

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Бензилиденмалононитрилы в реакциях 1,3-диполярного
циклоприсоединения**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412

группы направления

04.03.01–«Химия»

Институт химии

Неверова Андрея Васильевича

Научный руководитель
д.х.н., профессор

В.В. Сорокин

Зав.кафедрой
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021

Введение

Среди разнообразных способов синтеза новых гетероциклических соединений реакции с согласованным механизмом занимают особенное место, так как позволяют получать продукты определенного регио- и стереохимического строения. Интенсивные теоретические исследования, направленные на объяснение тонкостей протекания подобных процессов, привели к возникновению некоторых критериев, позволяющих оценить возможность применения определенного реагента и способа активации.

Такая вдохновляющая возможность определяет особую популярность этого способа для получения новых биологически активных соединений, которые могут быть протестированы в качестве действующих веществ лекарственных средств в разнообразных областях медицины, ветеринарии и косметологии, где особенно важно не только химическое, но и стереохимическое строение, критически влияющее на взаимодействие с ферментами, ответственными за развитие требуемой биохимической реакции.

Таким образом, целью этой работы является синтез новых производных пирролидинов с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, полученных из изатина, саркозина и бензиламина, а также бензилиденмалононитрилов в качестве диполярофилов.

Основное содержание работы

Пирролидиновый структурный фрагмент входит в состав природных алкалоидов, а также многих уже применяемых лекарственных средств, поэтому актуальным является синтез новых производных пирролидина. В арсенале согласованных процессов для этой цели использовались реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов. Сейчас этот метод синтеза замещенных пирролидинов является одним из самых востребованным.

В частности, актуальной задачей остаётся выбор новых диполярофилов и прогнозирование, а также объяснение причин получения продуктов определённого состава.

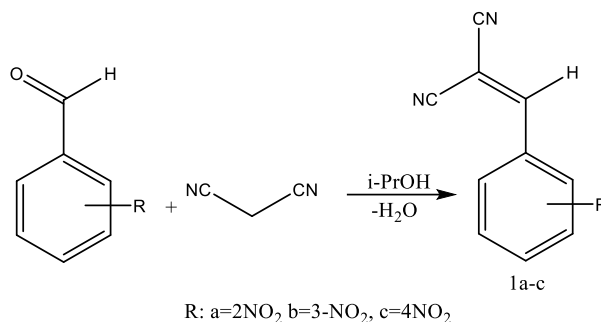
В этой работе для получения новых сложнопостроенных производных

пирролидина были выбраны азометин-илиды, полученные конденсацией изатина и α -аминокислот и их производных, а также бензиламина, применение которых позволяет ввести спирооксиндольный фрагмент в структуру конечного продукта, фармакофорность которого хорошо изучена и подтверждена.

В качестве диполярфилов нами предложены бензилиденмалононитрилы, использование которых в синтетической органической химии в основном ограничивалось реакциями конденсации с C- и N-нуклеофилами.

Таким образом, целью этой работы является синтез новых производных пирролидинов с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных из изатина, саркозина и бензиламина, а также бензилиденмалононитрилов в качестве диполярфилов.

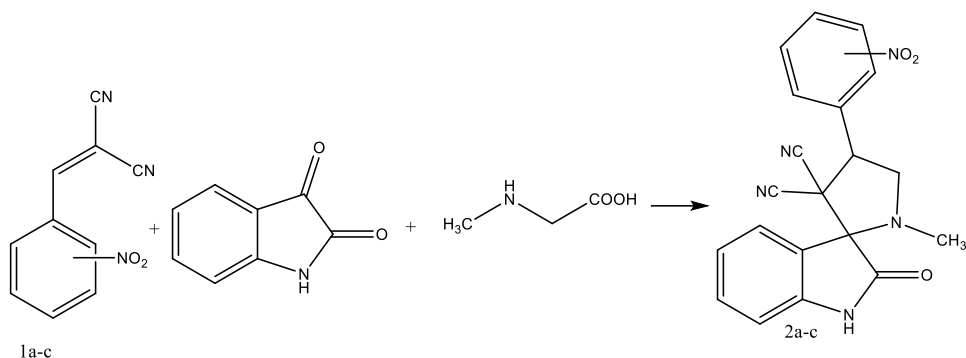
Воспроизведен синтез бензилиденмалононитрилов, которые были получены реакцией конденсации малононитрила и замещенных бензальдегидов при кипячении в изопропиловом спирте смеси эквимольных количеств исходных реагентов в течение 1-1,5 часов с выходом 90-95%.



