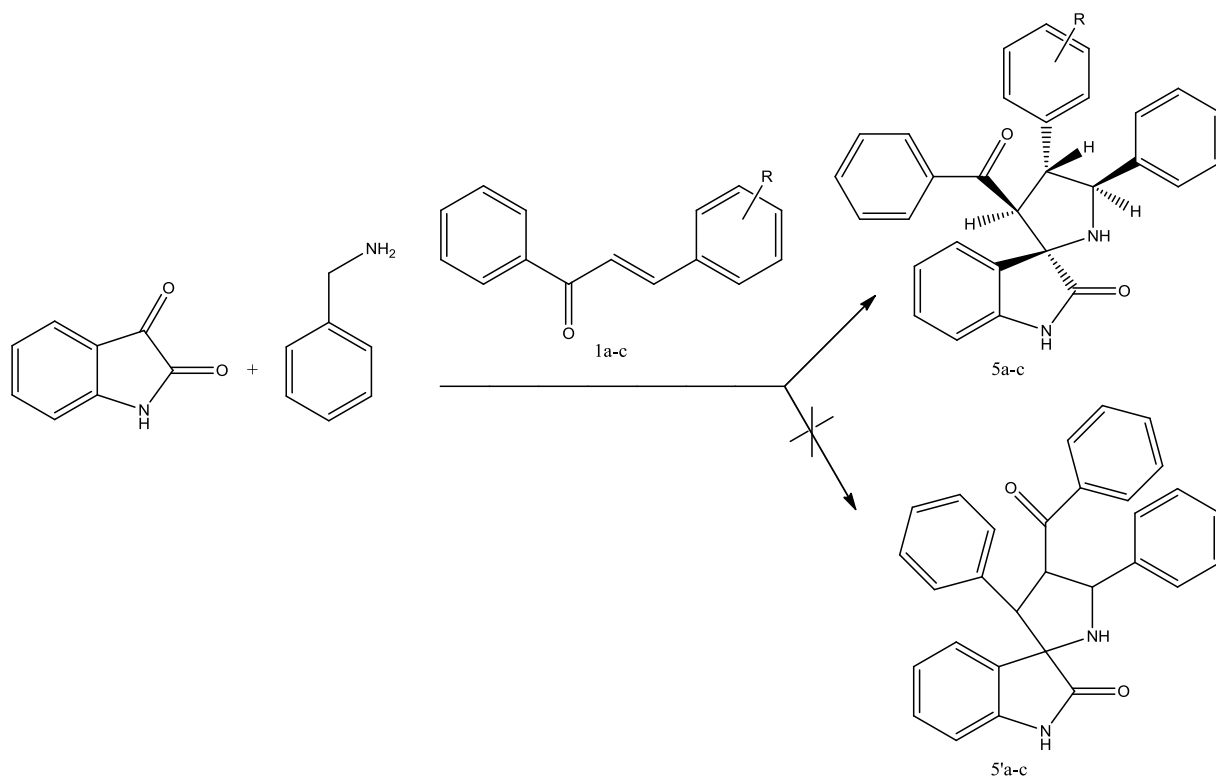


этилового эфира N-бензилиденглицина:



Первоначально нами рассматривались простейшие диполярофилы с одной активированной кратной связью – R-бензилиденацетофеноны **1a-c**.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения осуществлялась как трёхкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств моноенона **1-c**, бензиламина и изатина путём кипячения в изопропиловом спирте. В результате были получены 3'-бензоил-4',5'-дифенилспиро[индол-3,2'-пирроилидин]-2(1H)-он **5a**, 3'-бензоил-4'-(2'''-метоксифенил)-5'-фенилспиро[индол-3,2'-индолин]-2(1H)-он **5b**, 3'-бензоил-4'-(3'''-нитрофенил)-5'-фенилспиро[индол-3,2'-пирроилидин]-2(1H)-он **5c** с выходами 53, 50 и 61% соответственно.



