

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.

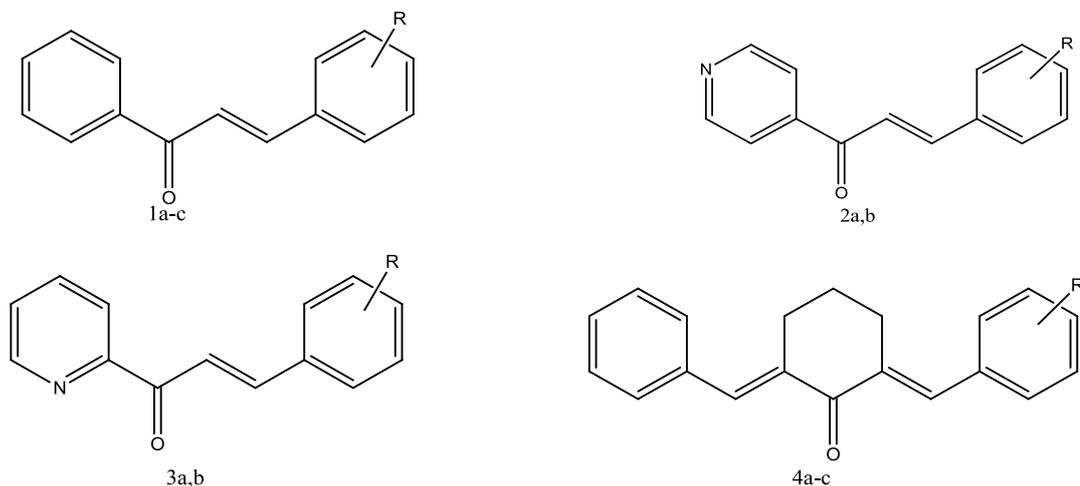
Целью данной работы явилось разработка теоретических и препаративных аспектов реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илида к сопряженным моно- и диенонам, приводящим к полизамещённым пирролидинам.

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.



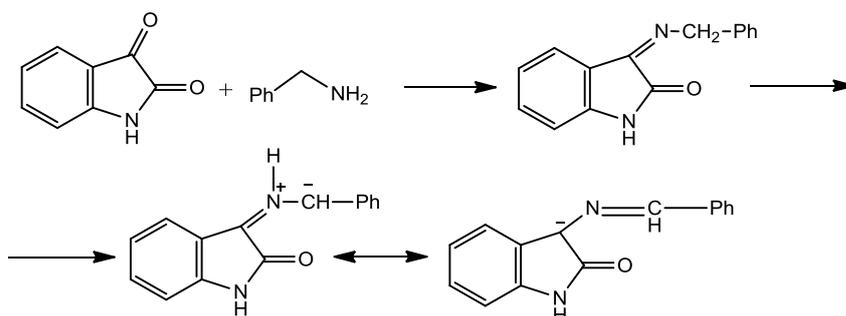
1: R = H (**a**), 2-MeO-C₆H₄(**b**), 3-NO₂-C₆H₄(**c**)

2: R= 2-MeOC₆H₅ (**a**); 4-BrC₆H₄ (**b**)

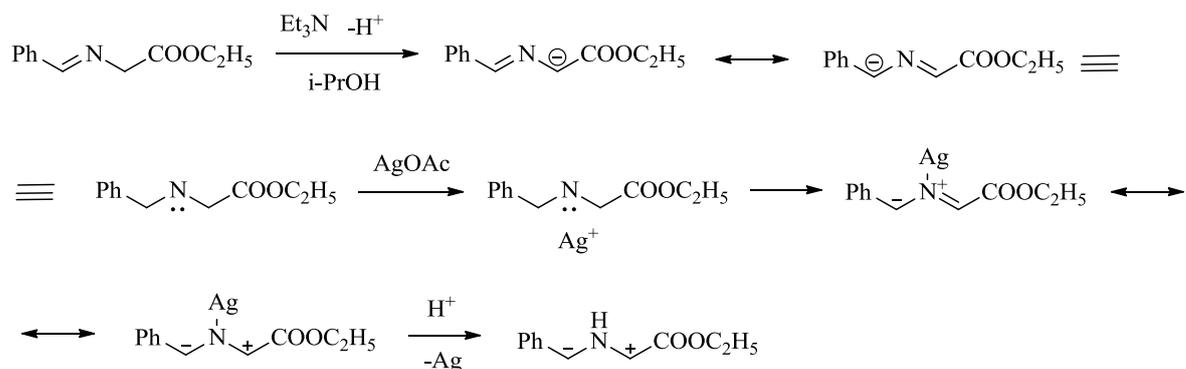
3: R =R= 4-CH₃OC₆H₄ (**a**); 2-ClC₆H₄ (**b**)

