

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 СПИРОПИРРОЛИДИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
АЗАХАЛКОНОВ НА ОСНОВЕ 2-АЦЕТИЛПИРРОЛА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

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

Института химии

Киселёвой Эллы Игоревны

Научный руководитель

д.х.н., профессор

подпись, дата

И.Н. Клочкова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

подпись, дата

О.В. Федотова

Саратов 2020 г.

ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных подходов к синтезу новых соединений важное место занимают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Особенность синхронного механизма, реализуемого в этом синтетическом методе, позволяет получить единственный продукт определенного регио- и стереохимического строения. Красноречивым доказательством того являются успешные синтезы нескольких природных алкалоидов, получение которых затруднено другими способами ввиду наличия нескольких асимметрических центров[1,2,3].

В настоящее время 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов, синтезируемых *in situ*, представляет эффективный подход конструирования пирролидинового кольца. Этой теме уже посвящено несколько обзоров [4,5], поэтому разработка методик синтеза новых производных пирролидинов является актуальной задачей современного органического синтеза.

Изатин благодаря наличию карбонильной функциональной группы может вступать в реакции конденсации, приводящие к получению азометинилидов различными способами в мягких условиях. Обзор [6] содержит немало сведений о высокой биологической и фармакологической активности продуктов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, также известны работы, обобщающие биологическую активность других сложнопостроенных производных изатина [7,8,9,10]. Всё это говорит о перспективности использования азометинилидов, полученных из изатина в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3-фенил-1-(пиррол-2-ил)пропен-2-оны проявляют более высокую биологическую активность по сравнению с халконами аналогичного строения благодаря наличию электроноизбыточного пиррольного гетероциклического заместителя [11,12]. Сохранение такого фрагмента в продуктах реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения может положительно повлиять на биологическую активность продуктов. Ранее поведение этих диполярофилов в

реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения не изучалось.

Целью этой работы является разработка препаративных методик синтеза новых гетероциклических соединений пирролидиновых рядов посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения некоторых илидов, полученных из изатина, и 3-фенил-1-(пиррол-2-ил)пропен-2-онов в качестве диполярофилов.

Также были поставлены следующие задачи:

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

Объем и структура работы

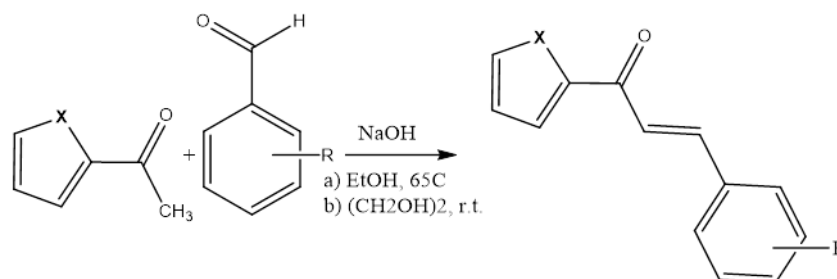
Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, цели и обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, техники безопасности, списка используемых источников и приложения. Работа изложена на 83 страницах, содержит 8 таблиц и 31 иллюстрацию.

Основное содержание работы

Первой главой выпускной квалификационной работы представлен литературный обзор, в котором описываются синтез, строение и биологические свойства 3-фенил-1-(пиррол-2-ил)пропен-2-онов-1, особенности реакций 1,3-диполярного присоединения, синтез спиропирролидинов и спиропирролизидинов на основе азометин-илидов.

Во второй главе описаны синтез исходных 3-фенил-1-(пиррол-2-ил)пропен-2-онов-1, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с азахалконами, установление химического и пространственного строения синтезированных спиропирролидинов спектральными методами ЯМР ^1H , ^{13}C , HMQC, а также виртуальный скрининг биологической активности новых соединений с помощью программы PASS.

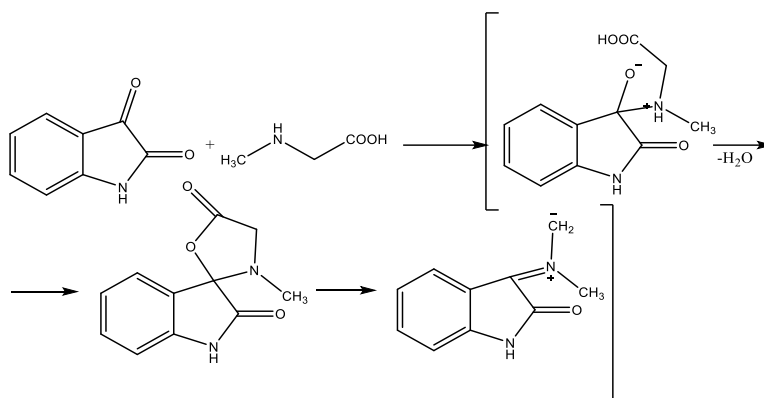
Синтез исходных субстратов осуществлялся посредством альдольно-кратоновой конденсации 2-ацетилпиррола с бензальдегидами в условиях основного катализа, в результате были получены азахалконы **3 a-d**:



X=N

R= 2-Cl (**a**); 4-Cl (**b**); 4-NO₂ (**c**); 4-OCH₃

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 **3 a-d**, в изопропиловом спирте при нагревании. В результате были получены спиропирролидины **6a-d**, характеристики которых представлены в таблице 1.