R = H (a), 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c)

Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

В ИК спектрах соединений **5a-c** присутствуют полосы валентных колебаний аминной группы NH- (3338, 3334 и  $3333\text{cm}^{-1}$ ) индолинового фрагмента и аминной группы NH- ( $3210$ , 3160 и  $3190\text{cm}^{-1}$ ) пирролидинового кольца, карбонильной группы C=O (1701, 1702 и  $1707\text{cm}^{-1}$ ) индолинового фрагмента, карбонильной группы C=O (1686, 1678 и  $1688\text{cm}^{-1}$ ) бензоильного фрагмента.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединений **5a-c** присутствуют сигналы протонов Н-5' (дд 4.97, дд 5.22 ,дд 5.02 м.д.), Н-3' (д 4.60, т 4.60, д 4.64 м.д.), Н-4' (т 4.02, д 5.05, м 4.15) и NH-1' (д 3.95, д 3.21, д 4.15 м.д.) пирролидинового кольца, NH-1 (с 10.36,с 9.28, с 10.44 м.д.) индолинового фрагмента и протоны ароматического кольца (м 6.41-7.26 м.д., м6.52-7.45, м 6.41-8.28 м.д.).

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре соединения **5a** присутствуют полосы поглощения карбонильных атомов углерода C=O бензоильного (197.44 м.д.) и индолинового (182.20 м.д.) фрагментов, спироуглеродного атома C-2' (67.98 м.д.), C-3' (67.44 м.д.), C-4' (55.75 м.д.), C-5' (62.37 м.д.) пирролидинового кольца.

Транс-конфигурация заместителей при кратной связи диенона определяет транс-конфигурацию протонов при атомах C-3' и C-4' пирролидинового фрагмента, что подтверждено данными спектроскопии NOESY 2D. Так, селективное насыщение протонов при атоме C-3' в соединении **5a** приводит к NOE усилению сигнала протонов при атоме C-5', что говорит об их цисоидном расположении, для протонов при атоме C-4' NOE усиление сигнала не наблюдалось (рис. 1).

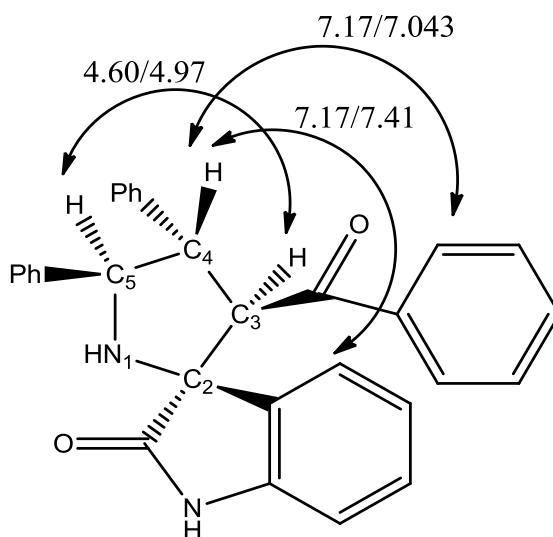
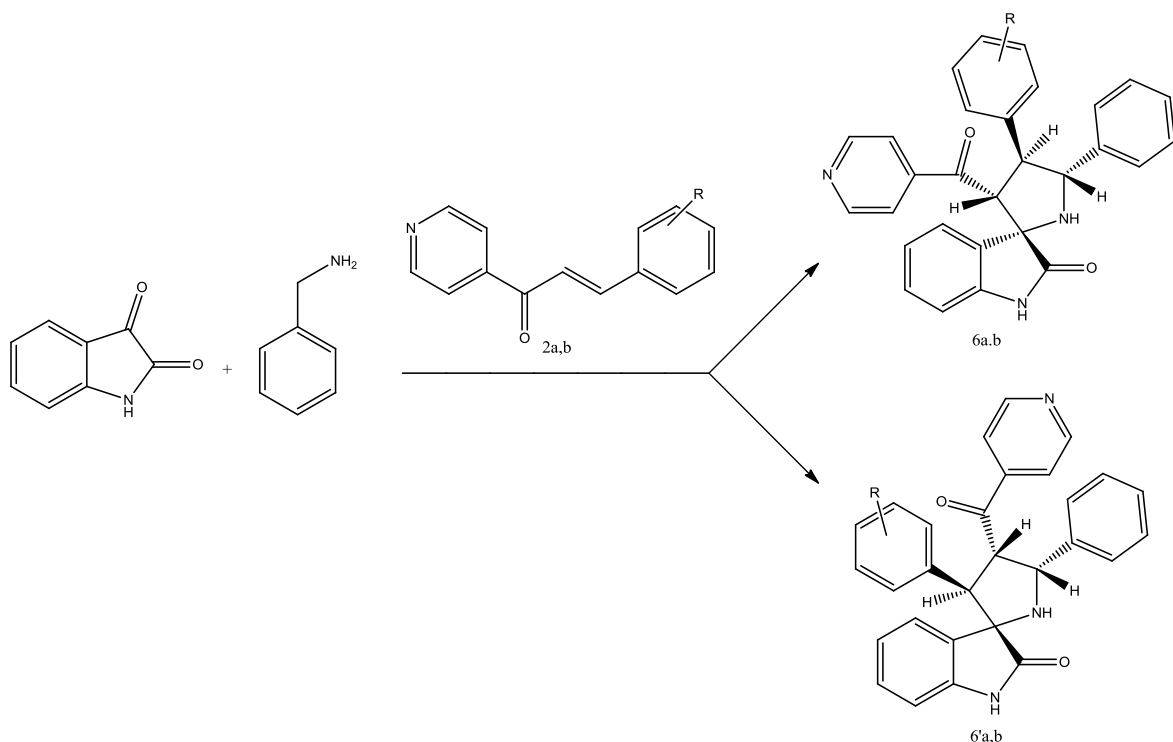


