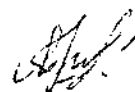


На правах рукописи



ТРАНКОВСКИЙ АНТОН БОРИСОВИЧ

**3-АРИЛМЕТИЛИДЕН-3Н-ФУРАН(ПИРРОЛ)-2-ОНЫ В РЕАКЦИЯХ
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Саратов - 2011

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор **Егорова Алевтина Юрьевна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
доцент **Пчелинцева Нина Васильевна**
(Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского)

кандидат химических наук,
доцент **Амальчикова Ольга Александровна**
(Саратовский государственный аграрный
университет имени Н.И. Вавилова)

Ведущая организация: **Самарский государственный технический университет**

Защита состоится 29 декабря 2011 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу:
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевича Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан 25 ноября 2011 года

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.х.н.

Русанова Т.Ю.

2011А
13859

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время одним из важнейших направлений современной химии гетероциклических соединений, считается создание новых синтетических протоколов получения соединений, являющихся потенциально биологически активными веществами, аналогичными природным алкалоидам. Spiroгетероциклические структурные фрагменты широко распространены в природных соединениях, проявляющих выраженную биологическую активность. Методы формирования spiroгетероциклических структур требуют применения высоко диастереоселективных методов образования углерод-углеродных связей.

Одним из удобных способов получения являются реакции [3+2] дипольного циклоприсоединения азометинилидов к активированным кратным связям.

Благодаря отличным синтетическим возможностям азометинилиды являются наиболее удобными 1,3-диполями, интенсивно изучаемыми в реакциях дипольного циклоприсоединения.

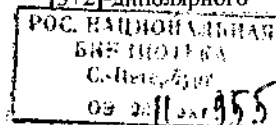
Формирование spiroгетероциклических структур на основе производных пиррол(фуран)-2-онов является весьма актуальной и требующей новых подходов синтетической задачей.

Арилметиленовые производные 3Н-пиррол(фуран)-2-онов являются ценными субстратами в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, легко вступают во взаимодействие с моно- и бинуклеофильными реагентами.

В связи с этим исследование химического поведения 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов в реакциях циклоприсоединения с азометинилидами симметричного и несимметричного строения является актуальной задачей.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского по теме «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими и биологическими свойствами» (рег. № 3.4.03) и «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу (рег. № 01201169641)», а также при финансовой поддержке грантов РФФИ «Пятичленные 2-карбонилсодержащие S,O,N-гетероциклы. Получение, избирательная реакционная способность, направленный синтез сложных гетероорганических соединений с фармакофорными фрагментами» (№ 05-03-32196), РФФИ «3-арилметилен(арилгидразоно)-3Н-фуран(пиррол)-оны в молекулярном дизайне сложнопостроенных линейных и угловых гетероциклических систем обладающих биологической активностью» (№ 10-03-00640a) и гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-635.2009.3.

Цель работы: Изучение реакционной способности 3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов и их N-гетероаналогов в реакциях [3+2]- и [2+1]-циклоприсоединения; решение вопросов образования продуктов реакции на основании комплексного исследования методами ИК, ЯМР¹H и ¹³C спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов; исследование факторов, управляющих региональностью [3+2]-дипольного



циклоприсоединения асимметричных азометинилидов; возможности практического использования впервые синтезированных соединений.

Научная новизна: Изучена реакционная способность 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов, в качестве диполярфилов, в реакции циклоприсоединения с различными 1,3-диполями, в частности азометинидами симметричного и асимметричного строения.

Показана возможность перехода от производных пиррол(фуран)-2-онов к спирогетероциклическим системам, включающим структурные фрагменты природных алкалоидов с выраженной биологической активностью.

Предложен метод синтеза спирогетероциклов, включающих в свою структуру пирролидиновый с фураноновым, либо пирролиноповым фрагменты.

Выявлены факторы, определяющие направление реакции с 1,3-диполями. Установлено, что в зависимости от природы заместителя в арилметиленовом фрагменте взаимодействие протекает по механизму [3+2]- циклоприсоединения с образованием 3- Ar -9-Ar¹-6-R-8-R¹-2-X-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов или [4+2]-циклоприсоединения, что приводит к 4-Ar¹-2-фенил-6-Ar-4,7-дигидропирроло[3,2-е][1,3]оксазинам.

Исследованы факторы, отвечающие за регионаправленность [3+2]-диполярного циклоприсоединения азометинилидов.

Предложены методы синтеза ранее неизвестных и труднодоступных пиридин-3-онов на основе взаимодействия 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром.

Установлена высокая регио- и стереоселективность изучаемых реакций [3+2]- циклоприсоединения, методом РСА исследована молекулярная структура спироаддуктов - 3-(4-метилфенил)-9-(2-хлорфенил)-6-(2-гидроксифенил)-8-триптамин-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она и 9-(2-хлорфенил)-3-метилфенил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она.

Практическая значимость: Разработаны препаративные способы получения спиропирролидинов, включающих фрагменты природных алкалоидов, которые могут использоваться для создания «библиотек» соединений биоскрининговых исследований.

Предложены одностадийные эффективные способы получения 3- Ar -9-Ar¹-6-R-8-R¹-2-X-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов, 9-Ar¹-3-Ar-6,8-дифенил-2,7-диазаспиро [4.4]нон-3-ен-1-онов, 1-(Ar¹)-2,4-дифенил-8-(4-метилфенил)-2,3,7-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов, 2-карбэтоксн-4-Ar¹-6-Ar-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-онов, 4-Ar¹-2-фенил-6-Ar-4,7-дигидропирроло[3,2-е][1,3]оксазинов, на основе реакций 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с 1,3-диполями, диазоуксусным эфиром.

По разработанным методикам созданы ранее неописанные спиропроизводные пиррол(фуран)-2-онов - перспективные объекты биоскрининговых исследований, стартовые вещества для тонкого органического синтеза и полупродукты для создания новых лекарственных и сельскохозяйственных препаратов.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие ростостимулирующей активностью.