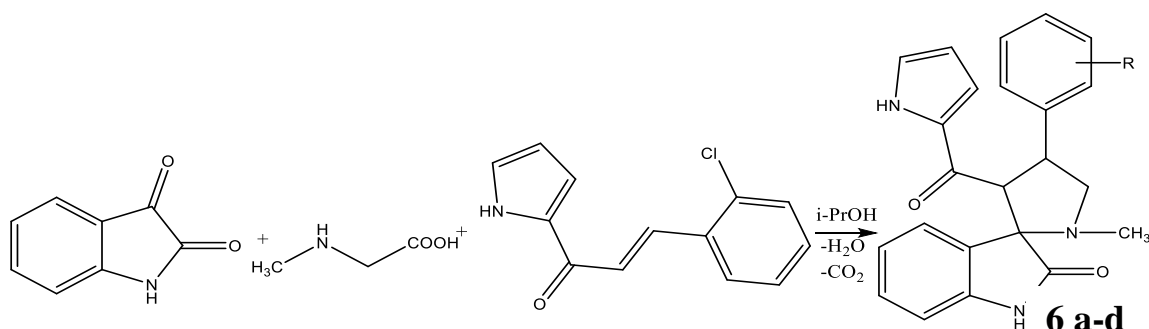


Таблица 1. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.

Номер	R	t _{пл.} , °C	Выход, %	Результаты элементного анализа (найдено/вычислено)		
				ω(C)	ω(H)	ω(N)
6a	2-Cl	150-155	65	68,01/ 67,69	4,91/5,17	12,59/12,59
6b	4-Cl	156-160	65	64,21/64,68,	4,97/5,22	9,54/9,72

6c	4-NO ₂	153-159	65	64,01/64,69,	4,81/5,14	12,59/12,63
6d	4-OCH ₃	155-158	63	66,11/66,49	4,98/5,16	9,49/9,47

Состав и строение синтезированных соединений установлены на основе данных элементного анализа, ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии.

Также, посредством той же реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения были получены в подобранных для саркозиновго илида условиях продукты при использовании пролинового илида :

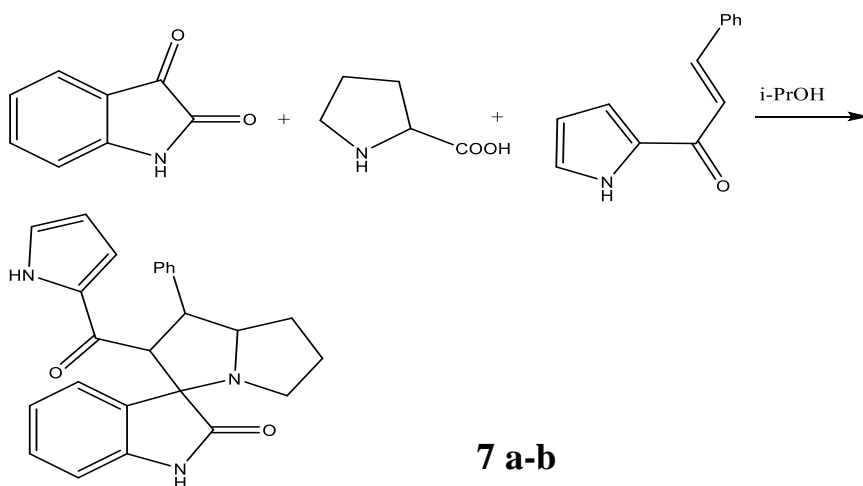
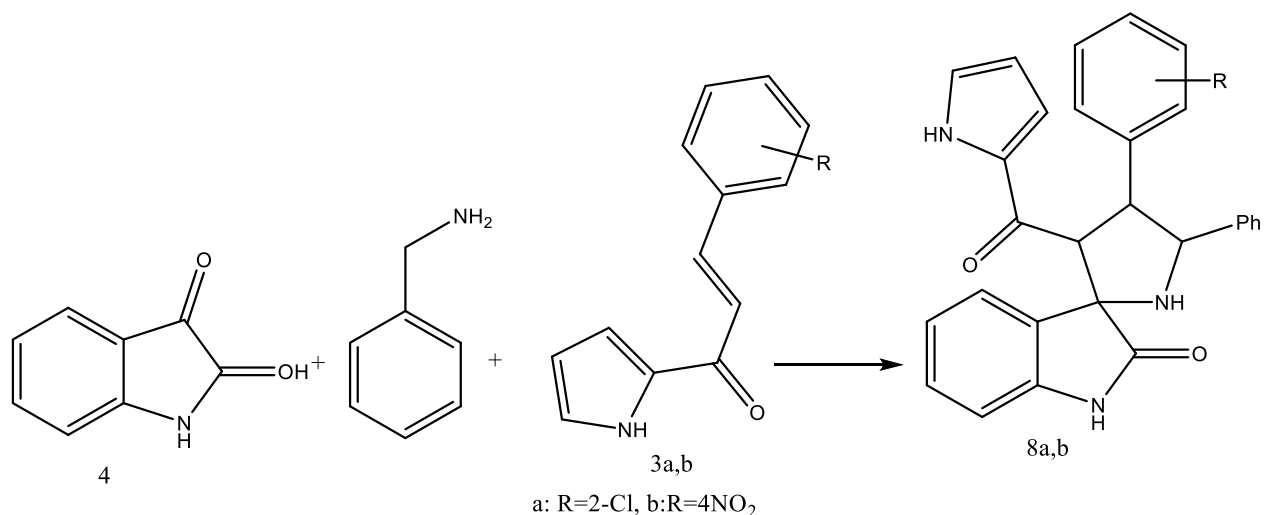


