

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 с
использованием илиденмалонитрилов различного строения в
синтезе новых азотсодержащих гетероциклических систем**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Абдуллаевой Сабины Чахид кызы

Научный руководитель

профессор, д.х.н, профессор

Сорокин В.В.

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н, профессор

Егорова А.Ю.

Саратов 2022

Введение

Актуальность работы. Получение новых производных спироиндолинопирролидинов является актуальной и практически значимой задачей современной синтетической химии. Пирролидиновый и спироиндольный структурные фрагменты входят в состав биологически активных природных алкалоидов, среди которых наиболее известны винкристин (цитостатический препарат), винбластин (цитостатическое средство, противоопухолевое, лекарственный препарат из группы алкалоидов барвинка) и спиротрипростатины. Интерес к биохимическим свойствам перечисленных алкалоидов стимулировал необходимость получения новых производных этого класса.

Цель работы. Синтез новых производных пирролидинов и пирролизидинов с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, полученных из изатина, саркозина и пролина, а также илиденмалонитрилов различного строения в качестве диполярофилов. Для осуществления цели были поставлены задачи:

1. Синтез бензилиденмалонитрилов по реакции конденсации малонитрила и замещенных бензальдегидов.
2. Синтез производных спирооксииндолинпирролидинов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения нестабилизированных азометинилидов, полученных *in situ* конденсацией изатина и саркозина, изатина и пролина и илиденмалонитрилов.
3. Изучение закономерностей строения полученных продуктов и природы используемых диполя и диполярофила, предположение вероятной схемы превращений, объясняющей закономерности.
4. Доказательство состава и строения полученных соединений с помощью разнообразных физико-химических методов (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , двумерной спектроскопии).

Научная новизна. Удобным методом синтеза спиропирролидинов являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов благодаря многим особенностям согласованного механизма их протекания. Среди разнообразных методов генерации диполей наиболее простым является конденсация дикарбонильных соединений с аминокислотами, ввиду доступности реагентов и простоты проведения эксперимента. В этом свете важно применение новых доступных диполярофилов, содержащих гетероциклические заместители, что потенциально может изменить активность. Илиденмалонитрилы получают конденсацией малонитрила и разнообразных ароматических карбонильных соединений в простых условиях. В качестве диполярофилов применение соединений данного класса ранее не изучалось. Получен ряд новых спироциклических соединений: производные 1'-метил-2-оксо-4'-фенилспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрилов и 2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-дикарбонитрилов, среди которых присутствует региоизомерная смесь продуктов. Предложены пути их образования.

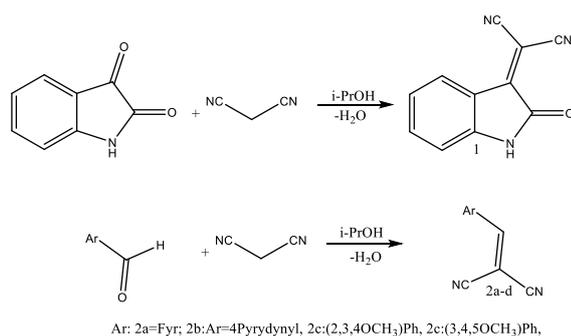
Практическая значимость. Предложены простые методики синтеза замещённых конденсированных спироциклических систем с фармакофорными фрагментами, перспективные для углубленного изучения биологической активности.

Апробация работы. Часть работы представлялась в виде докладов на международном симпозиуме и конференциях различного ранга. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция, СГУ, г.Саратов, 2022.