Рис. 2.1. NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **5a**.

Таким образом, установлена региоспецифичность взаимодействия мосопряжённых арилметиленалканонов, имеющих различные периферийные заместители с диполем, построенным по типу илида азометина, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения.

В аналогичных условиях при использовании в качестве диполярофилов 3-арил-1-(пиридин-4-ил)-2-пропен-1-онов **2a,b** образуется смесь региоизомеров 3'-(пиридин-4''-ил)-4'-(4'''-бромфенил)-5'-фенилспиро[индол-3',2-пирролидин]-2(1H)-он **6a** и 4'-(пиридин-4''-ил)-3'-(4'''-бромфенил)-5'-фенилспиро[индол-3',2-пирролидин]-2(1H)-он **6a'** с выходом 45%, 3'-(пиридин-4''-ил)-4'-(2'''-метоксифенил)-5'-фенилспиро[индол-3',2-пирролидин]-2(1H)-он **6b** и 4'-(пиридин-4''-ил)-3'-(2'''-метоксифенил)-5'-фенилспиро[индол-3',2-пирролидин]-2(1H)-он **6b'** с выходом 52%.



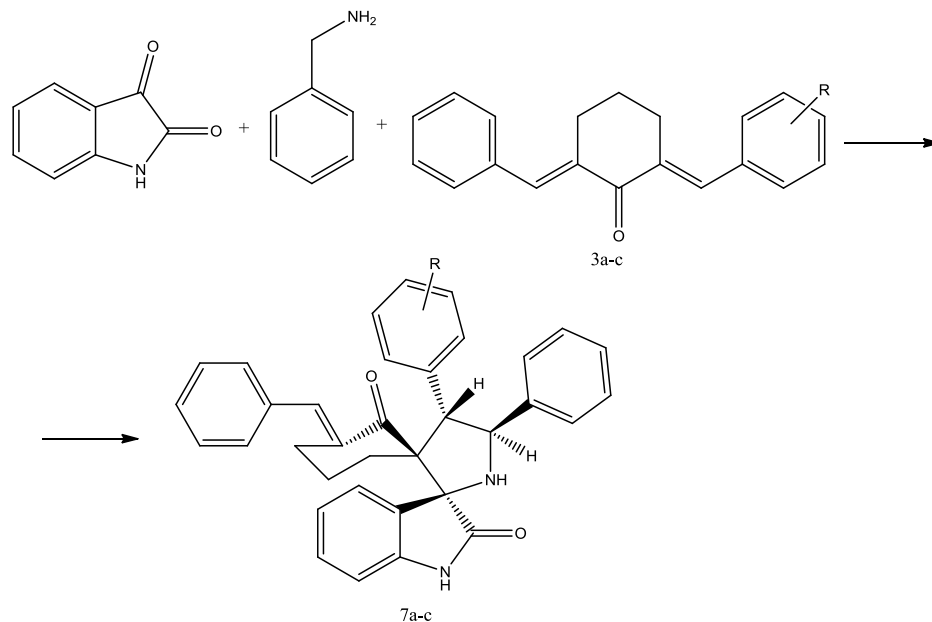
R= 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**)

