

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНОВ И
ГИДРОПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ СОПРЯЖЕННЫХ
КАРБОНИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 251 группы
направления 04.04.01-«Химия»
Институт химии

Устиновой Елены Николаевны

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

И.Н. Ключкова

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

О.В. Федотова

Саратов 2020

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В литературе широко представлены препаративные аспекты химии биологически активных полизамещенных гидропиримидинов и пирролидинов. Однако, исследования, посвященные рассмотрению вопросов регио- и стереонаправленности многокомпонентных взаимодействий, немногочисленны. В то же время, при разработке методов получения потенциально биологически активных соединений принципиальное значение имеет не только их синтетическая доступность, но и региоспецифичность и стереоселективность мультикомпонентного взаимодействия. Изучение этих и других теоретических аспектов синтеза сложнопостроенных молекулярных систем не утратило своей актуальности в настоящее время.

Особую группу лекарств, давно известных и широко применяемых до сих пор, составляют производные пергидропиримидин-2,4,6-трионов (барбитуровых кислот). Наличие в структуре барбитуровой кислоты подвижных атомов водорода в α -метиленовом звене делает его ценным субстратом для синтеза ранее неизвестных соединений, в том числе обладающих биологической активностью, что определяет актуальность исследований.

Многокомпонентные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются одним из наиболее эффективных и удобных методов синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Почти все реакции с использованием в качестве диполярофилов производных алкенов проходят с хорошими выходами, высокой регио- и стереоселективностью.

Особый интерес вызывает синтез полизамещенных пирролидинов, содержащих в своей структуре спирооксиндольный фрагмент, так как они обладают противовирусными, антибактериальными, противосудорожными, противодиабетическими, противомаларийными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Пирролидиновое кольцо является важным

структурным фрагментом многих природных продуктов, фармакологически активных соединений, алкалоидов (гигрин, никотин, тропин, кокаин).

В литературе представлены примеры взаимодействия барбитуровой кислоты с кетонами и халконами, содержащими двойные связи, однако не представлены примеры алкилирования аминокетонами. Отсутствуют публикации относительно использования в качестве диполярофилов азахалконов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Также ограничено представлены данные об использовании диполярофилов, генерирующихся непосредственно в ходе циклоприсоединения из насыщенных и сопряженных β -аминокетонов.

В связи с этим, целью данной работы являлась разработка методик стерео- и регионаправленного синтеза сложнопостроенных гетероциклов гидроазолового ряда посредством взаимодействия моноенонов, насыщенных и сопряженных кетонов Манниха с синтетически доступными азометин-илидами, а также гидропиримидинового ряда на основе 2-тиобарбитуровой кислоты и оснований Манниха.

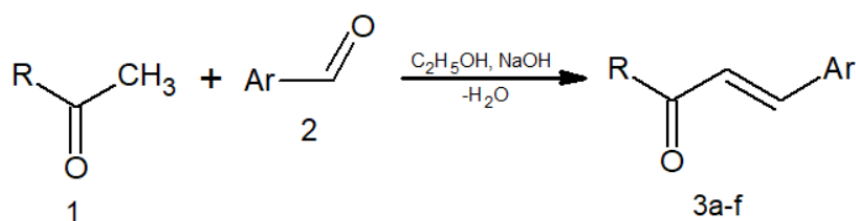
Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

1. Синтез исходных азахалконов на основе 2- и 3-ацетилпиридинов
2. Получение исходных β -аминокетонов по реакции Манниха
3. Разработка условий взаимодействия халконов пиридинового ряда и кетонов Манниха с 1,3-диполями
4. Осуществление реакций взаимодействия оснований Манниха с тиобарбитуровой кислотой
5. Рассмотрение вопросов стерео- и региоселективности осуществляемых взаимодействий
6. Идентификация, установление строения синтезированных соединений с помощью методов ЯМР¹H и ¹³C (в том числе с применением двумерной спектроскопии HSQC, HMBC)
7. Виртуальный скрининг биоактивности полученных спиропирролидинов по программе PASS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

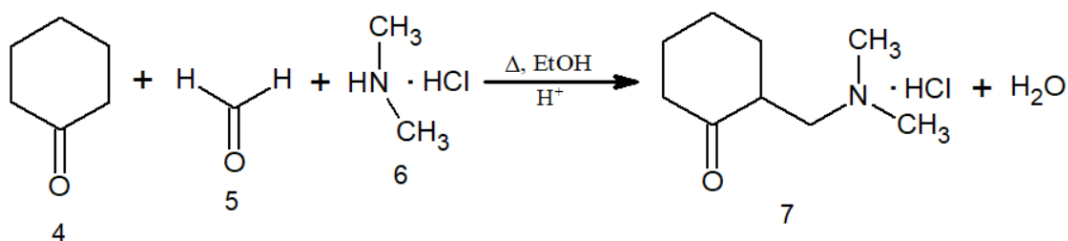
1. Синтез исходных карбонильных субстратов

