

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**«Синтез спироиндолов на основе ненасыщенных кетонов и их
эквивалентов»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Гузикова Кирилла Александровича

Научный руководитель

к. х. н., доцент

А. А. Аниськов

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О. В. Федотова

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. α, β –сопряженные карбонильные соединения, а также основания Манниха вследствие своей синтетической доступности и полифункциональности, активно применяются как субстраты в тонком органическом синтезе разнообразных гетероциклических систем, многие из которых обладают высокой биологической активностью и играют важную роль в медицинской химии.

Не смотря на то, что с момента открытия данных соединений прошло более полвека, на сегодняшний день они продолжают вызывать интерес у исследователей, как субстраты, представляющие собой универсальные синтетические строительные блоки, которые могут быть легко преобразованы в целый ряд полезных и ценных производных.

Таким образом, объектом исследования настоящей выпускной квалификационной работы являются симметричные и ассиметричные α, β -непредельные кетоны циклического строения, включая основания Манниха. Выбор данных соединений обусловлен особенностью их химического состава, предполагающего наличие нескольких реакционных центров, которые в ходе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азаметин–илидами, дают возможность получения потенциально полезных полизамещенных спироиндолильных систем, структуры которых часто присутствуют в широко используемых лекарственных препаратах.

На основании вышеизложенного, **целью работы** является получение ранее не изученных полизамещенных спироиндололов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе оксаиндолильных азаметин-илидов и циклических α, β -непредельных кетонов, в том числе оснований Манниха, а также решение вопросов регио- и стереонаправленности изучаемых реакций.

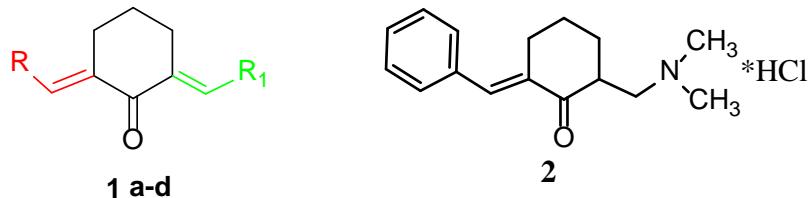
При этом были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтез исходных сопряженных карбонильных субстратов.

2. Синтез полизамещенных спироиндолов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азаметин-илидами, включающие оксоиндолльный фрагмент.
3. Установление строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов.
4. Виртуальный скрининг биоактивности продуктов циклизации по программе PASS.

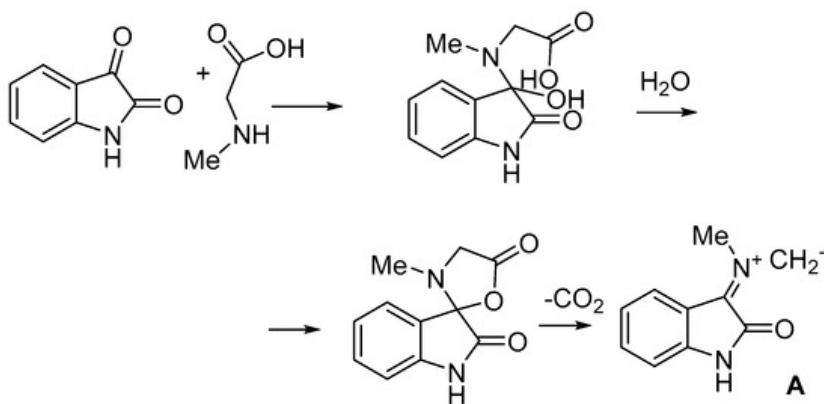
Основное содержание работы

В качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения использовались симметричные и асимметричные сопряженные кетоны алициклического строения **1a-d**, имеющие в своей структуре периферические заместители. Впервые в качестве диполярофильных эквивалентов ненасыщенных кетонов использовались β -аминокетоны (основания Манниха) **2**. Субстраты были получены по известным методикам с удовлетворительными выходами.