4:R = H (**a**), 2-MeO-C₆H₄(**b**), 3-NO₂-C₆H₄(**c**)

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

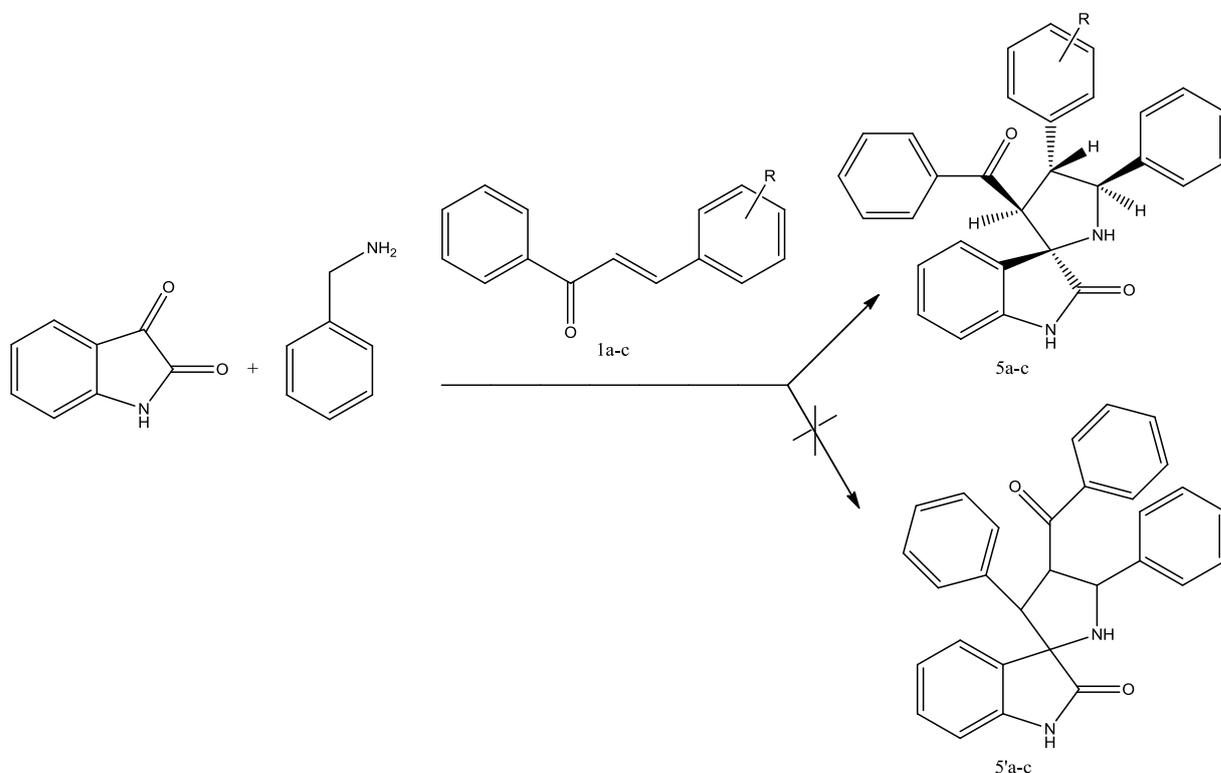


этилового эфира N-бензилиденглицина:



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-C₆H₄ (b), 3-NO₂-C₆H₄ (c)

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

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

В ЯМР ^1H спектре соединений **5a-c** присутствуют сигналы протонов H-5' (дд 4.97 , дд 5.22 , дд 5.02 м.д.), H-3' (д 4.60 , т 4.60 , д 4.64 м.д.), H-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., м $6.52-7.45$, м $6.41-8.28$ м.д.).