В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре соединений **6a,a'** и **6b,b'** присутствуют sdвоенные сигналы протонов в третьем Н-3' (дд 4.92 и м 4.84 м.д.) и четвертом Н-4' (дд 4.92 и т 4.15 м.д.) положениях пирролидинового кольца с равной интенсивности пиков, что говорит о наличие региоизомерной смеси в равном соотношении. А также сигналы протонов Н-5' (д 5.06.), NH-1' (с 3.71 и с 4.47 м.д.), пирролидиновоко кольца, NH-1 (с 8.50 и с 8.85 м.д.) индолинового фрагмента и протоны ароматического кольца (м 6.41-7.26 м.д., и м 6.57-8.41 м.д.).

В ЯМР <sup>13</sup>C спектре соединения **6b** присутствуют полосы поглощения карбонильных атомов углерода С=О бензоильного (196.76 м.д.) и индолинового (181.72 м.д.) фрагментов, спироуглеродного атома С-2' (76.71 м.д.), С-3' (67.90 м.д.), С-4' (55.40 м.д.), С-5' (63.15 м.д.) пирролидинового кольца.

В продолжение дальнейших исследований в качестве диполярфилов были взяты 2-R-бензилиден-6-бензилиденциклогексаноны **3a-c**. Введение

дополнительного конкурентного реакционного центра ставит вопрос о хемоселективности процесса. Изучение состава и строения продуктов реакции, позволит сделать выводы относительно влияния стерических и электронных факторов на направление реакции.



R= -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**)

Так, установлено, что бензиламиновый азометин-илид реагирует с диполярфилом **3a-c** хемо- и региоспецифично и порождает диспиран **7a-c**.

По данным элементного анализа ИК-, ЯМР-спектроскопии были получены 4',5'-дифенилспиро(индол-3,2'-пирролидин)-2(1H)-он-спиро[3',2'']-6''-фенилметиленциклогексанон **7a**, 4',5'-дифенилспиро(индол-3,2'-пирролидин)-2(1H)-он-спиро[3',2'']-6''-[(3''''-нитрофенилметилен)-циклогексанон] **7b** и 4',5'-дифенилспиро(индол-3,2'-пирролидин)-2(1H)-он-спиро[3',2'']-6''-[(4''''-фторфенилметилен)-циклогексанон] **7c** с выходами 70, 51 и 70%.

В ИК спектрах соединений **7a-c** присутствуют полосы валентных колебаний аминной группы NH- (3258, 3334 и 3333 см<sup>-1</sup>) амидного фрагмента и аминной группы NH- (3210, 3160 и 3190 см<sup>-1</sup>) пирролидинового кольца, карбонильной группы C=O (1711, 1700 и 1715 см<sup>-1</sup>) индолинового фрагмента, карбонильной группы C=O (1668, 1663 и 1700 см<sup>-1</sup>) бензоильного фрагмента.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединений **7a-c** присутствуют полосы поглощения протонов Н-5' (д 5.46 м.д., д 5.25 м.д., д 5.37 м.д.), Н-4' (д 4.69 м.д., д 4.75 м.д., ), NH-1 (7.80 м.д., с 8.49 м.д., с 6.75 м.д.), NH-1' (с 3.73 м.д., с 2.92 м.д., дд 4.65 м.д.) пирролидинового кольца, метильных групп (м 1.26-2.83) циклогексанового фрагмента, протоны ароматических колец (м 6.41-8.28 м.д., м 6.86-8.07, м 7.01-7.56 м.д.).

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре соединений **7a** присутствуют полосы поглощения карбонильных атомов углерода С=О бензоильного (204.06, м.д.) и индолинового (179.24 м.д., ) фрагментов, спироуглеродных атомов С-2' (73.95.90 м.д., ) и С-3' (65.90 м.д., ), С-4' (65.19 м.д., ), С-5' (61.66 м.д., ), атомы углерода метильных групп С-3" (28.68 м.д.), С-4" (19.69 м.д.), С-5" (30.62 м.д.) циклогексанового фрагмента.

На основании данных NOESY-экспериментов установлена пространственная архитектура синтезированного диспирана **7b**, которая соответствует *эндо*-циклоприсоединению диполя. Следует отметить цисоидное расположение ароматических заместителей пирролидинового фрагмента (рис. 2.2).

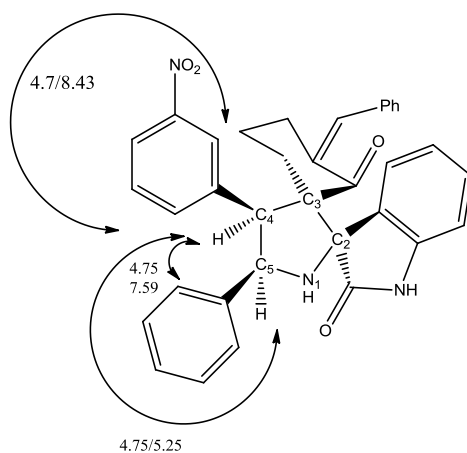
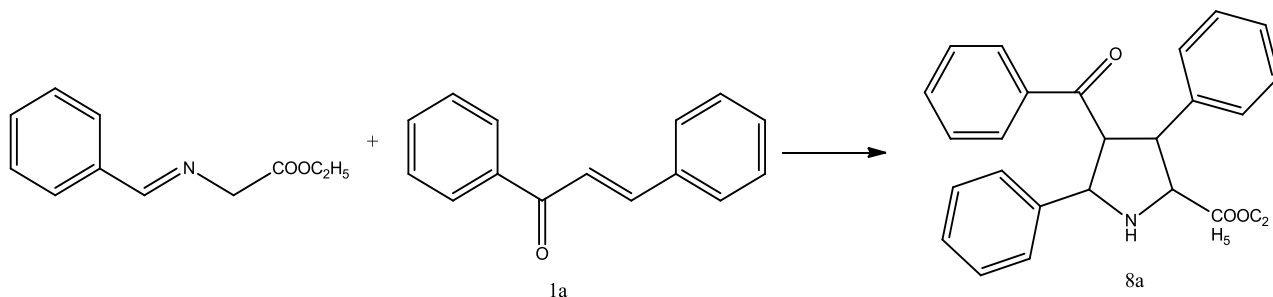


Рис. 2.2 NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **7b**

В спектре отмечены следующие кросс-пики: 4,7/8,43, 4,75/7,59, 4,75/5,25.

Таким образом, установлено, что для сопряженных диенонов реакция является региоспецифичной и стереонаправленной.

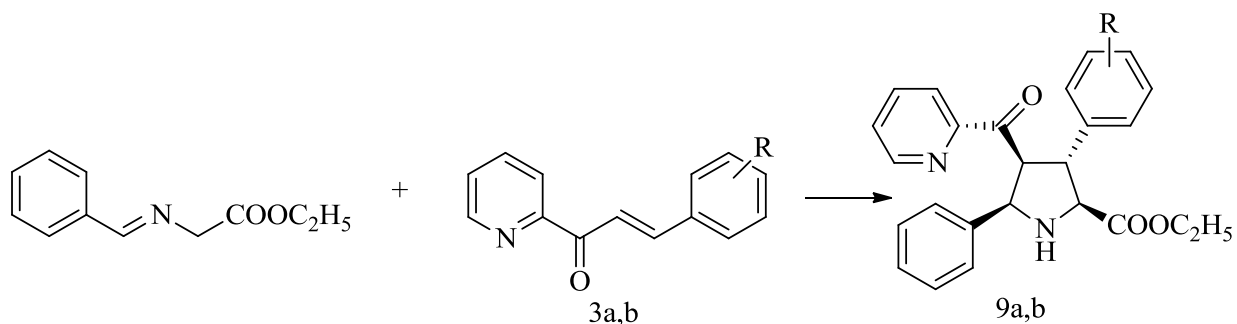
В случае азометин-ирида, генерированного из этилового эфира N-бензилиденглицина с моноеном **1a** реакция осуществлялась при использовании каталитических количеств ацетата серебра с добавкой триэтиламина при кипячении в изопропиловом спирте. В результате был получен **8a** с выходом 30%.