Анализ компьютерных прогнозов биоактивности с использованием программы PASS показал, что для ряда исследуемых структур предсказывается

ярко выраженная противовирусная, антикоагулянтная, психотропная активность при отсутствии нежелательных побочных эффектов.

На защиту выносятся результаты исследования по:

- систематическому изучению синтетических возможностей 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов в реакции [3+2]-циклоприсоединения с активированными азометинидами и диарилгидразами с целью получения различных спиросоочлененных гетероциклических систем;
- выявлению закономерности образования циклоаддуктов диазаспироненонов, оксоазаспироненонов, триазаспироненонов, в которых атом азота пирролинового(фуранового) и пирролидинового, а так же пиразолинового циклов находится в β-положении, аналогично природным соединениям;
- изучению взаимодействия 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром, обоснованию направления и механизма взаимодействия;
- обсуждению возможных схем реакций и установлению строения образующихся соединений с использованием современных физико-химических методов исследования (ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и квантово-химических расчетов, РСА);
- изучению возможностей практического использования полученных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на «XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии» (Волгоград, 2011), III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2010), Abstracts of the Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) «Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress» (Санкт-Петербург, 2009), Международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2007», «Ломоносов-2008», «Ломоносов-2009», «Ломоносов-2010» (Москва, 2007, 2008, 2009, 2010), Всероссийской конференции по органической химии ИОХ РАН (Москва, 2009), VI, VII, VIII Всероссийских конференциях молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2008, 2010, 2011), Всероссийской конференции «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010), II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 4 статьи в центральной печати, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 11 статей в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов.

Объем и структура работы Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 90 наименований, 22 таблиц, 22 рисунков. Приложение содержит 7 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Реакция [3+2]-циклоприсоединения 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с N-бензилиденбензиламином

Разработка методов получения новых спирогетероциклических структур, считается одной из основных задач современной органической химии. Одним из возможных способов является реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинов.

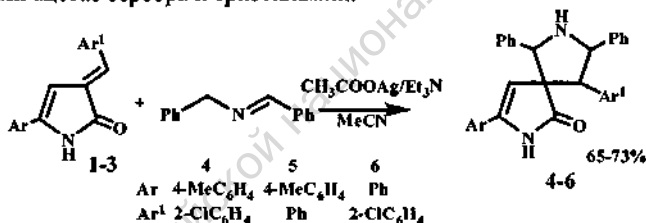
Так как благодаря отличным синтетическим возможностям азометинилды являются наиболее удобными 1,3-диполями нами использованы 1,3-диполи типа аллильного аниона.

При образовании 1,3-диполя наблюдается [1,2]-прототропная миграция, в которой посредником выступает гетероатом.

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии была изучена реакция 3-арилметилен-3Н-фуран-2-онов с N-бензилиденбензиламином.

Нами условия [3+2]-циклоприсоединения азометинов были распространены на N-содержащие аналоги 3Н-фуран-2-онов – 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-оны.

Взаимодействие между 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онами 1-3 и N-бензилиденбензиламином проводилось при эквимолярном соотношении реагентов в ацетонитриле при температуре 60°C в течение 2-3 дней. В качестве катализатора использовали ацетат серебра и триэтиламин.



В результате циклоприсоединения был получен ряд циклоаддуктов 4-6 в которых атом азота пирролидинового и пирролинонового циклов находится в β-положении по отношению к спиро-сочленению, как в природных соединениях. Состав и строение 9-Ar¹-3-Ar-6,8-дифенил-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов 4-6 подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

При сравнении спектров полученных соединений 4-6, со спектрами исходных пиррол-2-онов 1-3, следует отметить, что сигнал протона при экзоциклической двойной C=C связи исходных пиррол-2-онов, находившийся в области 6.85-7.03 м.д. и проявлявшийся в виде синглета, в ЯМР ¹H спектрах соединений 4-6 исчезает, и появляется дуплет протона при третичном атоме углерода в области 3.40-3.54 м.д., сигналы протонов при атомах азота резонируют в областях 8.02-8.21 м.д. и 8.37-8.53 м.д., сигнал, проявившийся в области 8.37-8.53 м.д. - относится к атому азота образовавшегося цикла, что подтверждает исчезновение двойной связи и формирование пирролидинового кольца.

В спектрах ЯМР ¹H соединений 4-6 также присутствуют: синглет протона третичного атома углерода 4.22-4.35 м.д., дуплет протона атома углерода 4.38-4.46-находящегося в α-положении к атому азота, синглет винильного протона пирролинонового кольца 6.43-6.57 м.д., протоны при атомах углерода ароматических колец, которые дают сложноразделимый мультиплет в области 6.82-7.74 м.д.

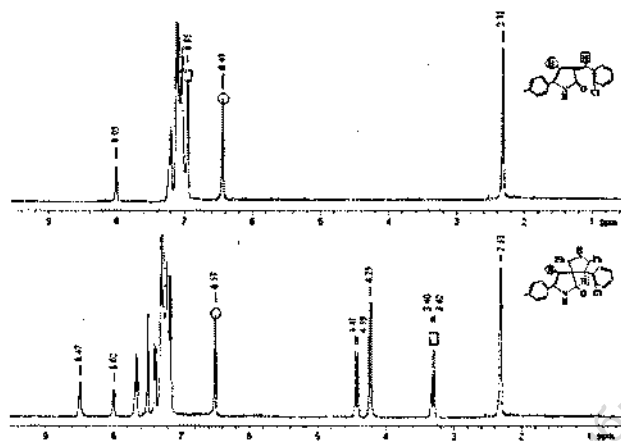
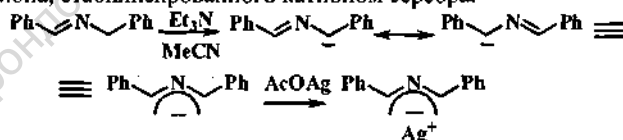


Рис.1. ЯМР ^1H спектр 9-(2-хлорфенил)-3-метилфенил-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (4)

Положение сигнала протона пирролидинового цикла зависит от типа заместителя в соседнем ароматическом кольце, электроноакцепторный заместитель (2-Cl), приводит к смещению сигнала в слабое поле (4.39-4.43 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для незамещенного в бензольном кольце спиропирролидина (4.35-4.39 м.д.). Сигнал винильного протона пирролидинового кольца легко идентифицируется в области 6.43-6.57 м.д., и практически не претерпевает изменений, по сравнению со спектром исходной молекулы.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений 4-5 отмечен сигнал четвертичного атома углерода 58.44-60.56 м.д., в слабом поле отмечена серия сигналов sp^2 -гибридных атомов углерода в области 120.51-168.93 м.д., из них следует выделить сигнал атома углерода карбонильной группы при 163.44-168.92 м.д. В сильном поле 38.44-71.32 м.д., присутствуют сигналы углеродных атомов пирролидинового кольца, находящихся в состоянии sp^3 -гибридизации.

N-бензилиденбензиламин - плоский 1,3-диполь построенный из одного атома азота и двух терминальных sp^2 -гибридных атомов углерода, легко депротонируется при действии триэтиламина в ацетонитриле с образованием 2-азааллильного иона, стабилизированного катионом серебра.

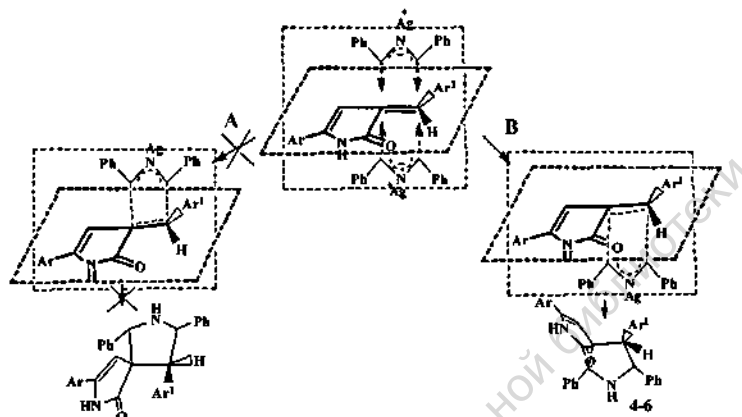


Металлорганическое промежуточное соединение благодаря координации с металлом сохраняет исходное пространственное строение, обеспечивая высокую синхронность и стереоселективность процесса.

Следует подчеркнуть, что в результате равновероятного присоединения азометин-ида (сверху или снизу) к энантиотопным сторонам плоскости диполярофила возможно образование двух продуктов, либо смеси энантиомеров обладающих схожими спектральными характеристиками. Найдено, что в ходе реакции получается только один из региоизомеров, объяснением этому факту могут служить стерические затруднения вызванные размером заместителя (хлор,

нитро-группа) в арилметиленовом фрагменте. Фенильное кольцо в исходной молекуле пиррол-2-она выведено из плоскости пятичленного цикла.

Движущей силой реакции является, вероятно, первоначальный подход диполя к наименее стерически перегруженной стороне.



Механизм [3+2]-циклоприсоединения осуществляется как циклический электронный перенос с одновременным образованием двух новых связей, замыкание нового цикла идет синхронно и при этом, так же как и в родственной реакции Дильса-Альдера, можно ожидать стереоселективность транс-присоединения.

Исходя из данных ЯМР-спектроскопии, не представлялось возможным, с полной достоверностью определить какой именно из региоизомеров получается.

Для более точной оценки предпочтительности путей А и В были проведены квантово-химические расчеты полученных продуктов 4-6. Рассчитаны геометрические и энергетические характеристики.

Расчёты произведены в программе Д.Н. Лайкова «Природа-06», нами был выбран метод DFT с функционалом Perdew-Burke-Ernzerhof в скалярно-релятивистском приближении с базисом L1. Предварительно молекула была оптимизирована

Рис.2. Геометрия молекулы 9-(2-хлорфенил)-3-метилфенил-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (4)

методами молекулярной механики в силовом поле MM2 и далее в программе MORAC2009 с параметризацией PM6.

Расчеты показывают, что пирролидиновый и пирролиновый циклы располагаются перпендикулярно друг другу, атом азота выведен из плоскости пирролидинового кольца и направлен в сторону карбонильной группы. Исходный арилметиленовый фрагмент находится по одну сторону с пирролиновым циклом относительно пирролидинового кольца.

Данные РСА показали (рис 3), циклоприсоединение протекало селективно, давая лишь один продукт спиропирролидин (4-6).

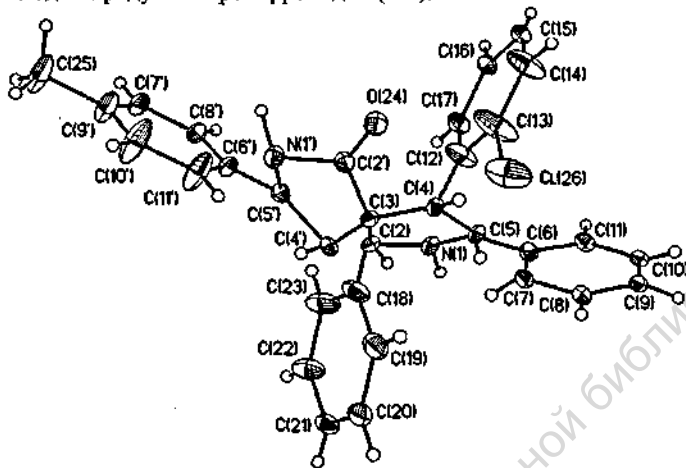


Рис.3. Строение соединения 9-(2-хлорфенил)-3-метилфенил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (4) по данным РСА

Предположения о равновероятной атаке энантиотопной плоскости диполярофила азометинилидом и, следовательно, о равновероятном образовании обоих диастереомеров являются достаточно очевидными. Однако они не нашли подтверждение в результатах РСА соединения 4.

Центральный пирролидиновый цикл имеет конформацию конверта, атом азота имеет тетраэдрическую конфигурацию, и выведен из плоскости цикла, вместе с C(2)- атомом углерода.

Протоны при атомах C(4) и C(5) имеют аксиальное расположение, и транс-ориентацию относительно связи C(4)-C(5), а протон при пирролиноновом цикле имеет экваториальное расположение.

Проведенный рентгеноструктурный анализ показывает, что пирролиноновый и пирролидиновый циклы располагаются практически перпендикулярно друг другу, величина торсионного угла C(2')-C(3)-C(4)-C(5) составляет 102.37° , что возможно только при подходе азометинида, снизу относительно плоскости диполярофила.

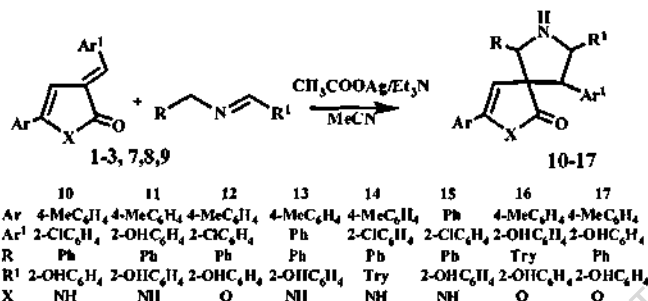
2. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с азометинами несимметричного строения

В продолжение изучения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиннов, впервые исследовано взаимодействие 1,3-диполей несимметричного строения и арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов в качестве диполярофилов.

В качестве 1,3-диполей использовали соединения несимметричного строения, полученные на основе взаимодействия бензальдегида (либо 2-гидроксибензальдегида) с бензиламином (либо триптамином).

Диполярофилы 1-3,7,8,9 были введены в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами несимметричного строения, которые активированы действием системы ацетата серебра в триэтиламин. Реакция

проводилась в растворе ацетонитрила при комнатной температуре в течение 2-3 дней.



В спектрах ЯМР ¹H соединений 10-17 присутствуют: два дублета протонов при 3.40-3.49 и 4.29-4.53 м.д., с константой спин-спинового взаимодействия 8.2-8.5 Гц, синглет протона третичного атома углерода 4.18-4.26 м.д., сигнал протона при атоме азота в области 8.32-8.53 м.д., синглет винильного протона пирролидинового кольца 6.43-6.55 м.д., сигналы протонов атомов углерода ароматических колец в области 6.92-8.02 м.д.

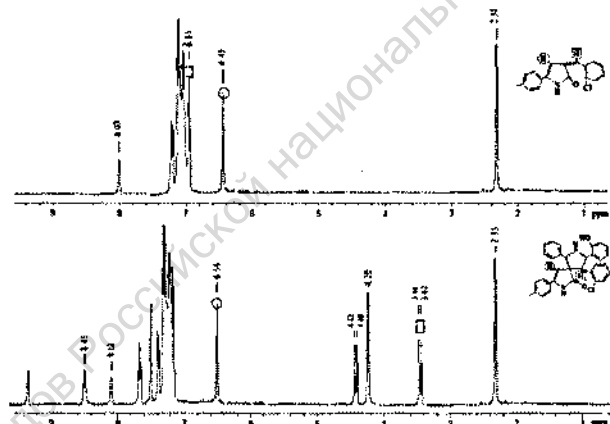


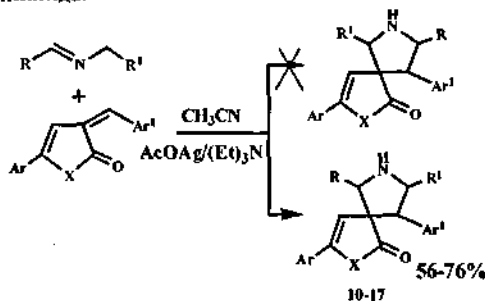
Рис.4. ЯМР ¹H спектр 8-(2-гидроксифенил)-3-(4-метилфенил)-9-(2-хлорфенил)-6-фенил-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (10)

В спектрах ЯМР ¹³C соединений 10-17 отмечен сигнал четвертичного атома углерода 57.62-64.83 м.д. В сильном поле присутствуют сигналы четырех углеродных атомов пирролидинового кольца, находящихся в состоянии sp³-гибридизации в области 39.8-67.83 м.д., в слабом поле отмечена серия сигналов sp²-гибридных атомов углерода в области 117.09-170.43 м.д., из них следует выделить сигнал атома углерода карбонильной группы при 166.52-170.43 м.д. Сигнал атома углерода при двойной связи пирролидинового кольца проявляется в области 98.76-105.38 м.д.

Взаимодействие 1,3-диполей с 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онами (1-3,7,8,9) протекает как селективное нис-присоединение, идущее по одностороннему синхронному механизму с образованием спироструктур 10-17.

Однако не исключалась возможность протекания двух конкурирующих

процессов, обусловленных наличием разноименных заместителей в молекуле исходного азометинида.



Возможные продукты обладают практически идентичными спектральными характеристиками, что не позволяет сделать окончательный вывод о строении конечных продуктов циклоприсоединения.

С целью дополнительного изучения структуры строения полученных продуктов была рассчитана квантово-химическим методом энергия образования и геометрия в программе Д.Н. Лайкова «Природа-06» методом DFT с функционалом Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) в скалярно-релятивистском приближении с базисом L1.

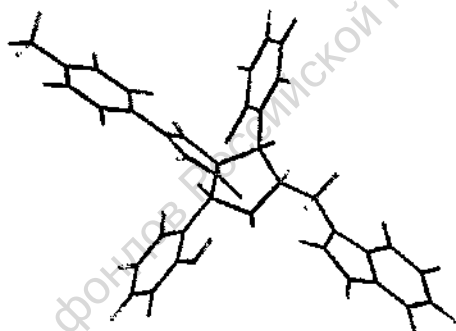
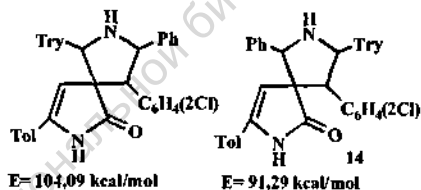


Рис.5. Геометрия молекулы 3-(4-метилфенил)-9-(2-хлор фенил)-6-(2-гидрокси фенил)-8-триптамин-2,7-дiazаспиро [4.4]нон-3-ен-1-она (14)

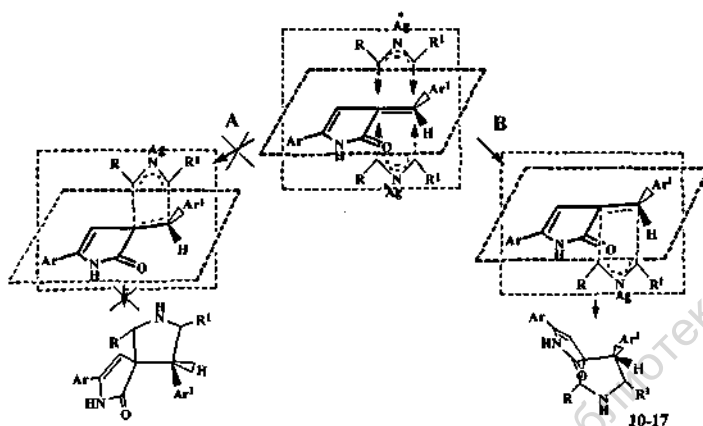
Расчет геометрии исследуемой молекулы соединения 14 показывает (рис.5), что пирролиноновый и пирролидиновый циклы располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях, атом азота выведен из плоскости пирролидинового кольца.

Как и в случае взаимодействия с симметричными азометинами, не исключалась возможность подхода молекулы 1,3-диполя сверху или снизу относительно плоскости пирролинонового кольца, что неизбежно приводило бы к образованию либо рацемической смеси, либо к одному из четырех продуктов.

Предварительно молекула была оптимизирована методами молекулярной механики в силовом поле MM2 и далее в программе MORAC2009 с параметризацией PM6.

Согласно расчетным данным наиболее вероятно образование продукта, для которого триптаминовый и 2-хлорфенильный заместители расположены по одну сторону пирролидинового кольца. Этот факт позволяет сделать вывод о более вероятном образовании

3- Ar -9- Ar¹-6-R-8-R¹-2-X-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов 10-17.



По данным РСА имело место присоединение азометинида снизу относительно плоскости пирролинового кольца (рис.6). Центральный пятичленный цикл имеет конформацию конверта, атом азота имеет тетраэдрическую конфигурацию.

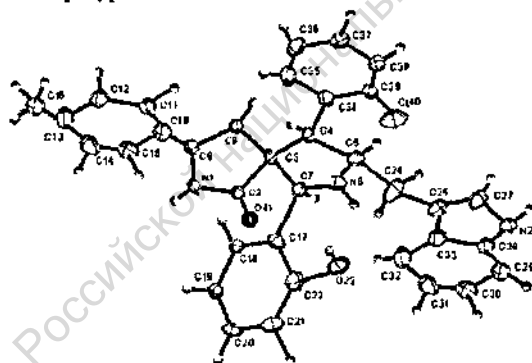


Рис.6. Строение соединения 3-(4-метилфенил)-9-(2-хлорфенил)-6-(2-гидрокси фенил)-8-триптамин-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она(14) по данным РСА

Следует подчеркнуть, что в результате равновероятного присоединения азометинида (сверху или снизу) к энантиотопным сторонам плоскости диполярофила возможно образование рацемической смеси энантиомеров, однако по данным РСА (рис. 6) кристаллы содержат лишь один из энантиомеров.

Протон атома С4 и спироцикл располагаются по одну сторону относительно связи С3-С4, что возможно только при подходе диполя снизу плоскости диполярофила с образованием новых С-С связей по типу синхронного циклоприсоединения.

Ароматический фрагмент диполярофила и наиболее объемный заместитель диполя располагаются с одной стороны пирролидинового цикла.

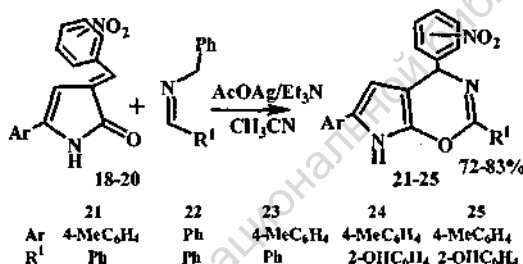
Проведенный анализ показывает, что центральный пятичленный цикл С(7), С(3), С(4), С(5) N(6), имеет конформацию конверта, с выходом атома С(5) из плоскости остальных четырех атомов пирролидинового цикла. Пирролиноновый и

пирролидиновый фрагмент связывает торсионный угол C(8)-C(3)-C(4)-C(5) - 130,74°.

3. Взаимодействие азометиллидов с 3-нитрофенилметилден-3Н-пиррол-2-онами

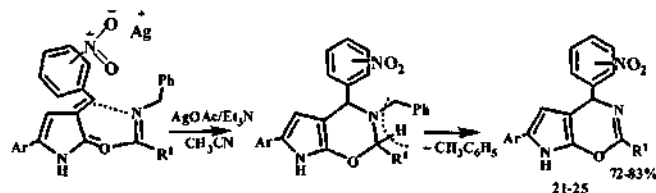
Учитывая, что еноновый фрагмент пиррол(фуран)-2-онов жестко закреплен и имеет плоское строение, указанные субстраты могут участвовать не только в реакциях [3+2]-циклоприсоединения, но выступать в роли диполярфилов реакции [4+2]-циклоприсоединения. Примером такого поведения арилметиллиденовых производных пиррол(фуран)-2-онов является ранее исследованная реакция с малениновым ангидридом.

При использовании диполярфилов 18-20, содержащих NO₂-группу в арилметиллиденовом фрагменте, реакция проходит по альтернативному пути, что приводит к образованию продуктов [4+2]-циклоприсоединения - 4-Ar¹-2-фенил-6-Ar-4,7-дигидропирроло[3,2-e][1,3]оксазинов (21-23).



В спектрах ЯМР ¹H соединений 21-23 присутствуют: синглет протона третичного атома углерода в области 5.76-5.87 м.д., мультиплет протонов ароматических колец в области 6.94-8.31 м.д., а также сигнал протонов метильной группы при 2.34 м.д. для соединений 21,23.

Особенность протекания данного взаимодействия можно объяснить влиянием нитрогруппы. Вероятно, ион серебра за счет электростатических взаимодействий притягивается к нитрогруппе арилметиллиденового фрагмента, образуя контактную ионную пару с атомом кислорода. Таким образом, катион серебра оказывается связанным, не участвует в процессе реакции как катализатор, вследствие этого активации N-бензилиденбензиламина не происходит, заряженной 1,3-диполярной частицы не образуется. В данном случае реализуется альтернативное направление протекания реакции - гетерореакция Дильса-Альдера. Предполагаемую схему реакции можно представить следующим образом:

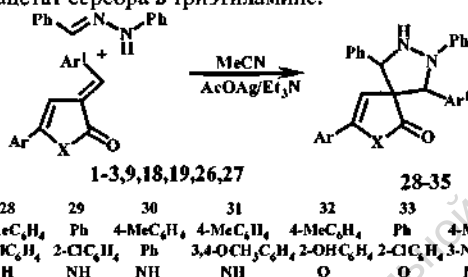


Взаимодействие 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-онов с N-бензилиденбензиламином протекает по механизму [4+2]-циклоприсоединения, азометин, присоединяется по еноновому фрагменту пиррол-2-онов, жестко

закрепленному в s-цис-конфигурации, что сопровождается отщеплением молекулы толуола, и образованием устойчивых пирролооксазиновых структур (21-25).

3. Взаимодействие 3-арилметилден-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с активированными диарилгидразами.

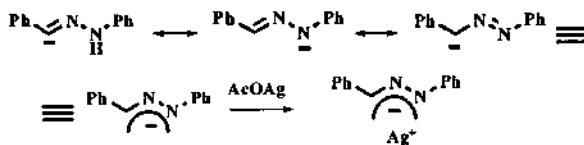
В аналогичных условиях исследовали реакцию диарилгидраза в качестве 1,3-диполя и арилметилденных производных пиррол(фуран)-2-онов в качестве диполярофилов. В результате длительного перемешивания, с нагреванием до 60°C был получен ряд пиррол(фуран)спиропиразолов 26-33. В качестве катализатора использовался ацетат серебра в триэтиламин.



В спектрах ЯМР ¹H соединений 26-33 присутствуют два синглета протонов третичных атомов углерода при 4.08-4.26 и 4.35-4.54 м.д., свидетельствующие об образовании единственного изомера. Сигнал протона при атоме азота резонирует в области 8.32-8.47 м.д., синглет протона при атоме азота пирролидинонового кольца проявляется в области 8.06-8.21 м.д.

Для 1-(Ar')-2,4-дифенил-8-(4-метилфенил)-2,3,7-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов 26-33, так же как и для спиропирролидинов, описанных выше, характерно изменение положения химического сдвига протона Н⁹. Следует отметить что, введение электроноакцепторных заместителей, приводит к смещению сигнала в слабое поле (4.42-4.59 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для незамещенного в бензольном кольце пирролспиропиразола (4.35 м.д.). Введение донорного заместителя в бензольное кольцо вызывает смещение сигнала в сильное поле (4.23-4.32).

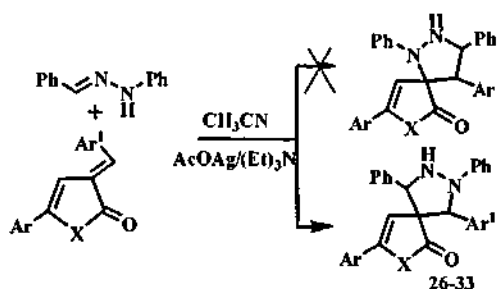
Молекула диполя стабилизируется катионом серебра, с сохранением пространственной структуры и обеспечивая высокую стереоселективность процесса.



Взаимодействие протекает в различных плоскостях, что обеспечивает минимум стерических препятствий.

Свой вклад в образование аддуктов вносит возросшая разница в электроотрицательностях атомов углерода и азота используемого в этом случае диполя.

К диполярфильному центру с повышенными стерическими требованиями проще присоединиться атому азота, чем атому углерода, электронные эффекты определяют преимущественное направление присоединения.



Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с диарилгидразоном протекает по типу [3+2]-циклоприсоединения с участием экзоциклической С=С связи с образованием единственного продукта, пирролспиропиразолов (26-33).

В случае использования диарилгидразона в качестве диполя, вероятно, атом азота, имеющий большую нуклеофильность определяет место первоначальной координации с диполярофилом, задает таким образом путь реакции в целом, что и приводит к преимущественному образованию аддуктов 1-Аг¹-2,4-дифенил-8-(4-метилфенил)-2,3,7-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов 26-33.

Таким образом, основываясь на проведенных синтетических экспериментах, можно полагать, что применяемый нами подход дает возможность получать как стерически перегруженные спирогетероциклические структуры, с β-расположением атомов N, имеющих сочлененные пирролиновый(фураноновый) и пирролидиновый циклы, так и бициклические гетероатомные системы.

4. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром

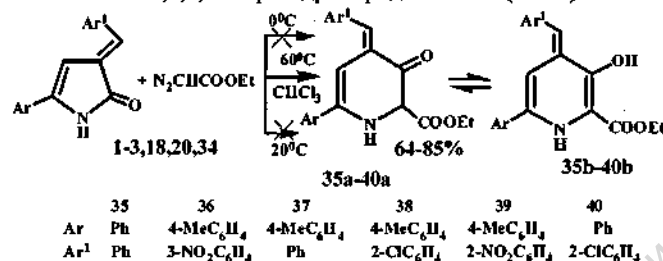
Алифатические диазосоединения могут выступать 1,3-диполями, источниками карбенов, могут реагировать как электрофилы и нуклеофилы, как кислоты и основания, являются реагентами в реакциях алкилирования, сужения и расширения циклов.

Так как диазоалканы являются трудноуловимыми и чрезвычайно нестабильными соединениями, нами в качестве диазосоединения был выбран диазоуксусный эфир, который достаточно легко можно получить посредством реакции диазотирования этилового эфира аминоксусной кислоты.

При взаимодействии 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром можно было ожидать разнообразных превращений: [1,3]-диполярное циклоприсоединение по двойной углеродной связи гетероцикла, атака по карбонильной группе с образованием эпокси производных, атака по экзоциклической двойной углеродной связи, расщепление цикла за счет внедрения в наиболее лабильные связи цикла (С-N, С-Н и N-H).

Взаимодействие арилметиленовых производных пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром было изучено в различных условиях: при 0°, 20°, 60°C. Показано, что в мягких условиях (0-20 °С) взаимодействия не происходит, вероятно, из-за влияния сложноэфирной группы, которая понижает нуклеофильную силу диазоуксусного эфира за счет образования устойчивой системы сопряжения и не позволяет провести реакцию в мягких условиях.

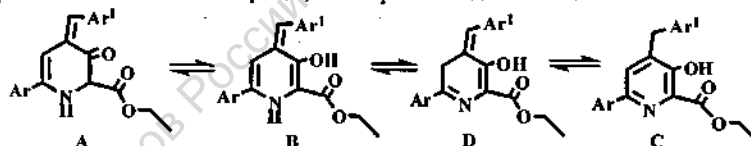
Проведение взаимодействия при 60 °С в хлороформе в течение 8-10 часов в избытке диазоуксусного эфира позволило выделить продукты, которые по данным элементного анализа и спектральным характеристикам определены нами как 2-карбэтокси-4- Ar^1 -6- Ar -1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-оны (35-40).



В ИК-спектрах соединений 35-40 отмечены интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при 1766-1777 cm^{-1} , сложноэфирной группы в области 1753-1767 cm^{-1} , сопряженных двойных связей в области 1624-1631 cm^{-1} и полосы поглощения связи NH 3175-3183 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР¹H соединения 35-40 отмечены: два сигнала винильных протонов 6.46-6.58, 7.12-7.26 м.д., мультиплеты протонов ароматических колец 7.15-8.27 м.д., протон у атома азота при 8.29-8.41 м.д., сигналы протонов сложноэфирной группы при 1.32-1.46 м.д. и 4.12-4.21 м.д. В области 10.17-10.53 м.д. наблюдается синглет, который отнесен нами к протону гидроксильной группы, что дает основание говорить о существовании соединений 35-40 в растворе полярного растворителя в другой таутомерной форме.

Анализ данных ИК, ЯМР¹H спектроскопии позволяет сделать вывод о существовании соединений 35-40 в различных таутомерных формах в зависимости от агрегатного состояния матрицы, в которой находится вещество.

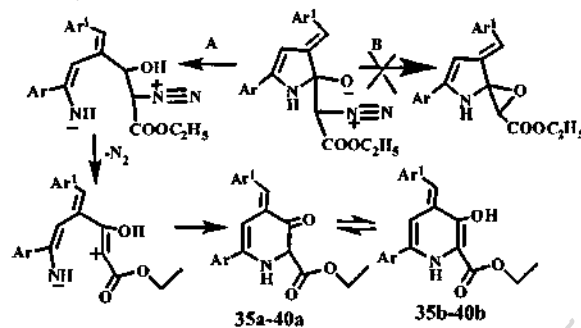


Данные ИК-спектроскопии констатируют существование соединений 35а-40а в кетоформе А, характерной для кристаллического состояния. Отсутствие сигнала метинового протона и наличие в слабом поле сигнала гидроксильной группы в ЯМР¹H спектре записанного в CDCl₃, позволяет сделать вывод о смещении равновесия в сторону энольной таутомерной формы В для соединений 35b-40b, в растворе полярного растворителя.

В данных условиях диазоуксусный эфир ведет себя как нуклеофильный реагент, и направление его атаки определяется наличием наибольшего положительного заряда δ^+ на атоме углерода субстрата.

Образование пиридинона возможно по следующему механизму: наибольший частичный положительный заряд находится на атоме углерода карбоксильной группы, именно в это положение направлена атака нуклеофильного центра диазоуксусного эфира, что сопровождается расщеплением кольца по связи C²-O и образованием промежуточного цвиттер-иона, который в полярных растворителях склонен к элиминированию молекулы азота за счет поляризации связи C-N.

Последующая гетероциклизация цвиттер-иона приводит к образованию пиридин-3-она с выходами 60-70%.



Не исключалась возможность стабилизации интермедиата за счет образования эпоксисоединений. Однако, как уже было сказано, на основе физико-химических характеристик показано, что направление В не реализуется.

5. Возможные направления практического использования полученных соединений

Испытания проводились в Саратовском государственном аграрном университете им. Н.И. Вавилова (автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. Гусаковой Н.Н.). Ростостимулирующая активность ряда соединений исследовалась на зернах пшеницы, которые замачивались в растворах изучаемых соединений с концентрацией 10^{-4} моль/л. Контролем служили семена, замоченные в дистиллированной воде и иммуноцитифите.

Все исследуемые соединения прошли лабораторные испытания, из них выделено соединение 14, проявившее выраженное ростостимулирующее действие, рекомендовано и произведено полевое испытание

На основании полученных данных можно сделать следующее заключение: соединение 14 значительно увеличивает рост корневой системы пшеницы и оказывают ростостимулирующее влияние на уровне ИМ на всхожесть семян, площадь листьев, высоту и количество колосьев.

Продолженная по изучению ростостимулирующей активности работа позволяет определить направление исследований и выделить наиболее ценные объекты для дальнейшего изучения.

На основании компьютерного прогноза, выполненного с помощью программы PASS, выявлены структуры с высокой степенью вероятности (до 93%) проявления различных видов биологической активности (антикоагулянтной, тромболитической, психотропной).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза и впервые получены спирогетероциклы, включающие спиросочлененные пирролиноновый/фураноновый и пирролидиновый/пиразолиновый фрагменты.

2. Установлено, что [3+2]-циклоприсоединение азометинилдов симметричного и асимметричного строения к 3-арилметилден-3Н-пиррол(фуран)-2-онам происходит согласованно и синхронно по экзоциклической этиленовой связи с образованием диазаспиноненонов и оксоазаспиноненонов.

3. Методами ЯМР¹H и ¹³C и данными РСА для ключевых структур, доказано, что в ходе реакции получается только один регио- и стереоизомер. Установлены границы применимости данной реакции в зависимости от заместителей в исходных реагентах.

4. Установлено, что наличие нитрогруппы в арилметиленовом фрагменте меняет направление реакции, приводит к образованию аддуктов гетерореакции [4+2]-циклоприсоединения с участием сноровой системы изучаемых соединений.

5. Найдено, что ход реакции [3+2]-циклоприсоединения активированных диарилгидразонов к 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онам задает атом азота диполя, обладающий большей нуклеофильностью, с образованием 1-(Ar¹)-2,4-дифенил-8-(4-метилфенил)-2,3,7-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-6-онов.

6. Предложен метод синтеза 2-карбэтокситетрагидропиридинов на основе взаимодействия 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром, реакция протекает по карбонильной группе гетероцикла. Показано, что существование продуктов в различных таутомерных формах зависит от агрегатного состояния матрицы, в которой находится вещество.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с азометинами несимметричного строения. // Бутлеровские сообщения. 2011. Т.28. №17. С.77-80.
2. Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онов с диазоуксусным эфиром. // Бутлеровские сообщения. 2011. Т.28. №17. С.81-83.
3. Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Необычное протекание реакции циклоприсоединения азометиннов к арилметилен-3Н-пиррол-2-онам. // Современные проблемы науки и образования. 2011, №6. С.37-41.
4. Транковский А.Б., Бурухина О.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие арилметилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с диазоуксусным эфиром. // Фундаментальные исследования. 2007. №5. С. 79-80.
5. Транковский А.Б., Бурухина О.В., Егорова А.Ю. Взаимодействие арилен-3Н-фуран-2-онов с диазоуксусным эфиром. // Материалы 14 Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2007». М.: Изд-во «Мысль», 2007. Т.2. С. 154.
6. Транковский А.Б., Бурухина О.В., Камнева И.Е., Тимофеева З.Ю. Взаимодействие замещенных пиридин-3-онов с гидразином. // «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Межвуз. сб. науч. трудов VI Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2007. С. 69-71.
7. Транковский А.Б. Арилметиленовые производные пиридин-3-онов в реакции с гидразином. // Материалы XV международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам. Ломоносов-2008 «Химия». Москва: Изд-во МГУ, 2008. С. 519.
8. Транковский А.Б., Баландина Т.А., Камнева И.Е. Взаимодействие азометиннов с 3-арил-метилен-3Н-пиррол(фуран)-2-онами. // Материалы XVI международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2009». М.: Изд-во МГУ, 2009. С. 98.
9. Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилметилен-3Н-пиррол-(фуран)-2-онов с основаниями Шиффа. // Материалы Международной конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск, 2009. С. 170.
10. Транковский А.Б. Циклоприсоединения гидразона к 3-арилметилен-3Н-пиррол-2-онам. // Материалы Межд. молодежного науч. форума «Ломоносов-2010». [Электронный ресурс]. М.: МАКС Пресс, 2010.

11. Егорова А.Ю., Чадина В.В., Аппсцова Т.В., Транковский А.Б. 3-Арилметилден-3Н-фуран-2-оны в реакциях с С-нуклеофилами. // Сборник статей II Международной конф. «Техническая химия. От теории к практике». Пермь. 2010. С. 164-168.
12. Транковский А.Б., Чадина В.В., Егорова А.Ю. Закономерности в реакциях циклоприсоединения в ряду 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-онов. // Сборник статей II Междунар. конф. «Техническая химия. От теории к практике». Пермь. 2010. С. 413-416.
13. Транковский А.Б., Чадина В.В., Егорова А.Ю. Реакции диаоуксусного эфира с арилметилденными производными 2Н-пиррол-2-онов // Материалы Всероссийской молодежной конф.-школы «Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлорганической химии XXI века». Санкт-Петербург. 2010. С. 109.
14. Транковский А.Б., Чадина В.В., Егорова А.Ю., Балацдина Т.А. Пиррол-2-оны в реакциях циклоприсоединения с диаоуксусным эфиром и 1,3-диполями. // Межвуз. сб. науч. тр. VII Всеросс. конф. молодых уч. с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: ООО Изд-во «КУБиК», 2010. С. 124-126
15. Транковский А.Б., Чупрышенко Н.В., Егорова А.Ю. Синтез спироочлененных производных фуран-2-она и пиррол-2-она с несимметричными азометинидами. // Межвуз. сборник науч. тр. VIII Всеросс. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Изд-во «КУБиК», 2011. С. 77-80.
16. Транковский А.Б., Егорова А.Ю., Чупрышенко Н.В. Синтез новых спироазгетероциклических систем. // Тез. докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Волгоград, 2011. Т. 1. С. 400.
17. Trankovsky A.B., Kamneva I.E., Egorova A.U. 1,3-Dipolarcycloaddition of Schiff bases to 3- arylmethelene-3H- pyrrol(furan)-2-ones. // Abstracts of the Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress". Saint-Petersburg, 2009. P. 196
18. Транковский А.Б., Чадина В.В., Егорова А.Ю., Балацдина Т.А. Эффективный метод синтеза замещенных триазаспироненонов. // Сб. тез. III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста. 2010. С. 199.
19. Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения в ряду 3-арилметилден-3Н-фуран(пиррол)-2-онов. // Тез. докл. Всеросс. Конф. По орг. химии. ИОХ РАН. М., 2009. С. 406.
20. Транковский А.Б., Бурухина О.В., Егорова А.Ю. Синтез замещенных пиридин(пиран)-3-онов и реакции с гидразином. // Тез. докл. XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. 2007. С. 321.

Подписано в печать 24.11.2011.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура Times
Объем 1,25 печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 287-Г

Типография СГУ
г. Саратов, ул. Б. Казачья 112а
тел.: (845-2) 27-33-85

11 - 23859

2011A
23859

Из фондов Российской национальной библиотеки