Синтезированные бензилиденмалононитрилы были использованы в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидами, полученными конденсацией изатина и α -аминокислот и их производных (пролина и саркозина).

Синтез продуктов при использовании саркозинового илида проводился при перемешивании эквимольных количеств диполярфила, изатина и саркозина (брался 1,5-кратный мольный избыток) при нагревании не выше

70°C до исчезновения пятен исходных соединений на ТСХ. Были получены продукты 2а-с в течение 5-6 часов.



В спектре ЯМР ^1H полученных соединений 2а-с присутствуют ключевые сигналы пирролидинового цикла. В соединении **2а** протону в четвертом положении соответствует дублет дублетов при 5.66 м.д., диастереотопные протоны в пятом положении резонируют при 3.98 м.д(t) и 3.53 м.д(dd). Протонам метильной группы соответствует синглет в области 2.27 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы спироциклического атома углерода пирролидинового кольца при 77.88 м.д., углерода карбонильной группы амидного фрагмента при 174.49 м.д., сигналы двух углеродов цианогрупп при 112,26 м.д. и 112,41 м.д.. Углероду метильной группы соответствует сигнал в области 35.42 м.д.

Однозначное определение положения заместителей при C_3 и C_4 пирролидинового цикла осуществлялось с помощью спектров НМВС. Наличие кросс-пиков протона в 4 положении и атомов углерода бензольного кольца (5,66/150,40; 5,66/130,45) и отсутствие корреляции протонов бензольного кольца и спироциклического атома углерода свидетельствует об строении 2а.

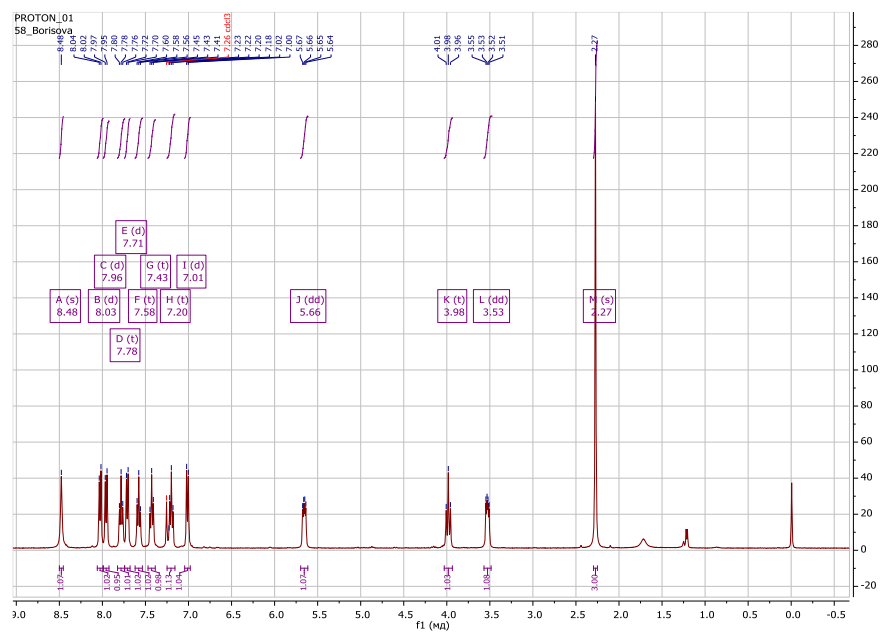


Рис. 1.1.1 ЯМР¹H спектр 1'-метил-4'-(2-нитрофенил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-динитрила 2a