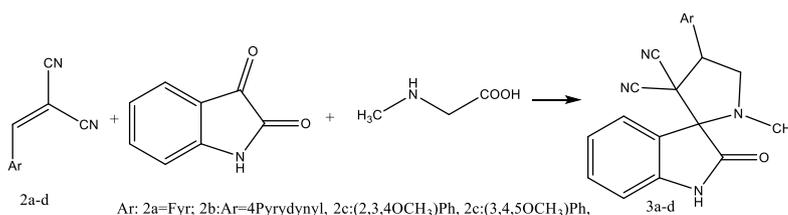
Основное содержание работы

Исходные соединения были получены реакцией конденсации малонитрила и выбранных карбонильных соединений. Синтез

изатилиденмалонитрила **1** и триметоксизамещенных илиденмалонитрилов **4a,b** проводили кипячением в изопропиловом спирте смеси эквимольных количеств исходных реагентов в течение 1-1,5 часов с выходом 90-95%. Синтез других исходных соединений **2** и **3** осуществлялся при небольшом нагревании эквимольной смеси реагентов с добавлением триэтиламина в качестве катализатора. Были получены продукты с выходами 75-80%.



Синтезированные бензилиденмалонитрилы были использованы в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин-илидами, полученными конденсацией изатина и α -аминокислот и их производных. При использовании саркозинового илида взаимодействие проводилось при аналогичных условиях. Были получены продукты **2a-c** в течение 5-6 часов.



В спектре ЯМР ¹H полученных соединений **2a-d** присутствуют ключевые сигналы пирролидинового цикла. В соединении **3c** протону в четвертом положении соответствует дублет дублетов при 4.61м.д., диастереотопные протоны в пятом положении резонируют при 4.01м.д(т) и 3.43м.д(м). Протонам метильной группы соответствует синглет в области 2.11м.д.

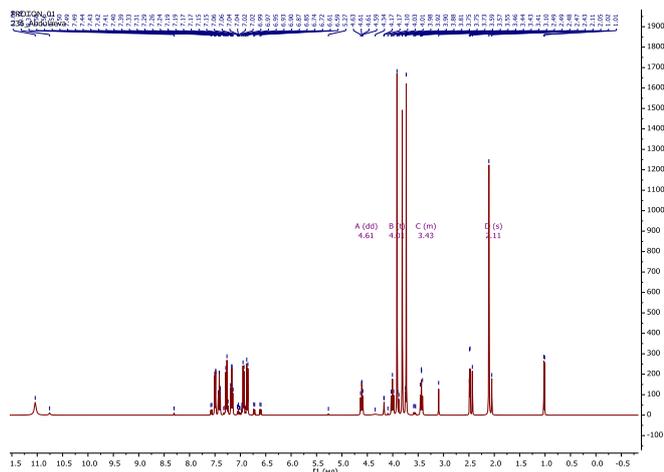
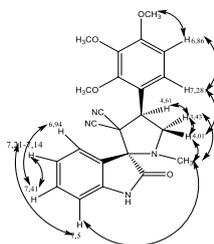


Рис. 2.1.1 ЯМР¹H спектр 1'-метил-4'-(2,3,4-триметоксифенил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-динитрила 3с

В спектре ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы спироциклического атома углерода пирролидинового кольца при 76.61 м.д., углерода карбонильной группы амидного фрагмента при 174.24 м.д., сигналы двух углеродов циано-групп при 113,17 м.д. и 116,4 м.д. Углероду метильной группы соответствует сигнал в области 35.21 м.д. В спектре NOESY-2D присутствуют корреляции только между протонами определенных фрагментов молекулы: оксиндольного, пирролидинового, фенильного. Отсутствие корреляции между протоном при атоме углерода C₄ и протонами индольного фрагмента свидетельствует о цисоидном положении фенильного и индольного фрагмента.



Основные корреляции в спектре NOESY-2D 1'-метил-4'-(3-триметоксифенил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-динитрила 3с

Этому положению может соответствовать как взаимодействие илиденмалононитрила с S-формой иллада, так и W-формой. Переходные состояния показаны на схеме.