Таблица 2. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.

Номер	R	t _{пл.} , °C	Выход, %	Результаты элементного анализа (найдено/вычислено)		
				ω(N)	ω(C)	ω(H)
7a	4-NO ₂	162-159	49	66,54/66,0 6	4,93/5,05	13,56/12,84
7b	2-Cl	165-168	50	68,01/67,6 9	4,91/5,17	12,59/12,59

При использовании 3-пирролил-1-фенил-2-пропен-1-онов **3a,b** в качестве диполярфилов в реакции с бензиламиновым илидом взаимодействие проводилось путем перемешивания эквимольных количеств моноенонов, изатина и бензиламина в абсолютном изопропиловом спирте.

Таблица 3. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.



В результате реакции были получены спиропирролидины **8a,b**, основные характеристики которых представлены в таблице 3.

Таблица 3. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.

Номер	R	t _{пл.} , °C	Выход, %	Результаты элементного анализа (найдено/вычислено)		
				ω(N)	ω(C)	ω(H)
8a	4-NO ₂	175-177	41	12,28/11,7 1	67,97/68,53	4,67/4,63
8b	2-Cl	168-169	55	9,57/8,98	72,08/71,87	4,68/4,74

Данные спектральных анализов для полученных соединений представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Продукт	ЯМР ^1H , δ м.д.	ЯМР ^{13}C , δ м.д.
6a	5,06(q,1H, H-4), 4,39 (d,1H,H-3.), 3,55(t.), 3,43(t.)(2H, H-5), 2,20(s,3H, N(CH ₃))	185.39(C=O), 179,85(-NH-C=O), 74.40 C2(spiro), 61.10(C3), 40,32(C4), 60,54(C5),
6b	5,00(q,1H, H-4), 4,33 (d,1H,H-3.), 3,54(t.), 3,46 (t.)(2H, H-5), 2,23(s,3H, N(CH ₃))	187.91(C=O), 179,83(-NH-C=O), 77.91 C2(spiro), 61.83(C3), 41,25(C4), 61,54(C5),
6c	4,44(q,1H, H-4), 4,22 (d,1H,H-3.), 3,59(t.), 3,43(t.)(2H, H-5), 2,22(s,3H, N(CH ₃))	186.40(C=O), 178,89(-NH-C=O), 79.99 C2(spiro), 60.87(C3), 40,38(C4), 60,56(C5),
6d	4,59(q,1H, H-4), 4,20 (d,1H,H-3.), 3,65(t.), 3,59(t.)(2H, H-5), 2,23(s,3H, N(CH ₃))	188.37(C=O), 179,85(-NH-C=O), 77.92 C2(spiro), 60.88(C3), 41,05(C4), 61,00(C5),
7a	4,79(dd,1H, H-3), 4,67 (m,1H,H-4.), 4,08(m, 1H, H-5),2,66(q,2H,H-8), 1,96(q, 2H),1,88(q, 2H)(H-6, H-7)	184.31(C=O), 177,54(-NH-C=O), 74.45 C2(spiro), 63.14(C3), 47,62(C4), 72,76(C5),30,35 (C-6), 27,19 (C-7), 48,05 (C-8).