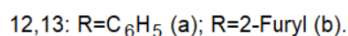
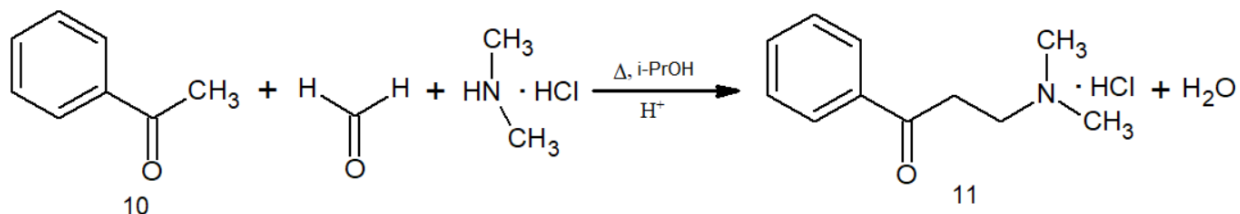
В качестве исходных азахалконов в работе были использованы 3-арил-1-(2-пиридинил)-2-пропен-1-оны **3a-c** и 3-арил-1-(3-пиридинил)-2-пропен-1-оны **3d-f**, полученные по известной методике путем перемешивания эквимольных количеств 2(3)-ацетилпиридинов **1** с ароматическими альдегидами **2** в этиловом спирте в присутствии водного раствора гидроксида натрия. Выбор диполярофилов обоснован отсутствием в литературе информации о 1,3-диполярном циклоприсоединении данных кетонов к азометин-илидам.



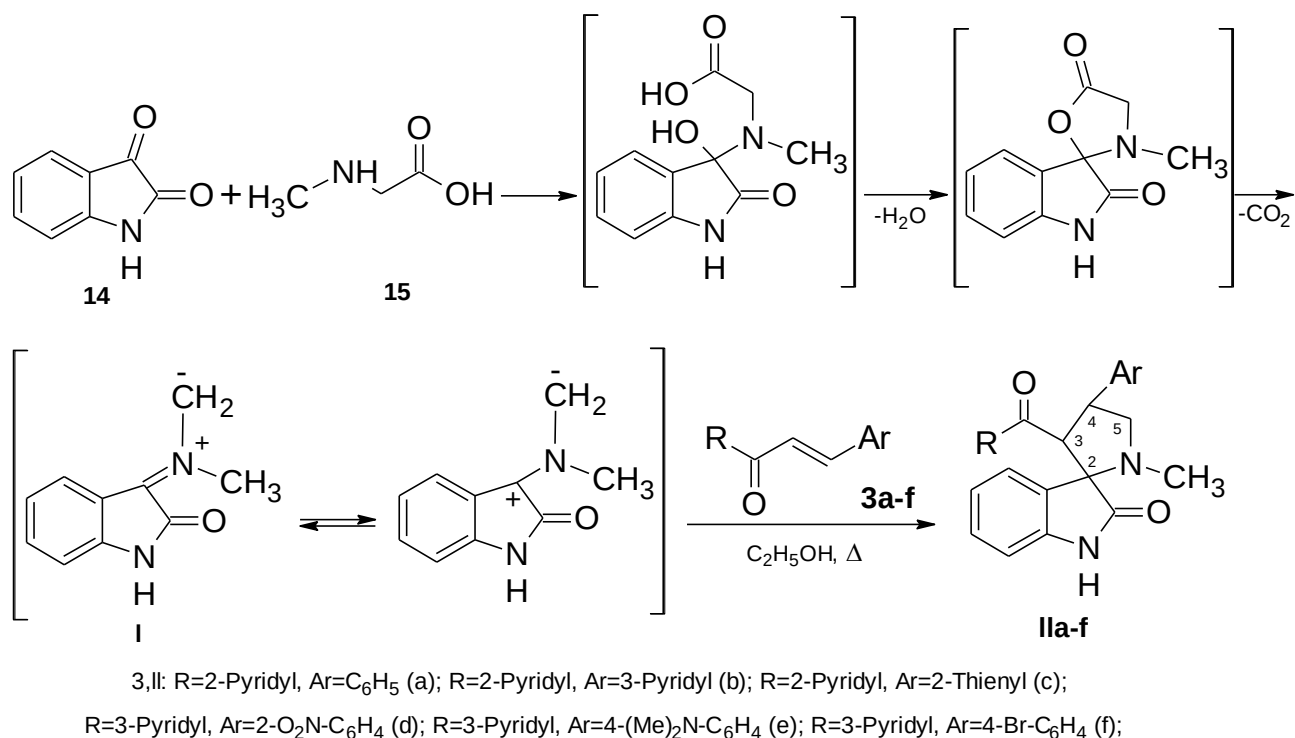
3: R=2-Pyridyl, Ar=C₆H₅ (a); R=2-Pyridyl, Ar=3-Pyridyl (b); R=2-Pyridyl, Ar=2-Thienyl (c); R=3-Pyridyl, Ar=2-O₂N-C₆H₄ (d); R=3-Pyridyl, Ar=4-(Me)₂N-C₆H₄ (e); R=3-Pyridyl, Ar=4-Br-C₆H₄ (f).

В данной работе в качестве исходных субстратов нами предложены β-аминокетоны алициклического **7**, **9** и ациклического строения **11**, **13a-b**, синтезированные по известной в литературе методике кипячением циклогексанона **4** / бензилиденциклогексанона **8** / ацетофенона **10** / бензилиденацетона **12a** / фурфурилиденацетона **12b**, формальдегида **5** и хлорид диметиламмония **6** в спирте. Выбор этих соединений обусловлен тем, что в литературе представлено лишь несколько публикаций относительно использования генерирующихся в ходе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения диполярофилов.





5



Структура полученных соединений **11a-f** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

Пространственное строение пирролидинов **11a-f** было установлено с помощью корреляционной спектроскопии (HMBC, HSQC). В двумерном спектре HMBC соединения **11d** отмечены кросс-пик 4.97/195.5 м.д., соответствующий корреляции протона 4'-CH с атомом углерода карбонильной группы в положении 3 пирролидинового цикла, и кросс-пик 4.64/179.7 м.д., отвечающий взаимодействию протона 3'-CH с атомом углерода карбонильной группы оксインドольного фрагмента.

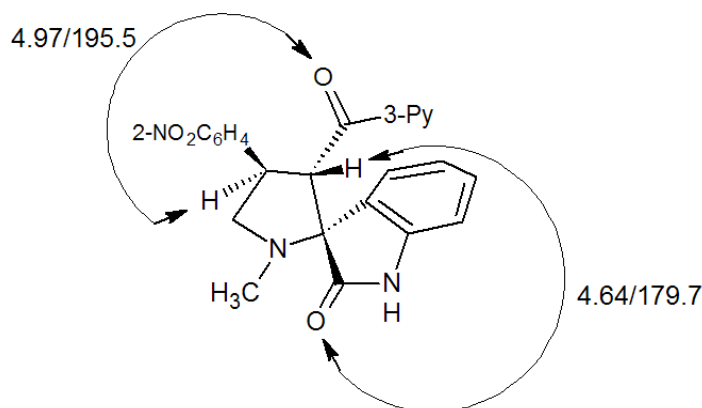
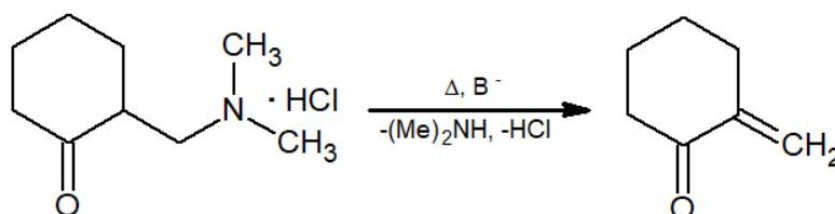


Рис.1 Корреляции ключевых протонов пирролидинового фрагмента в спектре HMBC соединения **11d**

Таким образом, введение в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин-илидом, полученным на основе изатина и саркозина, азахалконов позволяет получить новые производные пирролидина с выходом до 79%.

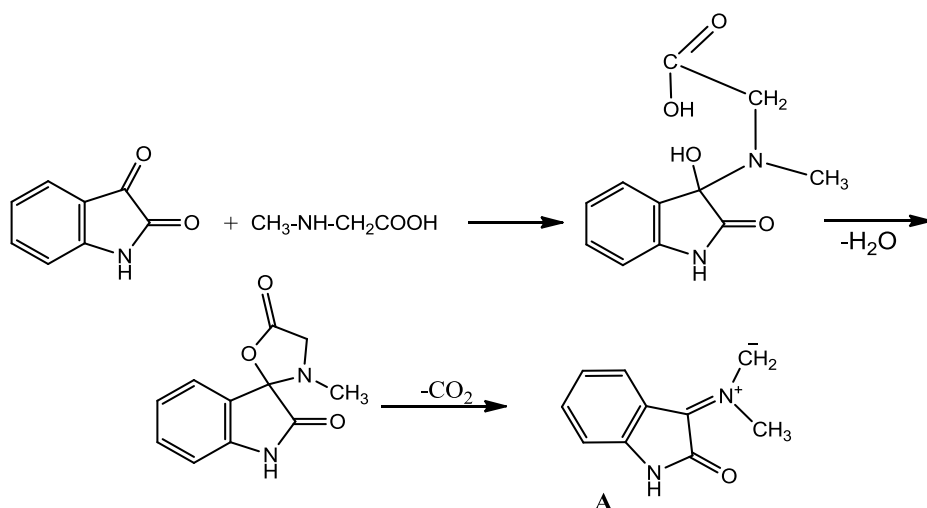
3. Насыщенные и сопряженные кетоны Манниха в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

Одним из характерных свойств оснований Манниха является их способность к элиминированию при нагревании или присутствии основания с образованием α,β -ненасыщенных кетонов:

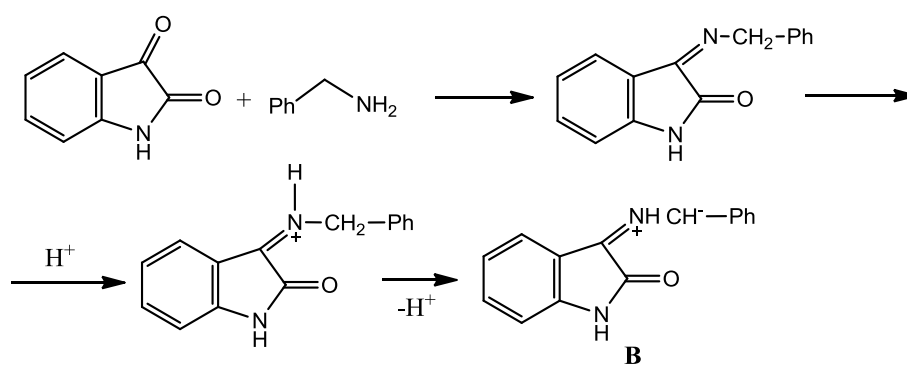


Из-за наличия незамещенного илиденового фрагмента в продукте дезаминирования β -аминокетоны способны вступать в реакции циклоприсоединения.

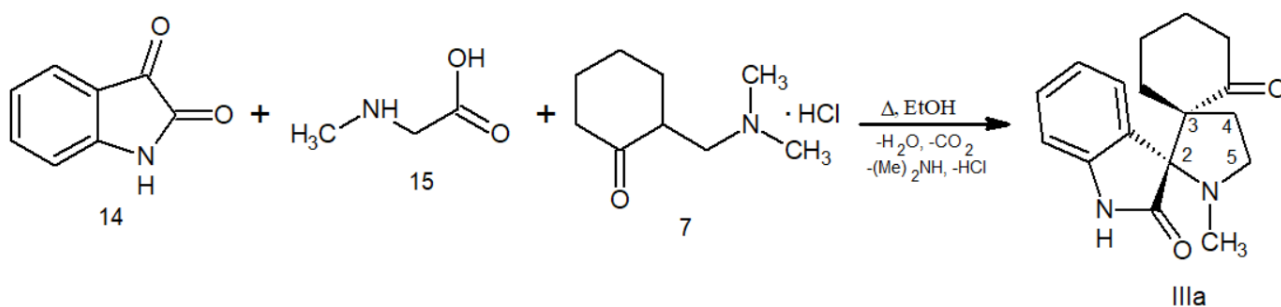
Первоначально в качестве простейших диполярофилов были использованы кетоны Манниха алициклического строения **7** и ациклического **11**, затем в продолжение исследований в реакцию были введены ненасыщенные алициклический **9** и ациклические аминокетоны **13a-b** с новым конкурентным реакционным центром. В этом случае возникает вопрос о хемоселективности реакции: преимущественной атаке азометин-илида по нововведенному или генерированному, посредством дезаминирования, реакционным центром. В качестве диполей нами были предложены азометин-илиды генерируемые *in situ* на основе саркозина:

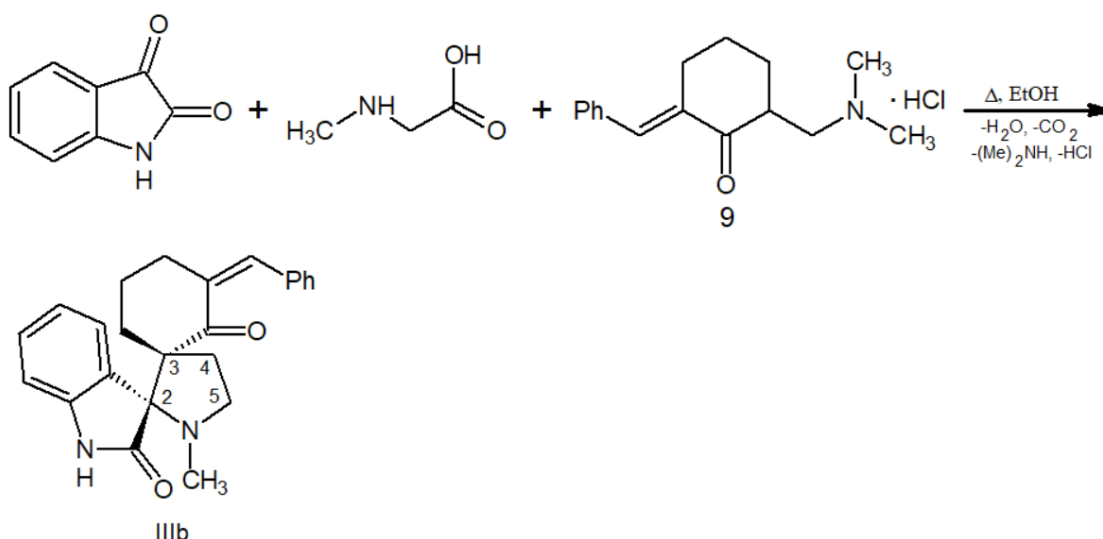


бензиламина:



При взаимодействии оснований Манниха алициклического строения **7**, **9** с изатином **14** и саркозином **15**, взятых в эквимольном соотношении, были получены новые соединения – диспиропирролидины **IIIa-b** с выходами до 84%. Реакции проводились путем кипячения в этаноле.

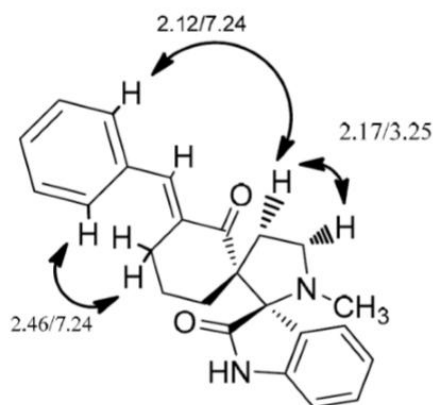




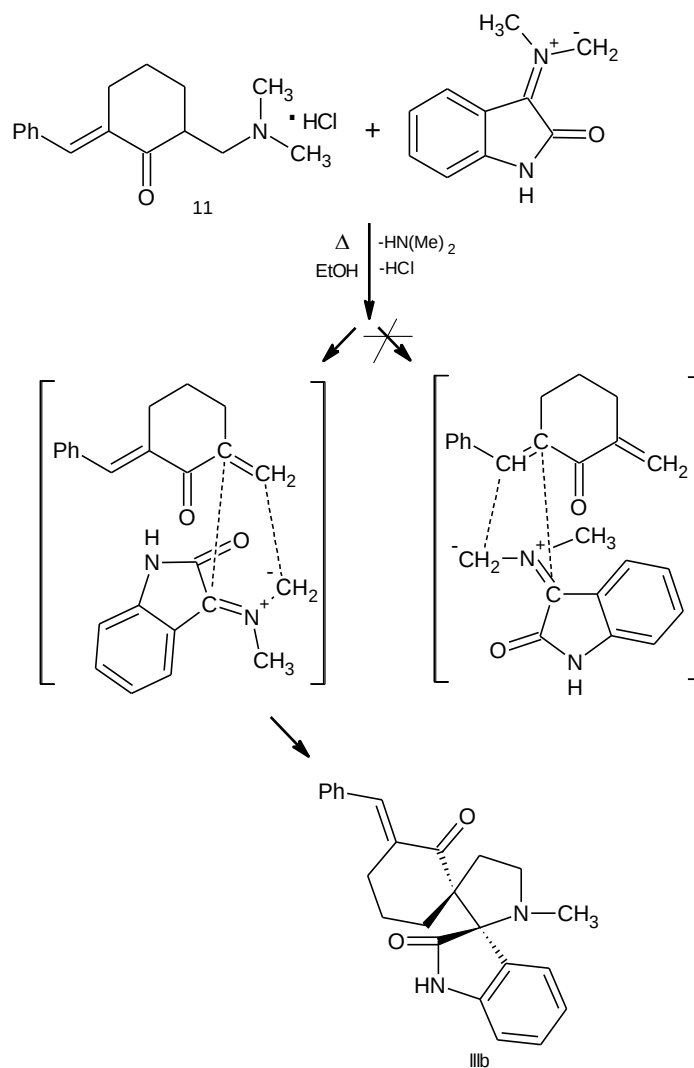
Структура полученных соединений **IIIa-b** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

На основании данных двумерной корреляционной спектроскопии (HMBC, HSQC, COSY, NOESY 2D) было установлено пространственное строение продуктов **IIIa-b**. Значения химических сдвигов диастереотопных протонов при C-4 (2.17-2.51 м.д.) и протона илиденового фрагмента (7.42 м.д.), подтверждающий протекание реакции с участием аминометиленового центра, были установлены с помощью спектров HSQC, COSY вещества **IIIb**.

Ключевые NOE-контакты соединения **IIIb** отмечены на схеме:

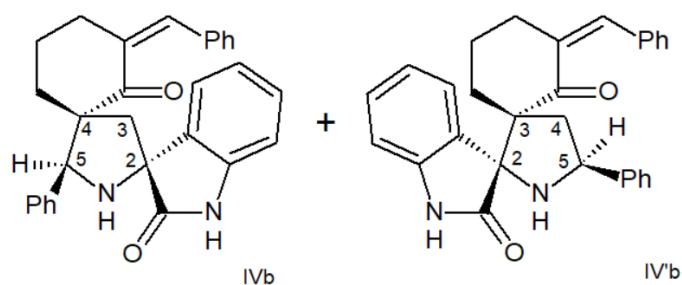
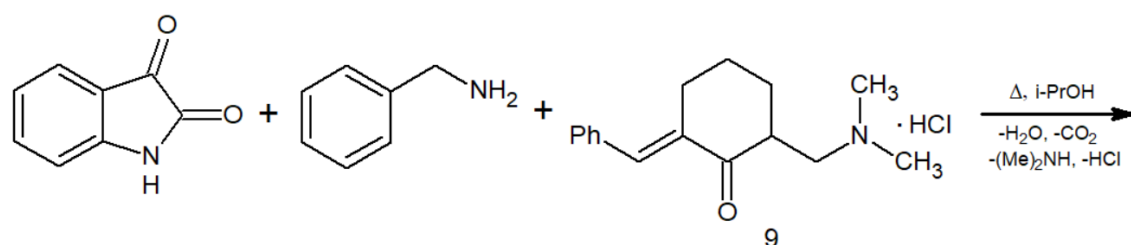
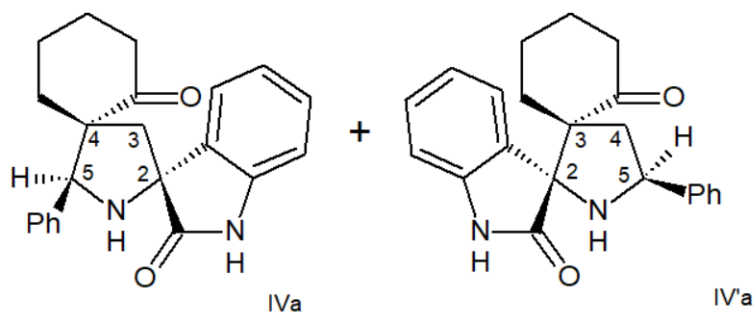
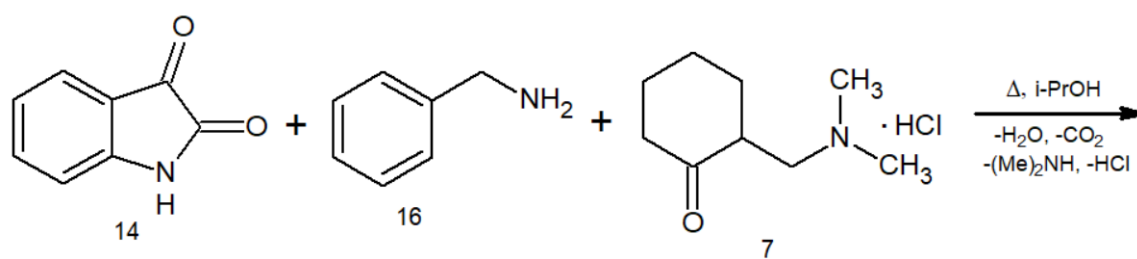


По данным NOESY 2D можно сделать вывод, что реакция протекает через *эндо*-циклоприсоединение саркозинового азометин-илида к диполярофилу:



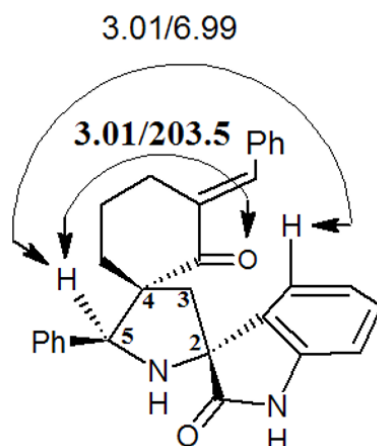
Таким образом, циклоприсоединение между β -аминокетонами **7**, **9** и саркозиновым илидом происходит стерео- и региоселективно с образованием диспиропирролидинов через стадию эндо-присоединения. Кроме того, реакция протекает хемоселективно по наиболее электрофильному и стерически доступному генерируемому центру диполярофила, возникающему в результате дезаминирования кетонов Манниха.

При взаимодействии оснований Манниха алициклического строения **7**, **9** с изатином **14** и бензиламином **16**, взятых в эквимольном соотношении, были получены в виде региоизомерной смеси диспиропирролидины **IV,IV'a-b** с выходами до 72%. Реакции проводились путем кипячения в абсолютном изопропиловом спирте.



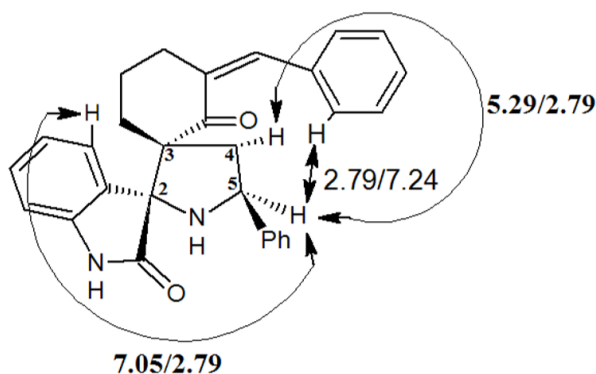
Структура полученных соединений **IV**, **IV'a-b** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

На основании данных двумерной корреляционной спектроскопии (HMBC, HSQC, COSY, NOESY 2D) было установлено пространственное строение продуктов **IV**, **IV'a-b**. Кросс-пик 3.01/203.5 м.д. (H-C₅/C=O_{cyclohex}), присутствующий в спектре HMBC диспиропирролидина **IVb**, подтверждает конфигурацию спироатома C-4. На схеме отмечены ключевые корреляции (NOESY, HMBC) мажорного региоизомера **IVb**:



Кросс-пик в NOESY между сигналом протона H-C₅ при 3.01 м.д. и сигналом протона оксиндольного фрагмента при 6.99 м.д. указывает на цисоидное расположение спироатома C-2 и протона H-C₅.

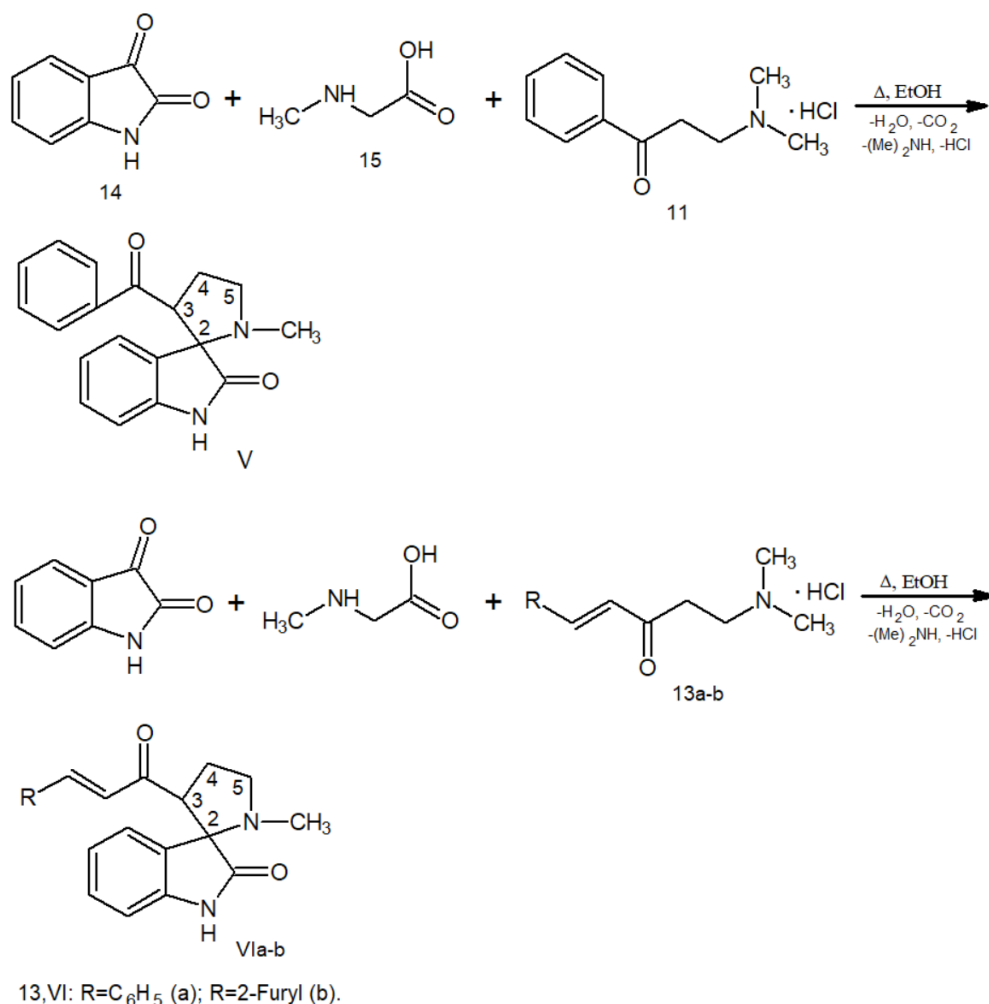
В спектре COSY минорного региоизомера **IV'b** имеется ключевой кросс-пик 2.79/5.29 м.д. (H-C₅/ H-C₄). Значение химического сдвига протона арилилиденового фрагмента (7.42 м.д.), подтверждающего протекание реакции с участием аминотиленового центра, было установлено с помощью спектра HSQC вещества **IV'b**. На схеме отмечены ключевые корреляции (NOESY 2D, COSY) минорного региоизомера **IV'b**:



Пространственная близость протона H-C₅ и протона бензольного кольца в фенилметиленовом фрагменте подтверждается ключевым кросс-пиком (2.79/7.24 м.д.) в NOESY. Корреляция в NOESY (7.05/2.79 м.д.) указывает на близость в пространстве протона H-C₅ с протоном оксиндольного фрагмента.

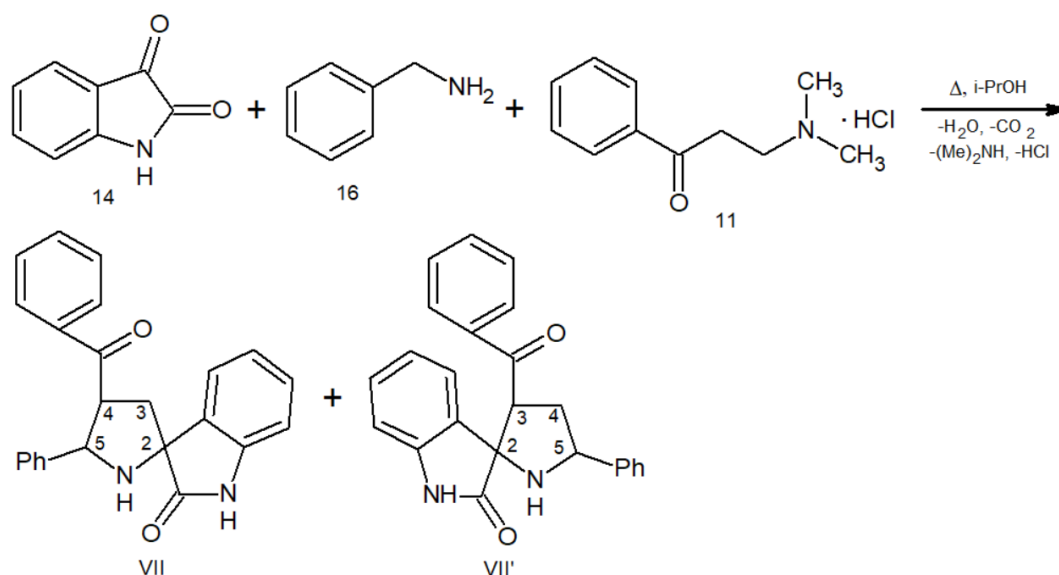
Таким образом, циклоприсоединение между β-аминокетонами **7**, **9** и бензиламиновым азометин-илидом происходит региоселективно с получением диспиропирролидинов в виде региоизомерной смеси.

При кипячении в этиловом спирте оснований Манниха ациклического строения **11**, **13a-b** с изатином **14** и саркозином **15**, взятых в эквимольном соотношении, за достаточно короткое время (10 мин) были получены новые соединения – спиропирролидины **V**, **VIa-b** с выходами до 67%.



Структура полученных соединений **V**, **VIa-b** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

При кипячении в течение 10 мин в абсолютном изопропиловом спирте кетона Манниха ациклического строения **11** с изатином **14** и бензиламином **16**, взятых в эквимольном соотношении, были выделены региоизомеры **VII**, **VII'** с выходом 58%.