- a: R=Ph, R₁=4-Cl-C₆H₄;
b: R=Fu, R₁=Ph;
c: R=Fu, R₁=4-Cl-C₆H₄;
d: R=R₁=Fu

В качестве модельного диполя мы выбрали азометинилид **A**, полученный из саркозина и изатина как наиболее доступный реагент.

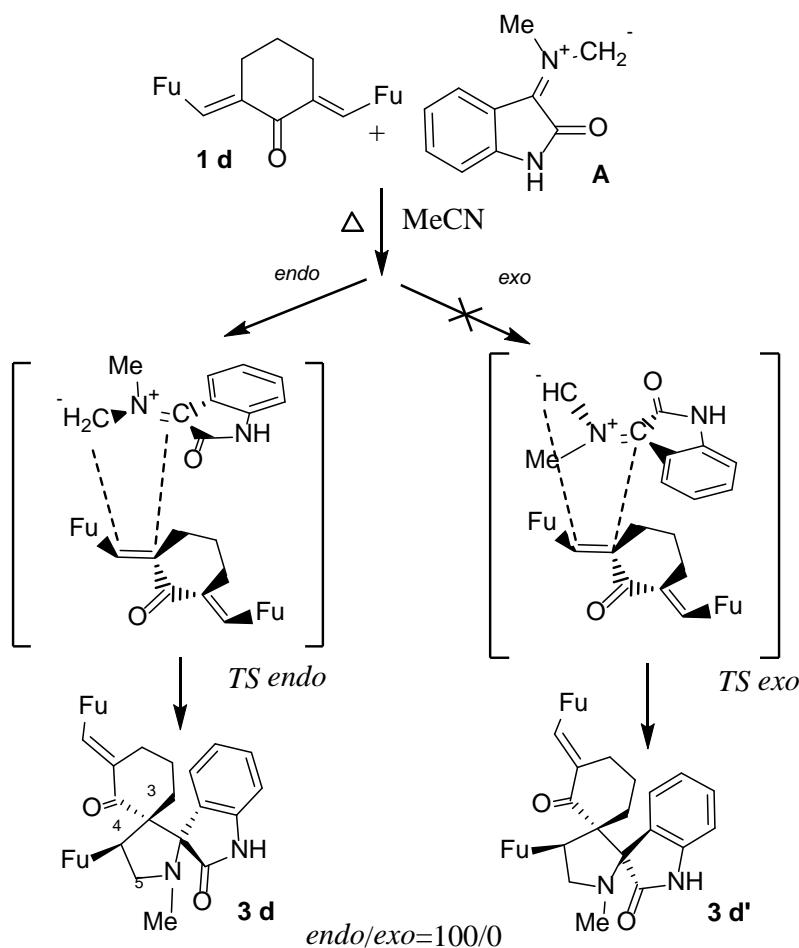


Реакция проводилась при взаимодействии эквимолярных количеств кетона **1**, изатина и саркозина при кипячении с обратным холодильником в течении 3-5 часов.

Структура субстратов подразумевает образование эндо- и экзо-аддуктов в результате циклоприсоединения. Иногда реакция приводит к образованию их смеси.

Возможность предпочтения того или иного направления определяется комбинацией факторов. Субстраты **1a-c** содержат две неравные части диполярофилы, что вызывает вопрос о направлении атаки диполя.

Однако с учетом вопроса о эндо- и экзо-стереоселективности



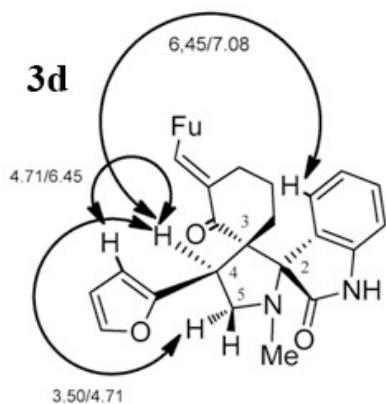
идентификация продуктов может стать более сложной. Это может быть легко решено использованием диполярофилы, чья структура не содержит второго неэквивалентного центра. Мы проделали контрольный эксперимент для выбранного растворителя и использовали дифурилометилицлексанон **1d** в качестве исходного компонента.