7b	4,43(s,1H, H-3), 4,85 (d,1H,H-4.), 4,42(t, 1H, H-5),2,26(s,2H,H-8), 2,09(s, 1H, H-6, H-7)	182.28(C=O), 171,19(-NH-C=O), 74.34 C2(spiro), 61.28(C3), 51,39(C4), 71,97(C5),28,37 (C-6), 25,55 (C-7), 51,39 (C-8).
8a	5,05 (d, 1H, H-3), 4,90 (t., 1H, H-4), 4,54 (d,1H, H-5)	184.89(C=O), 173,54(-NH-C=O), 68.95C2(spiro), 61.96(C3), 51,18(C4), 68,73(C5)
8b	5,08 (d, 1H, H-3), 4,59 (m., 1H, H-4), 4,32 (d,1H, H-5)	184.63(C=O), 181,82(-NH-C=O), 69.15 C2(spiro), 68.14(C3), 62,04(C4), 55,03(C5)

Был проведён виртуальный скрининг на биологическую активность с помощью программы PASSB ($P_a > 0,5$). Были выявлены соединения, которые являются никотиновыми агонистами рецепторов $\alpha 2\beta 2$, $\alpha 4\beta 4$, также являются CYP2C19 индукторами, обладают противосудорожной активностью.

Выводы

1. В ходе проделанной работы выяснено, что взаимодействие нестабилизированных диполей на основе изатина и пролина, изатина и саркозина, а также изатина и бензиламина с 3-фенил-1-(пиррол-2-ил)пропен-2-онами приводит к получению спироциклических пирролидинов и пирролизидинов определенного региоизомерного строения.
2. Установлено, что изученные азометин-илиды являются весьма эффективными реагентами в 1,3-диполярном взаимодействии с моноенонами.
3. Также выяснено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения протекают как синхронный процесс с образованием полиядерных гетероциклических продуктов.
4. Взаимодействие является региоспецифичным.
5. Найдены условия синтеза функционально-замещённых спиропирролидинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов до 70%.
6. Выполнено доказательство состава и строения полученных соединений с помощью физико-химических методов ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY-1d.

Список использованной литературы

1. Padwa, A. Recent Advances of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry for Alkaloid Synthesis/ Padwa A., Bur S. //J: Advances in Heterocyclic Chemistry.- **2016**.- 9.- 241-305.
2. Paul, R. The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Spirotryprostatin/ Paul R., M. Williams S., M. Williams R. //J: Am. Chem. Soc.- **2000**.- 122.- 5666-5667
3. Paul, R. Asymmetric, stereocontrolled total synthesis of (1) and (2)-spirotryprostatin B via a diastereoselective azomethine ylide [1,3]-dipolar cycloaddition reaction/ Paul R. , Osada H., Usuib T., M. Williams R. //Tetrahedron. - 2002. - 58.- 6311–6322
4. Shankar, M. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis/ Shankar, M //J: Tetrahedron.- **2016**.- 13. - 1603-1644.
5. Nájera, C. /Azomethine Ylides in Organic Synthesis/ Nájera C., Sansano J. // J: Organic Chemistry. – **2003**.-7. - 1105-1150.
6. Lashgari, N. Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1, 3-dipolar cycloaddition reactions/ Lashgari N., Ziarani G. M. //J: Arkivoc.- **2012**.- i. - 277-320.
7. Chahal, V. Isatin and its derivatives: A survey of recent syntheses, reactions, and applications/ Chahal V. //J: Med. Chem. Commun.,- **2019**. - 1-19.
8. Mayuri, A. A Review on Synthesis of Spiro Heterocyclic Compounds From Isatin/ Mayuri A. //J: Synthetic Communications.- **2013**. - 7. - 897-922
9. Moradi, R. Recent applications of isatin in the synthesis of organic compounds/ Moradi R. //J: Arkivoc.- **2017**.- i. - 148-201.

10. Kakkar, V. Isatin and its derivatives: A survey of recent syntheses, reactions, and applications/ Kakkar R., Kakkar V., Kakkar S.//J:Med. Chem. Commun. - **2019**. -1-19.
- 11.Sharma, P. Synthesis and biologic activities of some novel heterocyclic chalcone derivatives/ P. Sharma, S. Kumar, F.n Ali, S. Anthal // J: Med Chem Res. - **2013**. - 22. - 3969–3983
12. Yang, S. Pyrrole-Derivative of Chalcone, (E)-3-Phenyl-1-(2-Pyrrolyl)-2-Propenone, Inhibits Inflammatory Responses via Inhibition of Src, Syk, and TAK1 Kinase Activities/ Yang S., Kim Y., Jeong D., H.Kim J., Kim S. // J:Original Article Biomol Ther. - **2016**. - 24(6). - 595-603.