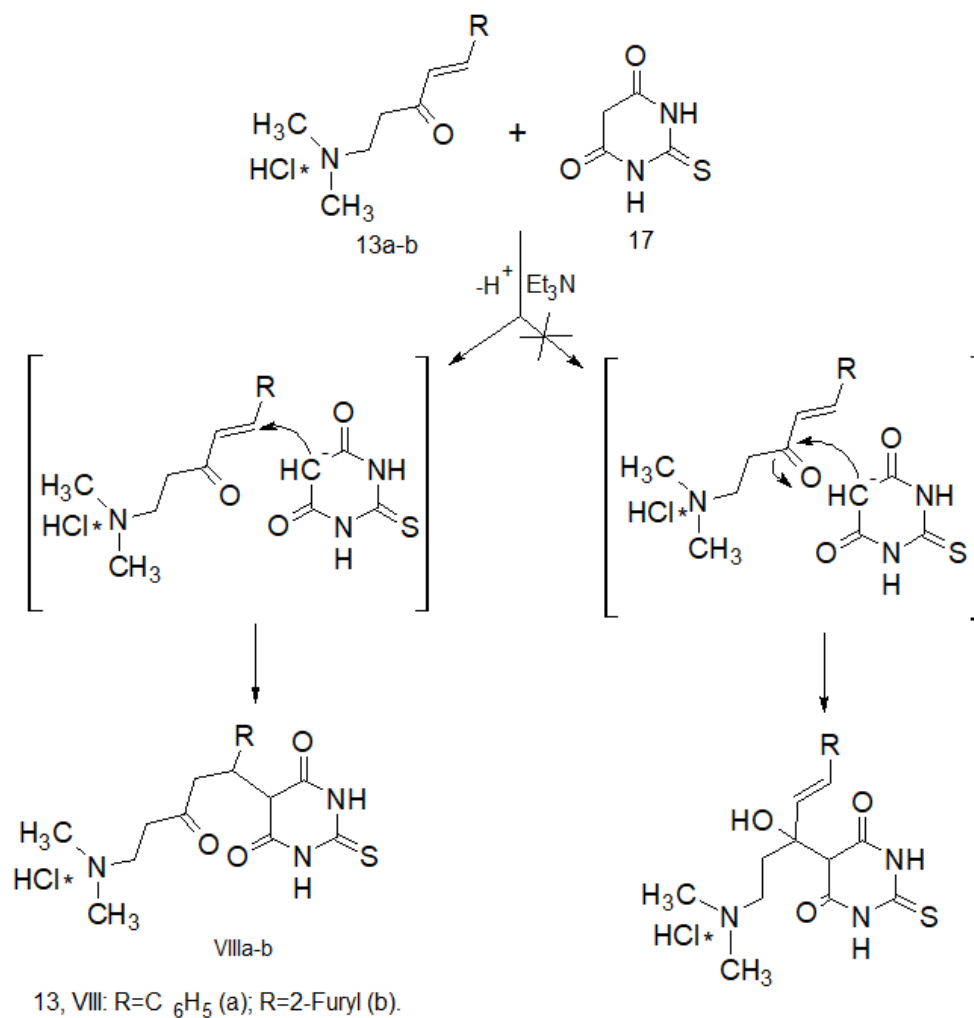
Структура полученного соединения **VII**, **VII'** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

4. Взаимодействия оснований Манниха с тиобарбитуровой кислотой

Взаимодействие между основаниями Манниха **13a-b** и 2-тиобарбитуровой кислотой **17** осуществлялось при кипячении эквимольных их количеств в изопропиловом спирте в присутствии катализатора триэтиламина.

Из-за наличия активной метиленовой группы происходит депротонирование молекулы тиокарбамидного реагента. В результате атаки β-положения ненасыщенной системы карбанионом тиобарбитуровой кислоты образуются гидропиримидинтионы **VIIIa-b** с выходами 40-47%.

В данном случае атака карбонильного атома кетона Манниха C-нуклеофилом по реакции Кневенагеля не наблюдалась, что обеспечивало региоселективное взаимодействие по реакции Михаэля.



Структура полученных соединений **VIIIa-b** подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии.

Таким образом, алкилирование 2-тиобарбитуровой кислоты ненасыщенными β-аминокетонами происходит региоселективно с образованием новых производных пиримидина с потенциальной биологической активностью.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики одnoreакторного стерео- и регионаправленного синтеза сложнопостроенных гетероциклических соединений гидроазолового ряда, в частности моно- и диспиропирролидинов посредством взаимодействия моноенонов и кетонов Манниха с синтетически доступными азометин-илидами
2. В качестве карбонильных субстратов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения впервые использованы пиридил-2,3-пропенон, а также насыщенные и сопряженные кетоны Манниха
3. На основании анализа тонкой структуры продуктов присоединения саркозинового илида установлена стереоселективность и регионаправленность взаимодействия, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для моноеноновых субстратов реакция является региоспецифичной и приводит к полизамещенным и спиросочлененным пирролидинам с выходом до 79%
4. Выявлены новые синтетические возможности кетонов Манниха в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения за счет взаимодействия диполя с метилиденовым фрагментом субстрата
5. Установлено, что взаимодействие между саркозиновым илидом и кетонами Манниха протекает стереоселективно, региоспецифично. При этом азометин-илид атакует исключительно наиболее стерически доступный и электрофильный центр диполярофила, возникающий в результате дезаминирования кетонов Манниха
6. Предложены и обоснованы на основе данных корреляционной спектроскопии схемы образования спиро- и диспиропирролидинов
7. Найдены условия регионаправленного синтеза тиокарбамидов гидропиримидинового ряда с выходом до 47% при взаимодействии кетонов Манниха с тиобарбитуровой кислотой
8. Проведен виртуальный скрининг биоактивности синтезированных соединений, показавший перспективность их дальнейшего исследования как потенциальных биологически активных веществ.