Основываясь на комбинации данных ТСХ и ЯМР-спектроскопии было установлено, что циклоприсоединение саркозинилида **A** с **1d** происходит регио- и диастереоселективно с образованием эндо-аддукта **3d**.

Спектры ^1H ЯМР **3d** имеют три характерных триплета на 3.50 м.д. $t(t, J = 8.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$, на 3.85 м.д. $t(t, J = 9.5 \text{ Hz}, 1\text{H})$ и 4.71 м.д. $t(t, J = 9.1 \text{ Hz}, 1\text{H})$,

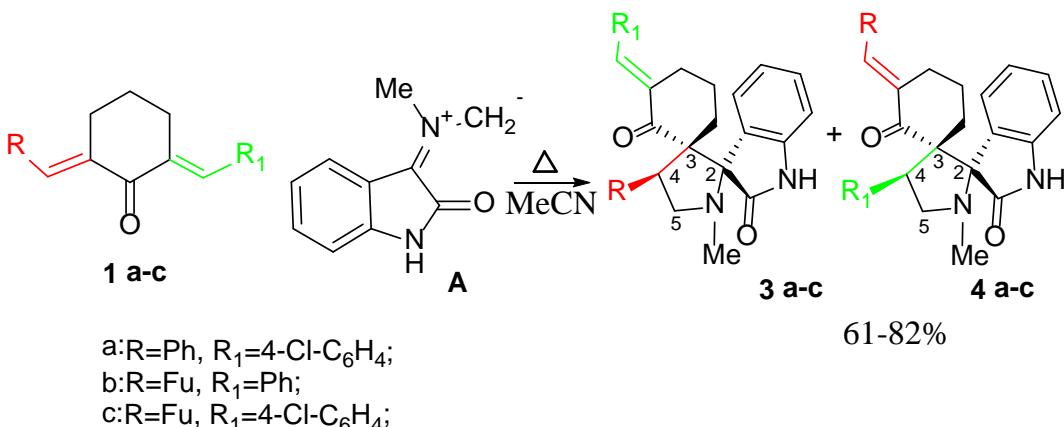
соответственно. В спектре ^{13}C ЯМР сигналы, соответствующие C-4 и C-5, наблюдались на 43.2 м.д., 57.2 м.д. Четвертичные атомы углерода C-2 и C-3 резонировали при на 62.2 м.д. и 72.3 м.д., соответственно.

Эти сигналы указывают на то, что пирролидиновое кольцо связано с остатками оксиндола и циклогексанона двумя спиро-атомами углерода. Относительная конфигурация стереогенных центров была установлена на основе данных NOESY.



Корреляция ароматического протона оксиндола и H-4 пирролидинового кольца подтвердила стереохимию стереогенных центров. Образование диастереомера **3d** происходит через эндопереходное состояние (TS endo), как наиболее выгодный канал циклоприсоединения. Экзо-канал (TS exo) не выгоден из-за отталкивания циклогексанового ядра и оксиндольного фрагмента.

В аналогичных условиях биарилиденциклогексаноны **1a-c** в реакции с саркозин-илидом приводят к образованию смеси **3** и **4** продуктов циклоприсоединения при двух реакционноспособных двойных связях.