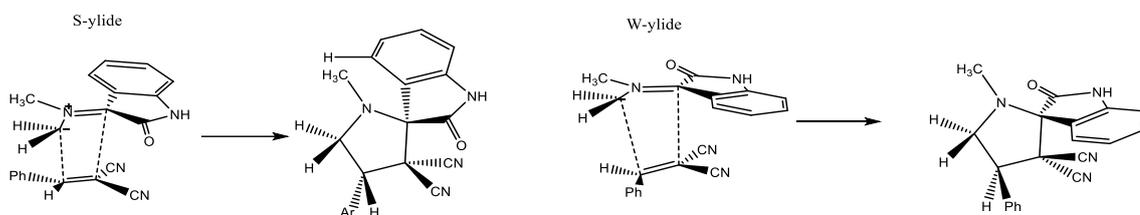
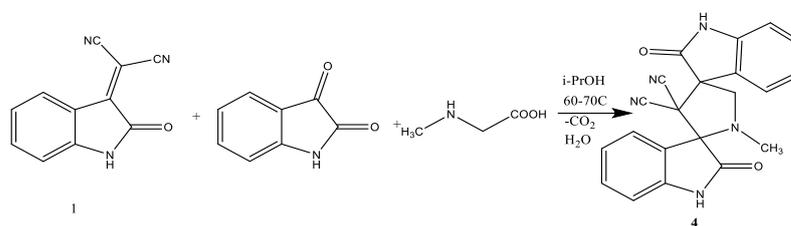
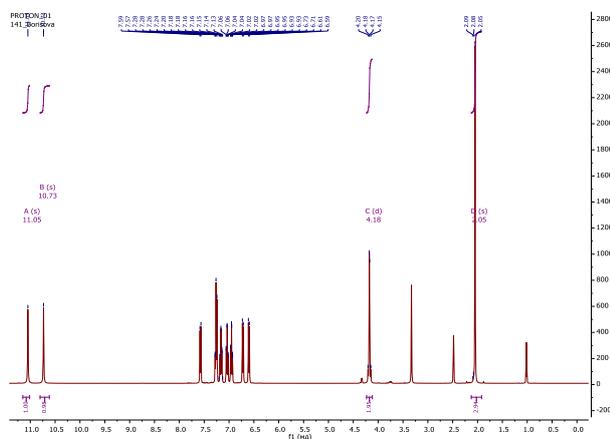


Рис. Возможные варианты пространственного расположения диполя и диполярофила, отвечающие относительно пространственной конфигурации 3с.

Далее была исследована реакция изатилиденмалононитрила 1 и саркозинового илида. Состав и строение полученного продукта 4 были подтверждены данными элементного анализа и ЯМР- спектроскопии.

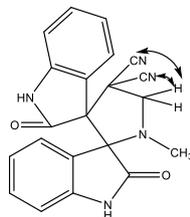


В спектре ЯМР ¹H присутствуют ключевой дублет при 4,18 м.д.(d), относящийся к диастереотопным протонам при атоме углерода C₅ пирролидинового кольца, синглет протонов метильной группы атома азота гетероцикла при 2,07 м.д.(s), сигналы протонов при атомах азота оксоиндольных колец резонируют в слабом поле: 10,75 (s, 1H, NH), 11,07 (s, 1H, NH); ароматические протоны оксоиндольных колец резонируют в области 6,62-7,59 м.д.



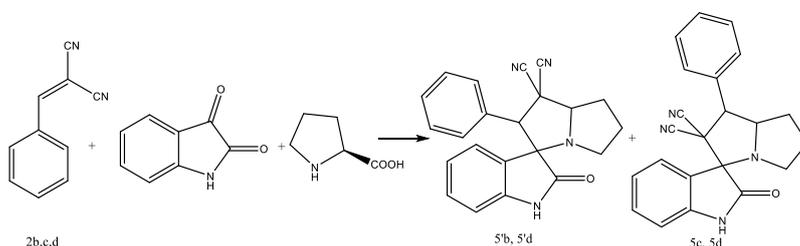
ЯМР¹H спектр 1'-метил-2,2''-диоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-4',3''-индолин]-3',3'-дикарбонитрила 4

В спектре ЯМР ^{13}C стоит отметить сигналы атомов углерода амидных фрагментов: циано-групп; атомов углерода пирролидинового фрагмента. Наличие кросс-пика между атомом углерода циано-группы и протоном при C_5 при 4,18 м.д, свидетельствует о том, что два циано-заместителя находятся при C_4 .