В ЯМР ^{13}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).

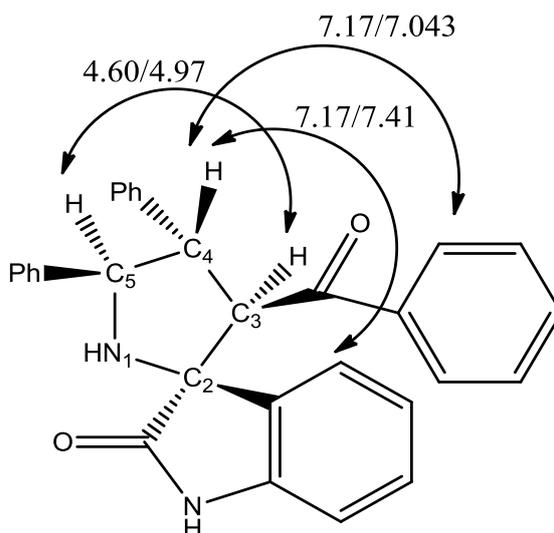
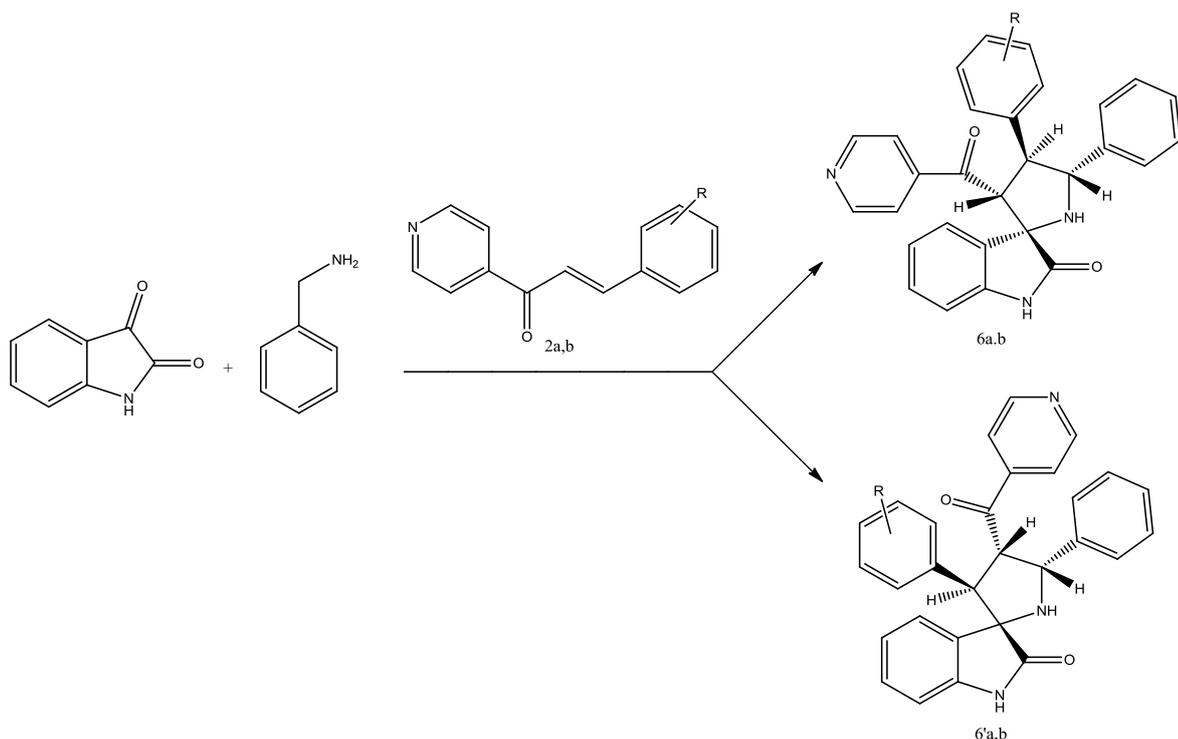


Рис. 2.1. NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **5a**.

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%.