Спектры ¹Н ЯМР показали два триплета диастереотопных протонов H₂₋₅ при 3.39–3.83 м.д., 3.49–3.99 м.д. (J = 8.8–9.1 Hz). Два дублета дублетов или мультиплетов при 4.73–4.86, 4.81–5.17 м.д. (dd, J = 10.6, 7.6 Hz) были отнесены к H-4 пирролидинового кольца соединений **3** и **4** соответственно. Для некоторых соединений **3** и **4b** наблюдается слияние сигналов протонов в положениях C-5 и C-4. Химический сдвиг протонов на изомерах **3** C-4 зависит от природы и положения заместителя в кольце. Протон H-4 в **4b** и **3a-c** резонировал в интервале 4.81–4.86 м.д. и 4.70–4.74 м.д., соответственно.

В спектре ¹³С ЯМР пики при 47.7–49.3 м.д., и 60.3–60.9 м.д. были отнесены к атомам пирролидина C-4 и C-5 соответственно. Два спиро-атома углерода резонируют при 63.8–64.2 м.д. и 76.4–76.8 м.д. Углерод карбонильной группы оксиндольного фрагмента был отмечен при 171.2–177.2 м.д. Также углероды карбонильной группы циклогексанового скелета наблюдались при 200.1–201.2 м.д.. В большинстве случаев удвоение сигналов наблюдалось в спектрах ¹³С ЯМР, что подтверждает наличие двух изомеров с аналогичными структурами. К сожалению, препаративное разделение изомеров **3** и **4** было затруднено их сходной хроматографической подвижностью.

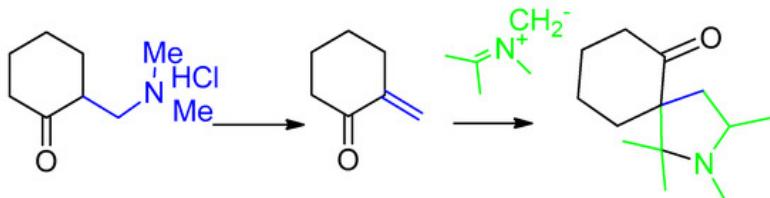
Руководствуясь анализом относительных интенсивностей ключевых сигналов (протонов CH пирролидинового фрагмента) в спектрах ¹Н ЯМР, мы установили соотношение изомеров **3** и **4** (таблица 2.1). Таким образом, в случае кетонов **1b,c** фурилметилиденовая часть является сильно доминирующим центром. Это можно объяснить большей стерической доступностью фурилметилиденового фрагмента диполярофилов для атаки

азометинилида. Не было доминирующих центров для диполярофилла **1a**. Следует отметить, что орто-заместитель в кольце делает циклоприсоединение менее предпочтительным.

Таблица 2.1

Соединение	Соотношение 3/4	Выход, %	Соотношение Endo/Exo
a	50/50	72	100/0
b	80/20	65	100/0
c	80/20	68	100/0

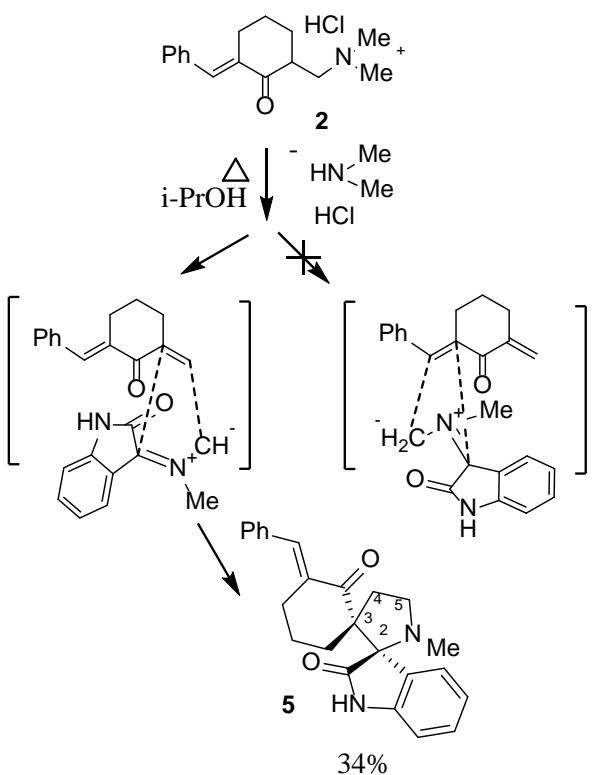
Затем мы изучили химическое поведение кетонов Манниха в реакциях с саркозин-илидом. Мы предположили, что основания Манниха могут взаимодействовать с азометинилидом **A**, поскольку они могут образовывать ненасыщенные β -кетоны. Мы также предположили, что они могут образовывать незамещенные пирролидины в 4 или 5 положениях.