Характеристические кросс-пики в спектре НМВС 1'-метил-2,2''-диоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-4',3''-индолин]-3',3'-дикарбонитрила 4

В выбранных условиях была проведена серия реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием пролинового илида. Как выяснилось, вид продукта в этом случае зависит от природы заместителей в ароматическом фрагменте илиденмалононитрила.



Так в реакции 2,3,4-триметоксилиденмалононитрила 2с и пролинового илида, полученного *in situ* в течение 1,5 при нагревании в изопропиловом спирте до 50-60°C эквимолярной смеси диполярофила, изатина и пролина, был получен единственный продукт 5с. В спектрах ЯМР полученного продукта наблюдаются основные сигналы протонов пирролизинового фрагмента: дублет дублетов - 4,58м.д., и дублет - 4,39м.д., такой вид мультиплетности свидетельствует, что строение продукта 3а аналогично по положению заместителей строению продуктов реакции с саркозиновым илидом. Основные сигналы этих протонов и ключевых протонов пирролизинового кольца свидетельствуют о получении продукта взаимодействия W-илида с

диполярфилом, при котором фенильный и индольный фрагмент находятся в трансoidalном положении относительно друг друга.

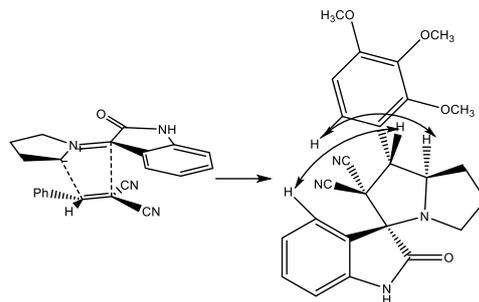
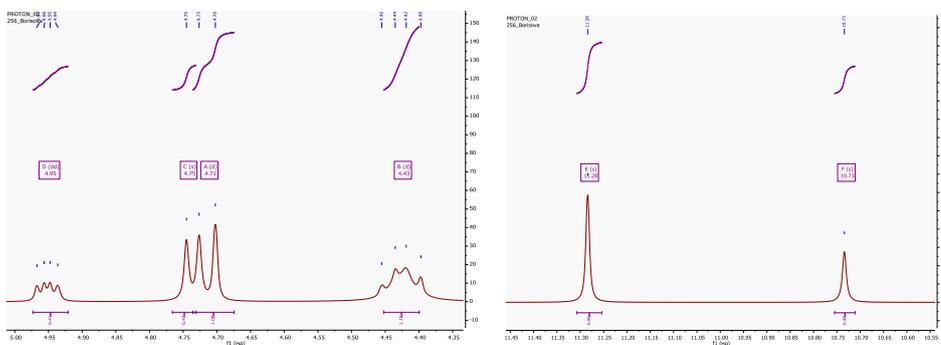


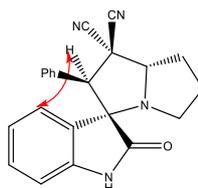
Рис. Пространственное расположение диполя и диполярфила, отвечающие относительно пространственной конфигурации 5с и ключевые кросс-пики в спектре NOESY-2d

В подобных условиях была проведена реакция 3,4,5-триметоксибензальдегида и пролинового илида, время взаимодействия оказалось гораздо больше, а результатом реакции по данным ЯМР ^1H оказалась региоизомерная смесь продуктов 5d и 5'd. В области сигнала характеристических протонов пирролизидинового цикла присутствуют сигналы протонов двух региоизомерных форм: 5d (4,71д.(H₄) и 4,43q(H₅)) и 5'd (4,75 с.(H₃) и 4,95д.д.(H₅)). Судя по соотношению интегральных интенсивностей, мольное соотношение соединений 3b:3'b=1:0,4, такое соотношение интегральных интенсивностей протонов NH индольного фрагмента подтверждает наше предположение. Сигналы ароматических протонов и протонов пролинового фрагмента перекрываются, в спектре ^{13}C присутствуют сигналы протонов обеих форм.