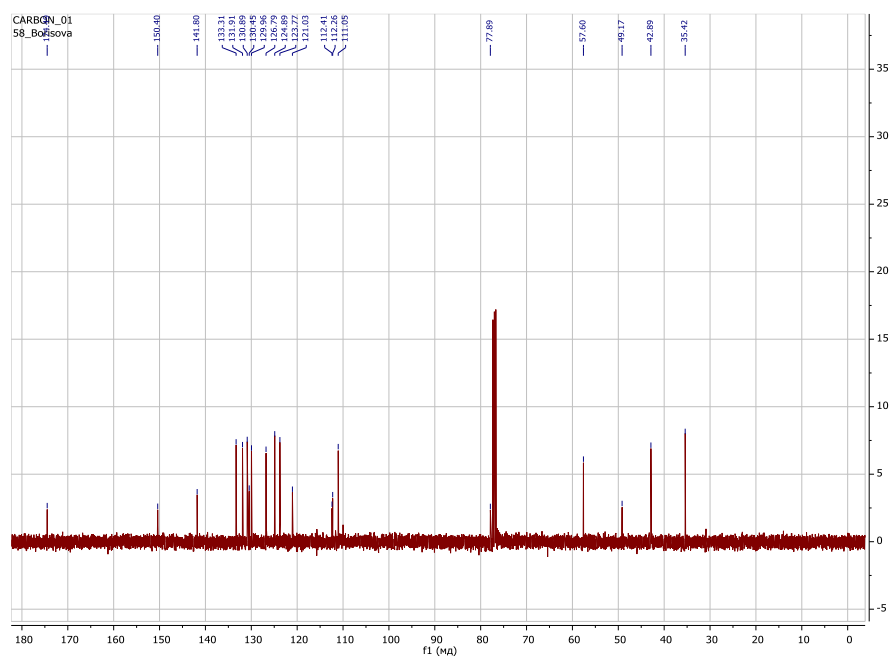


Рис. 1.1.2 ЯМР¹³C спектр 1'-метил-4'-(2-нитрофенил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-динитрила 2a

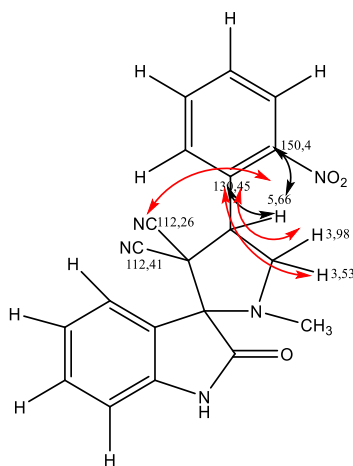
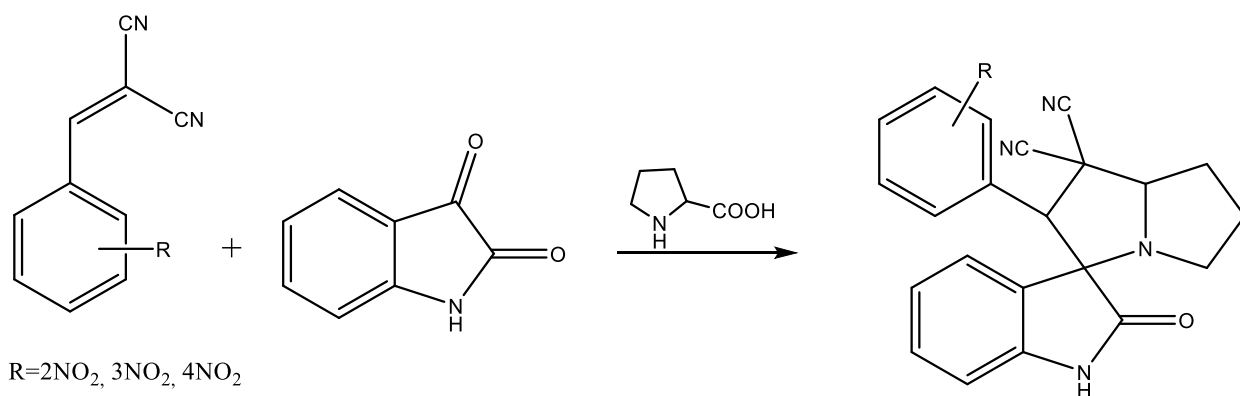


Рис. 1.1.3 Основные корреляции в спектре НМВС 1'-метил-4'-(2-нитрофенил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-динитрила 1a

В выбранных условиях была проведена серия реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием пролиновогоирида. Взаимодействие проводилось перемешиванием эквимольных количеств бензилиденмалононитрила, изатина и пролина в среде изопропилового спирта при небольшом нагревании 50-60°C, осадок продукта реакции получался в течение 30-40 минут. Контроль хода реакции осуществляли с помощью ТСХ.