Известно, что циклогексаноны-основания Манниха являются простейшими в реакции дезаминирования.

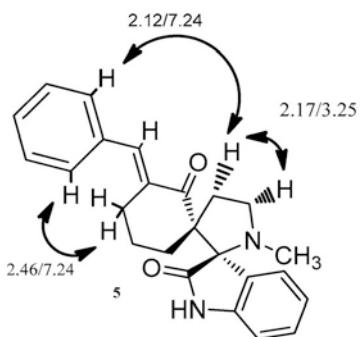
В целях исследования химического поведения оснований Манниха, имеющих кратную связь и скрытый реакционный центр, генерируемый в ходе реакции дезаминирования, структура исходного диполярофилла была усложнена введением нового реакционного центра (фенилметилиденового фрагмента) **2**. Введение этого центра позволит изучить селективность циклоприсоединения.

Установлено, что саркозин-илид реагирует с диполярофиллом **2** региоселективно и образует спиран **5**.



В спектре ^1H ЯМР диспирана **5** были отмечены сигналы диастереотопных протонов на C-5 пирролидинового кольца при 3.49 м.д. ddd ($J = 9.3, 5.6, 3.6$ Hz) и 3.25 м.д. ddd ($J = 11.5, 5.6, 2.2$ Hz). Наблюдался водород илиденового фрагмента при 7.42 м.д. Этот факт подтвердил ход циклоприсоединения с участием только аминометиленового центра. Было трудно идентифицировать сигналы протонов на C-4 из-за слияния. Наблюдение двух сигналов спироуглеродов при 59.9 м.д., 78.3 м.д. в ^{13}C ЯМР **5** подтверждает образование нового пирролидинового цикла. Были отмечены сигналы двух карбонильных атомов углерода при 178.9 м.д., 212.3 м.д.

Основываясь на данных NOESY была установлена пространственная структура молекулы. Соединение **5** является результатом циклоприсоединения илида **A** к самому стерически доступному центру субстрата. Эти данные хорошо согласуются с данными о селективности циклоприсоединения к диполярофилам **1a-c**.



Таким образом, в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения впервые были исследованы арилметилиденциклогексаноны, которые являются асимметрическими по периферийным заместителям. Было показано, что два неэквивалентных центра диполярофилла реагируют с азометинилидом **A**, где направление циклоприсоединения зависит от пространственного объема периферического заместителя при **1a-c**. Было обнаружено, что наиболее стерически доступный и электрофильный центр диполярофилла реагирует с более доступным атомом углерода илида. Это подтверждается и данными реакций кетонов Манниха. Циклоприсоединение происходило только в аминометиленовом центре.

ВЫВОДЫ

1. При трёхкомпонентной конденсации симметричных и ассиметричных сопряженных кетонов алициклического строения **1a-d**, имеющих в своей структуре периферические заместители, изатина и саркозина образуются изомерные оксиндолы **3a-c** и **4a-c**.
2. Взаимодействием основания Манниха и саркозин-илида был получен спиран **5**.
3. Установлено химическое поведение кетонов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Изучена селективность проведенных реакций.
4. Состав и строение продуктов реакции установлены с помощью элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, NOESY.