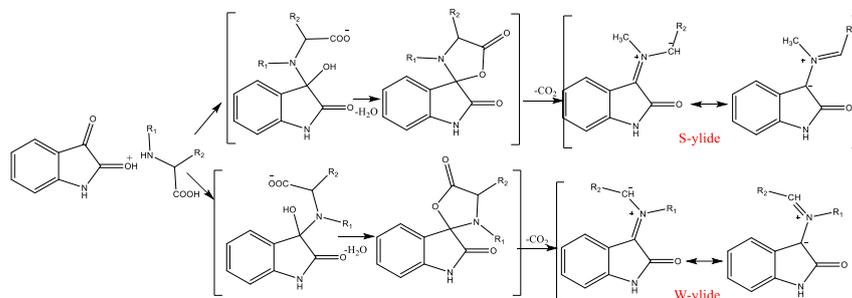


Ключевые фрагменты в спектре ЯМР ^1H региоизомерной смеси продуктов 5d и 5'd.

При использовании (4-пиридин)илиденмалонитрила 2b в качестве диполярфила единственным продуктом является региоизомер 5'б:4,77с(Н₃) и 4,9б д.д.(Н₅). Основные NOE-корреляции свидетельствуют о том, что продукт был получен из S-ирида (нет корреляции между Н₅ и протонами индольного фрагмента), фенильный фрагмент и ароматическая часть индольного фрагмента находятся в трансoidalном положении.

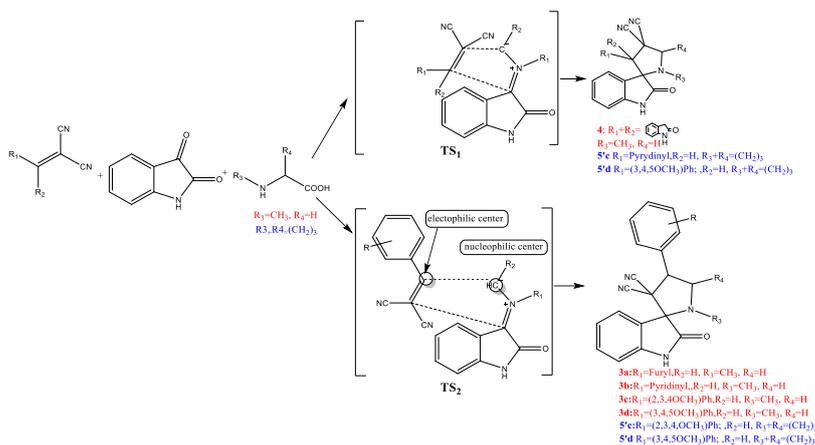


Как известно, образование саркозинового и пролинового 1,3-диполя происходит через несколько последовательных процессов: нуклеофильная атака атомом азота аминокислоты карбонильного атома углерода изатина с последующими стадиями дегидратации и декарбоксилирования. Затем азометин-илид присоединяется к двойной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



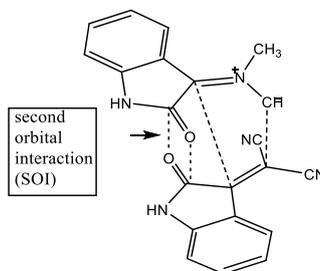
Вероятная схема образования диполей декарбоксилирующим способом.

В ходе циклоприсоединения теоретически возможно образование двух типов региоизомеров, образующихся через переходные состояния **TS₁** и **TS₂**, различающихся заместителями в 3 и 4 положении пирролидинового (пирролизидинового) кольца. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вид полученного региоизомера зависит как от природы диполя, так и от природы диполярфила.