В спектре ЯМР ^1H полученных соединений присутствуют ключевые сигналы пирролизидинового цикла. В области сигнала характеристичных протонов пирролизидинового фрагмента присутствует синглет при 5,39 м.д. и дуплет дуплетов при 5,25 м.д. Такое изменение мультиплетности свидетельствует о получении региоизомера другого вида 3 а-с.



Следуя это предположению, мы отнесли синглет при 5,39 м.д. к сигналу протона при атоме углерода C_3 пирролизидинового кольца, а дублет при 5,25 м.д. к сигналу протона при атоме углерода C_5 . Остальные протоны цикла резонируют в области 3,58-1,29 м.д.

131b

1H NMR (CDCl₃)

9.77 (s, 1H, A)

7.99 (dd, 1H, B)

7.71 (d, 1H, C)

7.42 (m, 1H, D)

7.33 (m, 1H, E)

7.25 (t, 1H, F)

7.06 (t, 1H, G)

6.82 (d, 1H, H)

5.39 (s, 1H, I)

5.25 (dd, 1H, J)

2.59 (m, 1H, O)

2.43 (dtd, 1H, P)

2.19 (dtd, 1H, Q)

2.09 (s, 1H, R)

1.96 (p, 1H, S)

Однозначное положение заместителей в 3 и 4 положениях пирролизидинового цикла определялось с помощью спектров НМВС. Наличие кросс-пиков 5,39/114,95; 5,39/115,95 и 5,25/114,95 свидетельствует о пространственной близости протонов атомов углерода цианогрупп к указанным протоном, а значит, атом углерода пирролизидинового кольца, содержащие цианогруппы в качестве заместителей, находится между атомами углерода, имеющими связь с указанными протонами, также в спектре присутствуют корреляции 5,39/123,93; 5,39/128,24; 5,39/135,56, свидетельствующие о пространственной близости указанного протона и атомов углерода бензольного кольца. Все указанные корреляции указывают на образование региоизомера типа 3.

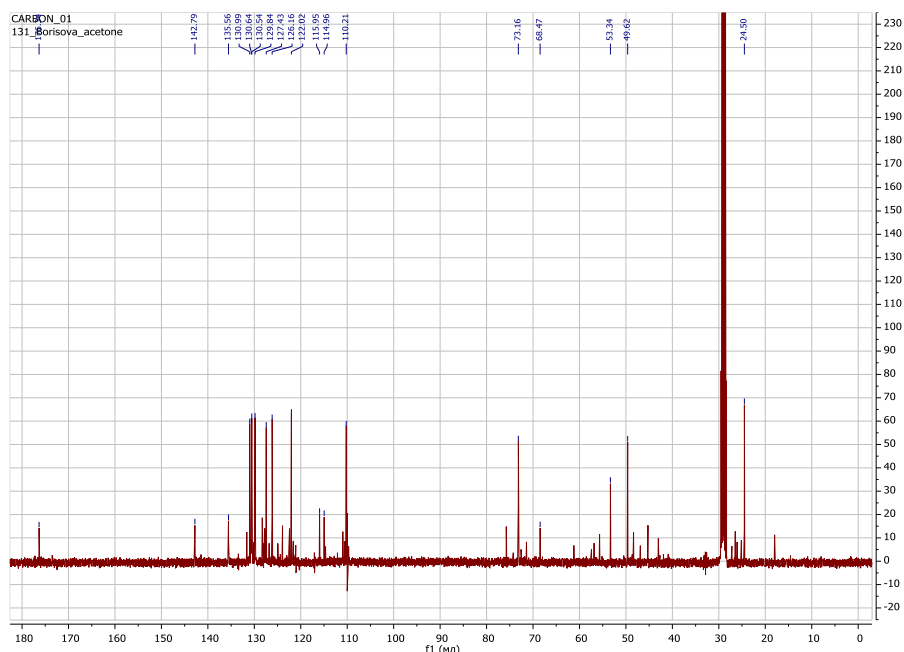


Рис. 1.1.5 ЯМР¹³С спектр 2'- (2-нитрофенил) -2-оксо-5', 6', 7', 7a'-тетрагидроспиро [индолин-3,3'-пирролизин] -1', 1' (2H) -динитрил