В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре соединений **8a** присутствуют сигналы протонов Н-5 (м 4.73 м.д.), Н-3 (м 4.43 м.д.), Н-4 (м 4.11 м.д.), Н-2 (3.09 м.д.) NH-1 (с 1.9 2 м.д.) пирролидинового кольца, метиленовой группы CH<sub>2</sub> (м 2.00 м.д.) и метильной группы (т 1.13 м.д.).

В ЯМР <sup>13</sup>C спектре соединения **8a** присутствуют полосы поглощения карбонильных атомов углерода C=O (206.82 м.д.) бензоильного фрагмента и C=O (174.06 м.д.) эфирной группы, C-2 (67.50 м.д.), C-3 (65.39 м.д.), C-4 (60.4 5 м.д.), C-5 (52.31 м.д.) пирролидинового кольца, метиленовой группы CH<sub>2</sub> (59 .89м.д.) и метильной группы CH<sub>3</sub> (13.57 м.д.).

При использовании в качестве диполярофилов 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов **3a,b** были получены 2-ацетил-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-4-(пиридин-4''-ил)-пирролидин **9a** и 2-ацетил-3-(2-хлорфенил)-5-фенил-4-(пиридин-4''-ил)-пирролидин **9b** с выходами 23-25%.



R =R= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**)

Структура и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединений **9a,b** были отмечены сигналы поглощения протонов Н-5 (т 5.19, м 5.31 м.д.), Н-3 (м 5.16, м 4.91 м.д.), Н-4 (м 4.16, д к 3.75 м.д.), Н-2 (т 3.09, т 3.15 м.д.) NH-1 (с 1.92, с 1.90 м.д.) пирролидиновых о кольца, метиленовой группы CH<sub>2</sub> (м 4.07, м 4.02 м.д.) и метильной группы (т 1.13, 1.19 м.д.), протоны ароматических колец ArH (м 6.84-8.59, м 7.06-8.74 м.д.).

Пространственная архитектура была однозначно определена с помощью NOESY 2D эксперимента (рис. 2.3).

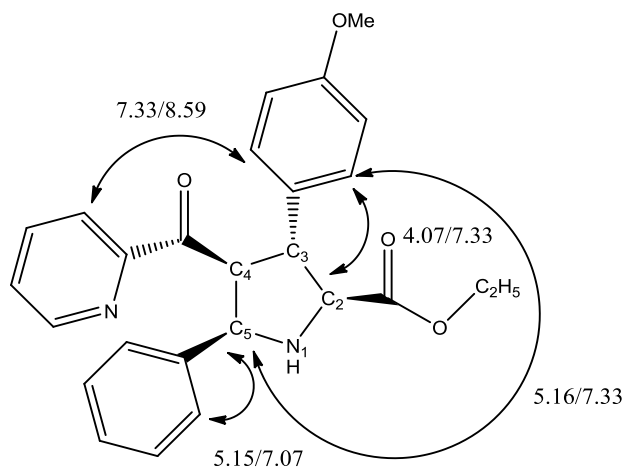


Рис 2.3 NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **9a**

В спектре отмечены следующие кросс-пики (7,33/8,59, 4,07/7,33, 5,15/7,07).

Реакция идёт по эндо-циклоприсоединению. Установлено, что независимо от природы периферийного заместителя в ароматическом фрагменте карбонильного субстрата циклоприсоединение азометин-илида на основе глицина является региоспецифичным и стереоселективным. Следует отметить трансное расположение протонов в положении С-3 и С-4 пирролидинового цикла, соответствующее конфигурации исходных 3-арил-1-пиридин-2-ил-пропенов.

## Заключение

1. Впервые осуществлена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе бензиламина и изатина и сопряжённых карбонильных субстратов, различающихся характером углеродного скелета и природой заместителя.
2. Показано, что азометин-илиды на основе глицина являются эффективными реагентами 1,3-диполярного взаимодействия с моноенонами.
3. Установлено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду моно- и кроссопряжённых карбонильных 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 к моно- и диенонам с выходом до 70%.
6. Сделаны стереохимические отнесения продуктов на основе данных спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY-экспериментов.