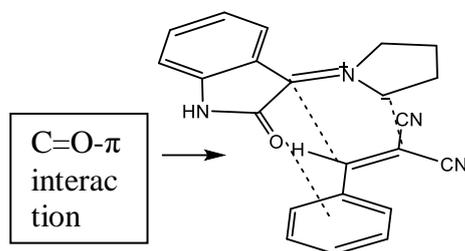
Вероятная схема

Продуктам (**5a-d**) взаимодействия менее активного саркозинового илида и илиденмалононитрилов предшествует в основном переходное состояние **TS₁**, где одна из связей образуется между наиболее нуклеофильным центром диполя и электрофильным диполярофила. Исключением является реакция с изатилиденмалононитрилом. Особенное поведение данного диполярофила может быть объяснено вторичным орбитальным взаимодействием между молекулярными орбиталями карбамидных групп диполя и диполярофила, которое типично для диполярофилов, где двойная связь входит в состав сопряженной системы (халконов, ароиновых кислот и др.) [31-33].



С более активным пролиновым илидом реакция проходит менее селективно. В случае менее активных метоксизамещенных илиденмалононитрилов (**2c,2d**) также, как и в предыдущем примере образуются продукты (**5c,5d**) переходного состояния **TS₁** со связью между наиболее нуклеофильным и электрофильным центрами. Заметим, что аномальное увеличение времени реакции 3,4,5-триметоксилиденмалононитрила может быть объяснено отталкиванием метильного и пролинового фрагментов в переходном состоянии. Однако более

активный диполярфил- (4-пиридин)илиденмалонитрил образует региоизомер другого типа, что говорит о наличии определённых орбитальных взаимодействий и орбитальном контроле реакции.



Анализ пространственного строения продукта позволяет предположить, что в данном случае наблюдается CO-π взаимодействие между кислородом карбамидной группы индольного фрагмента и ароматической поверхностью фенильного. Такие внутримолекулярные и межмолекулярные связи были обнаружены в кристаллических структурах, что даже даёт основание полагать влияние подобных взаимодействий на стабильность белков и других макромолекул. Было обнаружено, что природа заместителей ароматической части влияет на стабильность взаимодействия, наилучшим образом влияют электроноакцепторные заместители, что находится в согласовании с нашим экспериментом.

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

Выводы

1. Взаимодействие нестабилизированных диполей на основе изатина и аминокислот с бензилиденмалонитрилами приводит к получению спироциклических пирролидинов и пирролизидинов, строение которых зависит как от природы илида, так и диполярфила.
2. Возможность вторичных орбитальных взаимодействий изменяет региоизомерный состав продуктов реакции, предложены варианты

взаимодействий такого рода на основании особенностей строения продуктов.

3. Найдены условия синтеза ранее неизвестных функционально-замещённых спиропирролидинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с бензилиденмалононитрилами с выходами до 70%.
4. Выполнено доказательство состава и строения полученных соединений с помощью физико-химических методов ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY-2D.

Основное содержание выпускной квалификационной работы

изложено в следующих публикациях:

1. Синтез конденсированных соединений ряда хроменопиразола, хроменопиридопиримидина, пиридопиримидина / А. А. Мещерякова, С. В. Борисова, С. Ч. Абдуллаева, Кочуков А. С., Неумоина К. С., Ивонин М. А., Сорокин В. В. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, Воронеж, 31 марта – 02 2022 года / Под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2022. – С. 353-356.
2. S.V. Borisova, S.C. Abdullaeva, V.V. Sorokin. The application of NMR spectroscopy in analysis of reaction products for 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and benzylidenemalononitriles.// SFM 2021.
3. Борисова С.В., Абдуллаева С.Ч., Кочуков А.С., Сорокин В.В. Илиденмалононитрилы в трёхкомпонентном синтезе новых гетероциклических систем. Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов XV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2021.