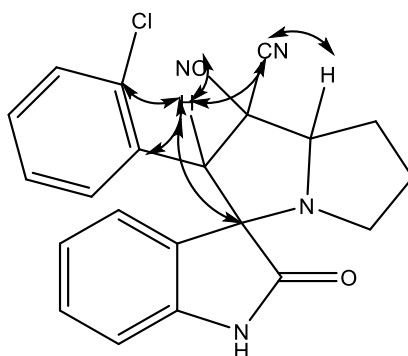
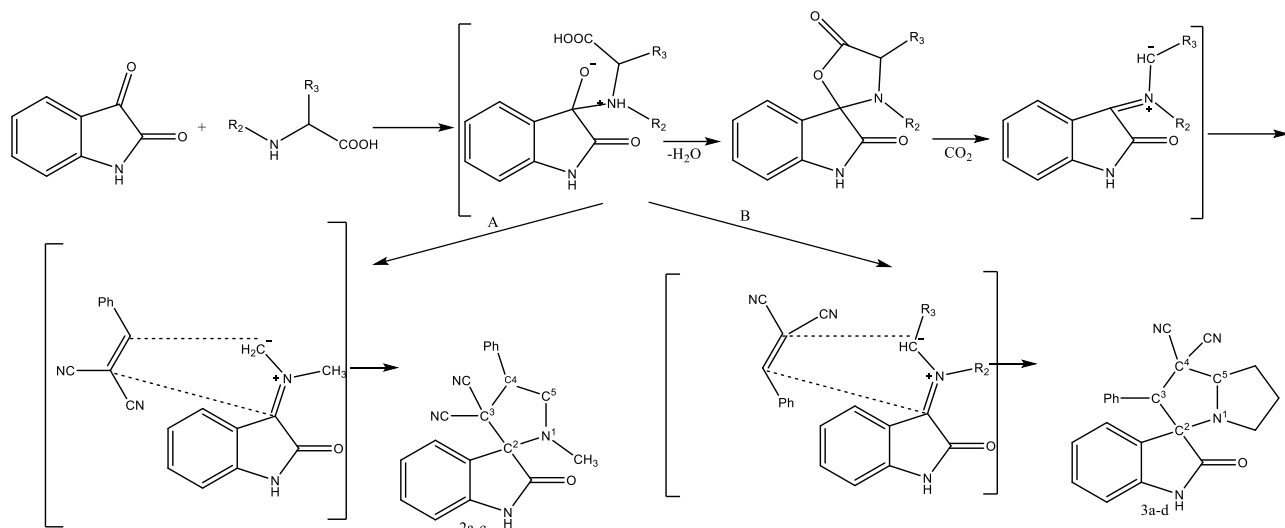


Рис. 1.1.6 Основные корреляции в спектре НМВС 2'- (2-нитрофенил) -2-оксо-5', 6', 7', 7a'-тетрагидроспиро [индолин-3,3'-пирролизин] -1', 1' (2H) -динитрил

Как известно, образование саркозинового и пролинового 1,3-диполя происходит через несколько последовательных процессов: нуклеофильная атака атомом азота аминокислоты карбонильного атома углерода изатина с последующими стадиями дегидратации и декарбоксилирования. Затем азометин-илид присоединяется к двойной связи диполярофила с получением конечного продукта.