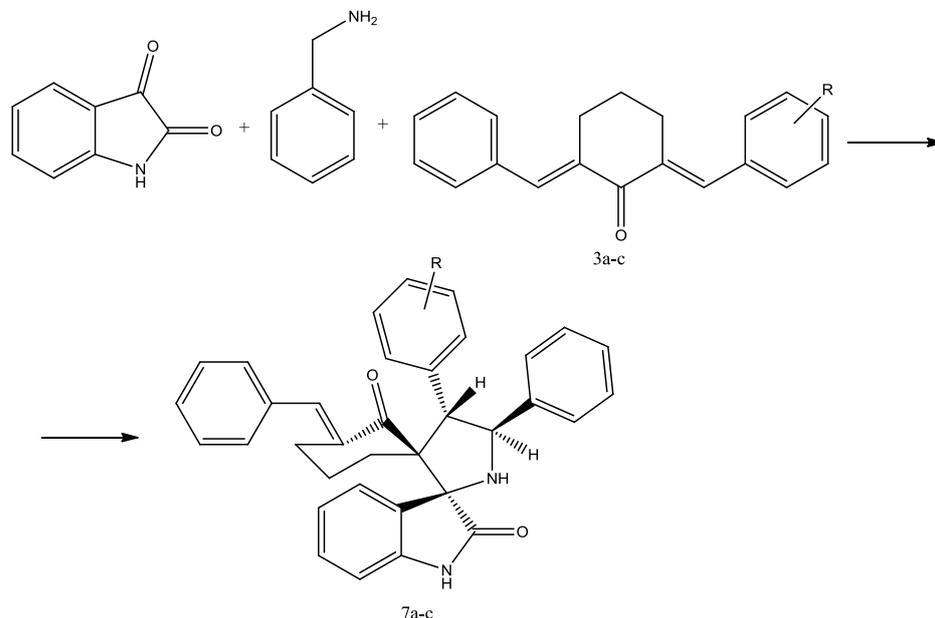
R= 2-MeOC₆H₅ (**a**); 4-BrC₆H₄ (**b**)

В ЯМР ¹H-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 ¹³C 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= -C₆H₅ (**a**); 3-O₂NC₆H₄ (**b**), 4-FC₆H₄ (**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⁻¹) амидного фрагмента и аминной группы NH- (3210, 3160 и 3190 см⁻¹) пирролидинового кольца, карбонильной группы C=O (1711, 1700 и 1715 см⁻¹) индолинового фрагмента, карбонильной группы C=O (1668, 1663 и 1700 см⁻¹) бензоильного фрагмента.

В ЯМР ^1H 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}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).

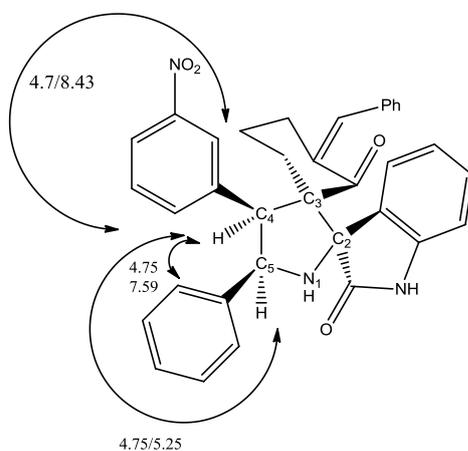
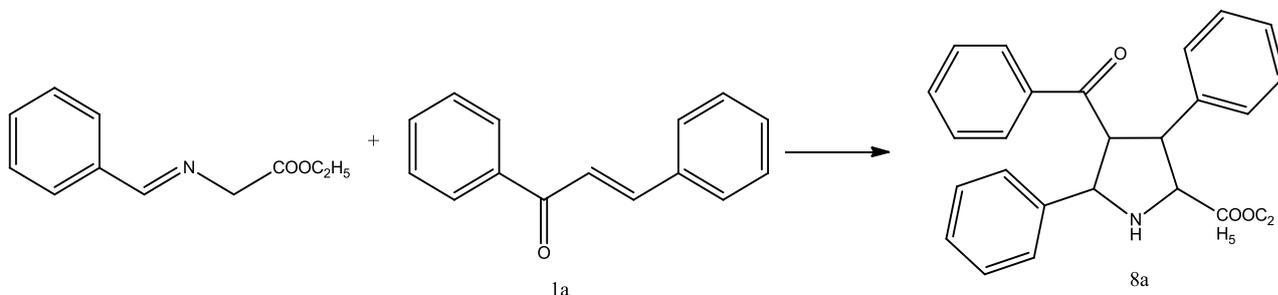


Рис. 2.2 NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **7b**

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.

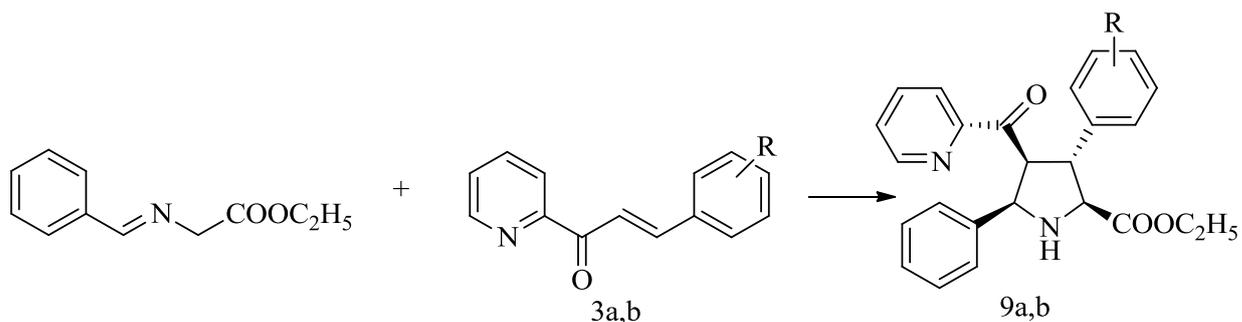
В случае азометин-ирида, генерированного из этилового эфира N-бензилиденглицина с моноеном **1a** реакция осуществлялась при использовании каталитических количеств ацетата серебра с добавкой триэтиламина при кипячении в изопропиловом спирте. В результате был получен **8a** с выходом 30%.



В ЯМР ^1H -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_2 (м 2.00 м.д.) и метильной группы (т 1.13 м.д.).

В ЯМР ^{13}C спектре соединения **8a** присутствуют полосы поглощения карбонильных атомов углерода $\text{C}=\text{O}$ (206.82 м.д.) бензоильного фрагмента и $\text{C}=\text{O}$ (174.06 м.д.) эфирной группы, С-2 (67.50 м.д.), С-3 (65.39 м.д.), С-4 (60.4 5 м.д.), С-5 (52.31 м.д.) пирролидинового кольца, метиленовой группы CH_2 (59 .89м.д.) и метильной группы CH_3 (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)-пирроилидин **9a** и 2-ацетил-3-(2-хлорфенил)-5-фенил-4-(пиридин-4''-ил)-пирроилидин **9b** с выходами 23-25%.



R =R= 4-CH₃OC₆H₄ (**a**); 2-ClC₆H₄ (**b**)

Структура и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ЯМР ¹H 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 CH₂ (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).

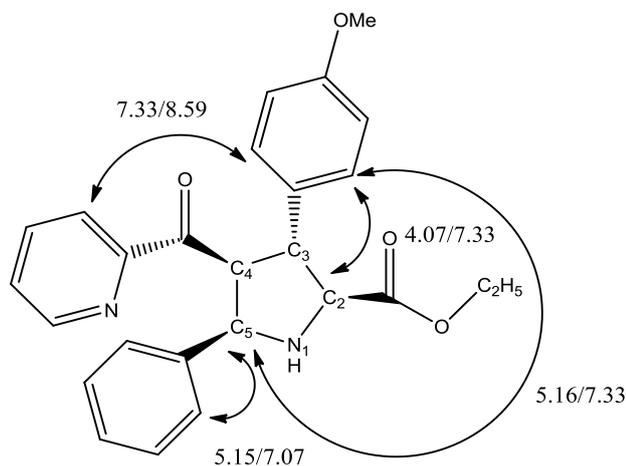


Рис 2.3 NOE корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре NOESY соединения **9a**

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 ^1H , ^{13}C , NOESY-экспериментов.