

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

---

И.Н. Клочкова

подпись, дата

Зав. кафедрой  
д.х.н., профессор

---

О.В. Федотова

подпись, дата

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 азометин-илидов, 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 азометин-илидов 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 азометин-илидов, 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 электронодонорного 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 азометин-илидов с азахалконами;
3. Установление состава и стереохимического строения синтезированных соединений (спектральными методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , двумерная спектроскопия);
4. Виртуальный скрининг биологической активности новых соединений с помощью программы PASS.

## Объем и структура работы

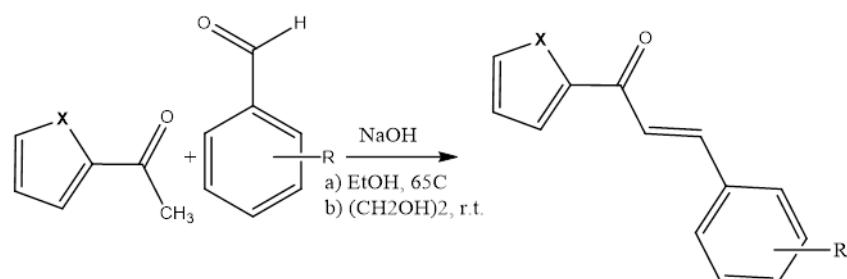
Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, цели и обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, техники безопасности, списка используемых источников и приложения. Работа изложена на 83 страницах, содержит 8 таблиц и 31 иллюстрацию.

## Основное содержание работы

Первой главой выпускной квалификационной работы представлен литературный обзор, в котором описываются синтез 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HCQC, а также виртуальный скрининг биологической активности новых соединений с помощью программы PASS.

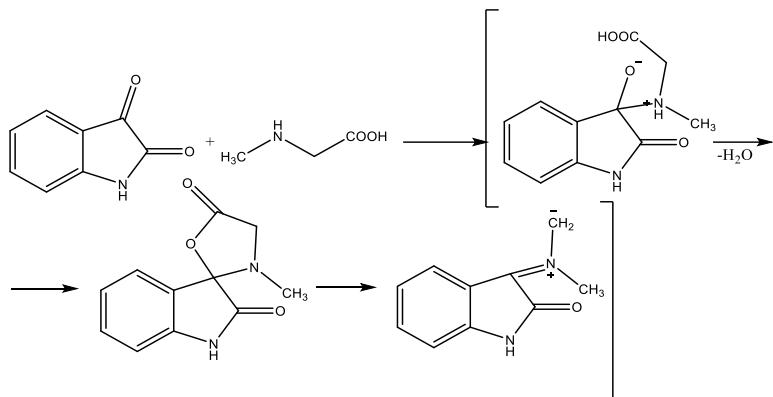
Синтез исходных субстратов осуществлялся посредством альдольно-кетоновой конденсации 2-ацетилпиррола с бензальдегидами в условиях основного катализа, в результате были получены азахалконы **3 a-d**:



X=N

R= 2-Cl (**a**) ; 4-Cl(**b**); 4-NO<sub>2</sub> (**c**); 4-OCH<sub>3</sub>

В качестве диполей были использованы азометин-илиды генерируемые *in situ* на основе саркозина:



Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения проводилась как трехкомпонентное взаимодействие эквимолярных 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.

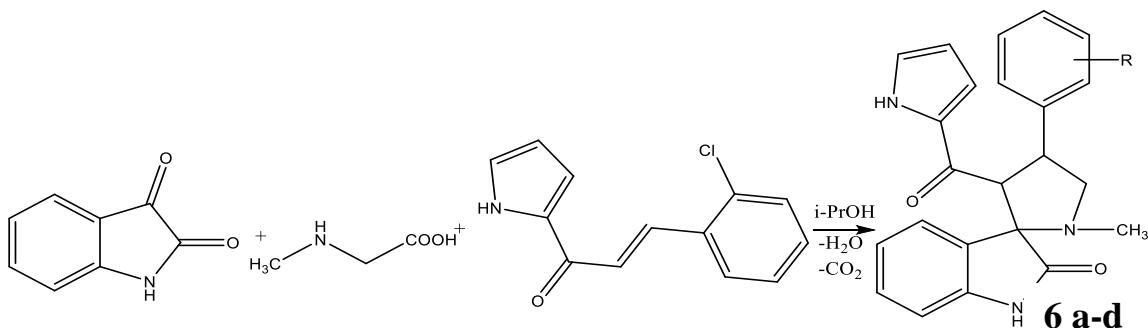


Таблица 1. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.

Номер	R	t <sub>пл.</sub> , °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 <sub>2</sub>	153-159	65	64,01/64,69,	4,81/5,14	12,59/12,63
6d	4-OCH <sub>3</sub>	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, ЯМР<sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спектроскопии.

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

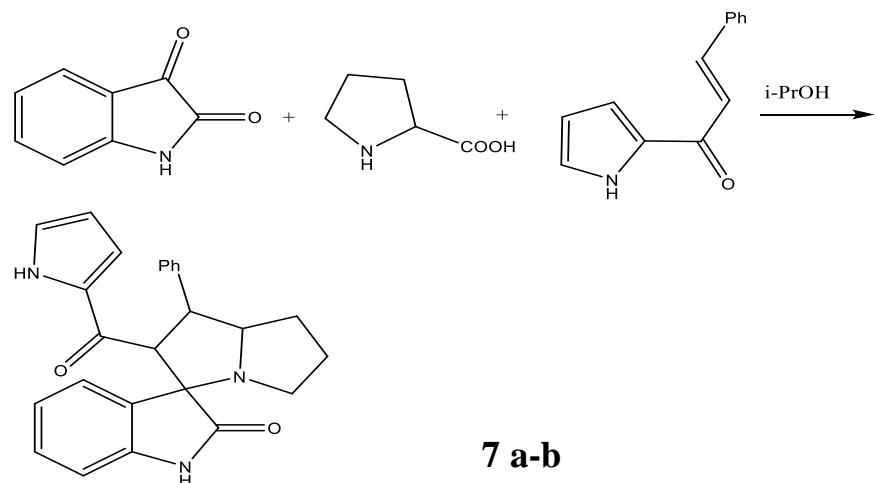
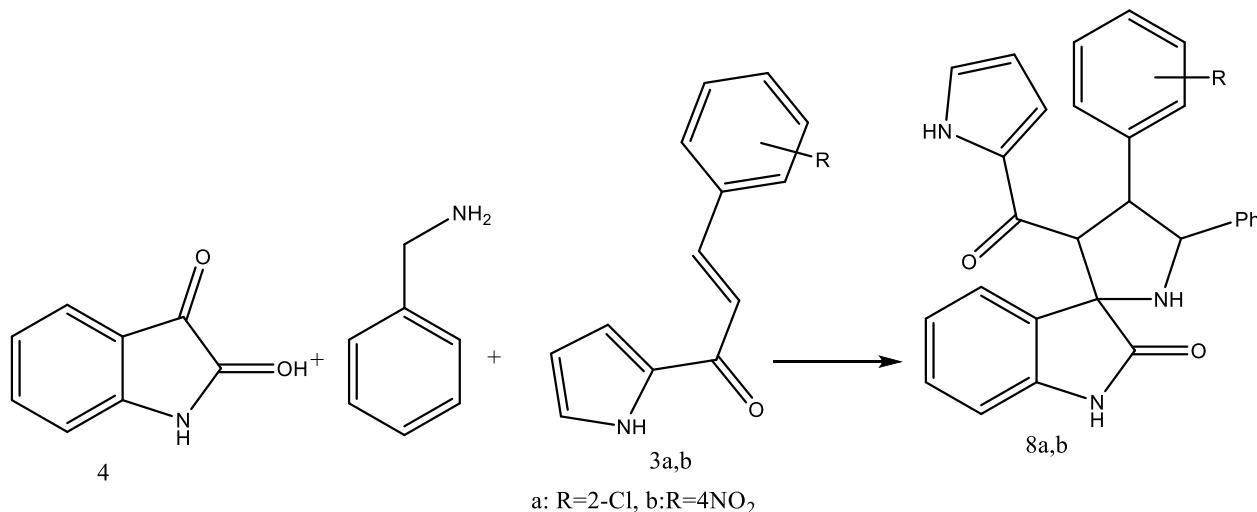


Таблица 2. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа.

<b>Номер</b>	<b>R</b>	<b>t<sub>п.л.</sub>, °C</b>	<b>Выход, %</b>	<b>Результаты элементного анализа (найдено/вычислено)</b>		
				<b>ω(N)</b>	<b>ω(C)</b>	<b>ω(H)</b>
7a	4-NO <sub>2</sub>	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 диполярофилов в реакции с бензиламиновым илидом взаимодействие проводилось путем перемешивания эквимолярных количеств моноеноонов, 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 <sub>п.л.</sub> , °C	Выход, %	Результаты элементного анализа (найдено/вычислено)		
				ω(N)	ω(C)	ω(H)
<b>8a</b>	4-NO <sub>2</sub>	175-177	41	12,28/11,71	67,97/68,53	4,67/4,63
<b>8b</b>	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 <sup>1</sup> H, δ м.д.	ЯМР <sup>13</sup> C, δ м.д.
<b>6a</b>	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 <sub>3</sub> )	185.39(C=O), 179,85(-NH-C=O), 74.40 C2(spiro), 61.10(C3), 40,32(C4), 60,54(C5),
<b>6b</b>	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 <sub>3</sub> )	187.91(C=O), 179,83(-NH-C=O), 77.91 C2(spiro), 61.83(C3), 41,25(C4), 61,54(C5),
<b>6c</b>	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 <sub>3</sub> )	186.40(C=O), 178,89(-NH-C=O), 79.99 C2(spiro), 60.87(C3), 40,38(C4), 60,56(C5),
<b>6d</b>	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 <sub>3</sub> )	188.37(C=O), 179,85(-NH-C=O), 77.92 C2(spiro), 60.88(C3), 41,05(C4), 61,00(C5),
<b>7a</b>	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).

<b>7b</b>	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).
<b>8a</b>	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)
<b>8b</b>	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 ( $Pa>0,5$ ). 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-илииды 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 азометиин-илидов до 70%.
6. Выполнено доказательство состава и строения полученных соединений с помощью физико-химических методов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 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 diastereoselectiveazomethineylide [1,3]-dipolar cycloaddition reaction/ Paul R. , Osada H., Usuib T., M. Williamsa 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. /AzomethineYlides 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.