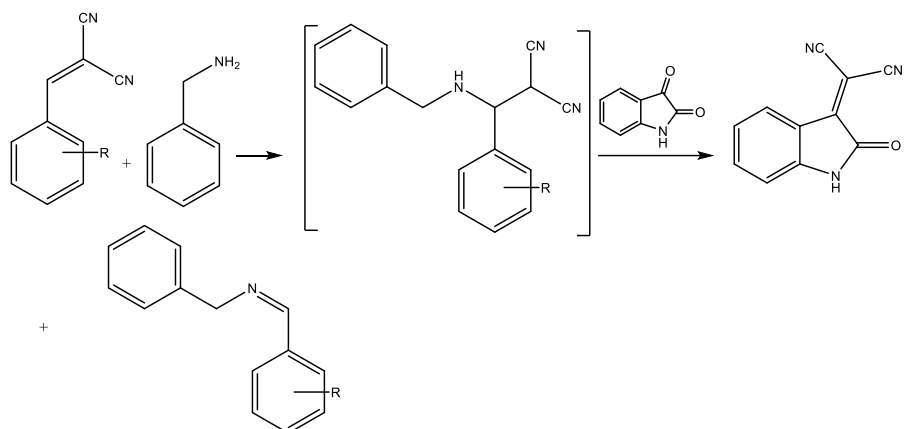
В ходе циклоприсоединения теоретически возможно образование двух региоизомеров по пути А и В, различающихся заместителями в 3 и 4 положении пирролидинового (пирролизидинового) кольца. Результаты анализа спектров ЯМР показывают, что в случае реакции с саркозиновымилидом

образуется серия продуктов по пути А, а в случае с пролином – по пути В.



Причины образования разных типов продуктов в зависимости от использования илидов различной природы, несмотря на предполагаемый одинаковый механизм их образования, могут быть вызваны тем, что с пролином образуется более термодинамически выгодный продукт реакции, тогда как с саркозином – продукт реакции, требующей меньшей энергии активации.

Ранее было показано, что взаимодействие изатина и бензиламина приводит к получению *insitu*илида, способного реагировать с енонами, содержащими различные заместители, с хорошими выходами. Нами была предпринята попытка получения пирролидинов взаимодействием этих илидов и бензилиденмалононитрилов. Первоначально реакцию проводили при перемешивании эквимольных количеств реагента и небольшом нагревании в среде изопропилового спирта, однако в независимости от природы заместителя илиденмалононитрила единственным продуктом, который удалось выделить, являлся изатилиденмалононитрил, выпадавший в осадок из реакционной смеси в течение 10-15 минут после начала реакции.



Образование такого продукта можно объяснить взаимодействием между илиденмалононитрилом и бензиламином, приводящем к получению 4', от которого впоследствии отщепляется молекула малононитрила, реагирующая с изатином с получением изатилиденмалононитрила, выпадение в осадок которого также смещает равновесие в сторону распада 4'. В растворе остаётся основание Шиффа, которое может распадаться в результате гидролиза с окислением полученных продуктов. Не исключен также прямой отрыв молекулы малононитрила от бензилидентмалононитрила с присоединением последней к молекуле изатина, однако в виду того, что в исследуемых условиях данных процесс не происходит ни при отсутствии бензиламина в системе, ни при использовании других оснований (триэтиламин, пиперидин) схема 2 является более вероятной.

Попытки изменения условий реакции (порядок смешивания реагентов, растворителя, использование AgCH_3COO) не привели к требуемому результату.

Таким образом, было показано, что образование новых замещенных пирролидинов и пирролизидинов с использованием бензилиденмалононитрилов происходит региоселективно, тип продукта зависит от природы илида.

Выводы:

1. Взаимодействие нестабилизированных диполей на основе изатина и пролина, изатина и саркозина, с бензилиденмалононитрилами приводит к получению спироциклических пирролидинов и пирролизидинов определенного региоизомерного строения, положения заместителей в которых зависит от природы илида.
2. Изученные азометин-илиды являются весьма эффективными реагентами в 1,3-диполярном взаимодействии с бензилиденмалононитрилами
3. 1,3-диполярного циклоприсоединения протекают региоспецифично.
4. Найдены условия синтеза функционально-замещённых спиропирролидинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с выходами до 70%.
5. Получение продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения с бензиламиновым илидом не происходит из-за реакции диполярофила и бензиламина.
6. Выполнено доказательство состава и строения полученных соединений с помощью физико-химических методов ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC.