005061456

На правах рукописи

ЩЕКИНА МАРИЯ ПАВЛОВНА

СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОАТОМНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОАЗИНОВЫХ И –АЗОЛОВЫХ РЯДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ (АМИНО)КЕТОНОВ И (ТИО)КАРБАМИДОВ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

6 МАЙ 2013

Саратов – 2013

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

Научный руководитель: **Клочкова Ираида Николаевна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Голиков Алексей Геннадиевич**
доктор химических наук, доцент
ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского», заведующий кафедрой фармацевтической химии

Гринёв Вячеслав Сергеевич
кандидат химических наук
ФГБУН Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО Астраханский государственный технический университет (г. Астрахань)

Защита состоится 27 июня 2013 года в 16 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 по химическим наукам при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии СГУ.

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

Автореферат разослан 25 мая 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Соединения гидроазиновых и –азоловых рядов как природного, так и синтетического происхождения являются биологически активными веществами широкого спектра действия. Пиримидиновый и имидазольный гетероциклы, а также их ковалентно модифицированные производные представляют структурную основу эндогенных регуляторов клеточного метаболизма, участвующих в синтезе белка, формировании иммунной системы, механизмов передачи наследственности и других важнейших процессах жизнедеятельности.

Их синтетические аналоги представляют интерес как потенциальные нейро- и ноотропные средства, антибиотические вещества, антиоксиданты, иммуномодуляторы, регуляторы ферментативной активности и растительного морфогенеза. Указанные виды биоактивности представляют приоритетные направления создания новых лекарственных препаратов и средств защиты растений. Востребованность последних постоянно возрастает в связи с полирезистентностью патогенов и дестабилизацией экологической обстановки, что определяет **актуальность** данного исследования, направленного на разработку доступных методов получения синтетических аналогов природных биорегуляторов.

Одним из перспективных направлений синтеза гидроазиновых и –азоловых систем является гетероциклизация насыщенных и сопряженных карбонильных, аминокарбонильных, (тио)карбамидных соединений, осуществляемая посредством реакции циклоконденсации и циклоприсоединения.

Имеющиеся в литературе сведения относительно этих взаимодействий касаются, в основном, разработки препаративных аспектов циклизации наиболее простых по структуре субстратов. Гетероциклизация полифункциональных карбонильных и тиокарбамидных соединений представлена меньшим числом публикаций.

β-Аминокетоны как субстраты гетероциклизации ранее не изучались. Недостаточно полно представлены и теоретические аспекты этих реакций, осуществляемых в режиме многокомпонентного взаимодействия: стадийность и механизм, регио- и стереонаправленность процесса, влияние на направление реакций и выход целевых продуктов структурных особенностей, условий (природа катализатора, растворителя, тип активации) и других факторов. Настоящее исследование выполнено в русле указанных проблем, что также определяет его **актуальность.**

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г.Чернышевского по теме: «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу» (№ Госрегистрации 01201169641).

Цель работы. Регио- и стереонаправленный синтез полигетероатомных соединений гидроазиновых и –азоловых рядов посредством мультикомпонентных и

внутримолекулярных реакций насыщенных и сопряженных моно- и диенонов, β-аминокетонов, тиокарбамидов и их производных.

Научная новизна. Впервые осуществлены реакции насыщенных кетонов Манниха алифатического и алициклического рядов с ароматическими альдегидами и (тио)карбамидами в условиях апротонного кислотного катализа с образованием неизвестных ранее функционально замещенных циклических тиокарбамидов дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов.

Впервые осуществлено регионаправленное взаимодействие сопряженных β-аминокетонов с С-нуклеофилом. Получены аннелированные пиримидинпирановые системы с выходами до 75%.

Показано, что альтернативным способом получения аннелированных и спиросочлененных пиримидинтионов является модификация реакции Биджинелли путем использования тиобарбитуровой кислоты как поставщика 1,3-дикарбонильного фрагмента в условиях апротонного кислотного катализа.

Впервые изучено химическое поведение сопряженных β-аминокетонов в условиях основного катализа. Выявлены новые синтетические возможности этих субстратов.

Показано, что тиосемикарбазоны алициклических β-аминокетонов являются перспективными субстратами регионаправленного синтеза спиросочлененных тиадиазолинов посредством внутримолекулярной гетероциклизации в кислых средах. Выявлена зависимость регионаправленности процесса от типа активации.

Осуществлены реакции моно- и кросс-сопряженных арил(фурил)метилиденалканонов, имеющих различные периферические заместители, с диполями, построенными по типу илида азометина, протекающие как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Установлена стереоселективность и регионаправленность взаимодействия.

Химическое и пространственное строение новых гетероциклических соединений и полиядерных молекулярных ансамблей гидроазиновых и –азоловых рядов, состав реакционных смесей, а также схемы реакций и механизмы их реализации представлены на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, в том числе двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной (COSY, HSQC, HMBC) и разностной (NOE 1D) спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа.

Полученные новые данные расширяют известные представления о методологии мультикомпонентных взаимодействий и химии многоцентровых карбонильных, аминокарбонильных и (тио)карбамидных соединений.

Практическая значимость заключается в разработке эффективных способов получения моно- и полиядерных, в том числе аннелированных и спиросочлененных полифункциональных соединений и молекулярных ансамблей, дизайн которых включает гидропиримидиновые, гексагидрохиназолиновые, морфолиновые, пирролидиновые, тиадиазолиновые, фурановые и другие фармакофорные фрагменты.

В рядах гетероциклических (тио)карбамидов обнаружены вещества, проявляющие свойства многофункциональных регуляторов растительного морфогенеза и иммуномодуляторов сельскохозяйственных культур.

На защиту выносятся результаты исследований по:

• разработке препаративных и теоретических аспектов регио- и стереонаправленного синтеза полигетероатомных соединений гидроазоловых и –азиновых рядов в условиях многокомпонентных взаимодействий;

• выявлению новых аспектов химии насыщенных и сопряженных кетонов Манниха как эффективных субстратов синтеза гетероциклических карбамидов гидроазиновых и –азоловых рядов, а также спиродигидропирановых систем;

• установлению стереоселективности и регионаправленности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в рядах сопряженных моно- и диенонов;

• обоснованию и подтверждению схем мультикомпонентных взаимодействий;

• установлению химического и пространственного строения функционально замещенных конденсированных, спиросочлененных соединений гидроазоловых и –азиновых рядов, а также полиядерных гетероциклических молекулярных ансамблей спектральными методами (ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, COSY, HSQC, HMBC, NOE 1D) и РСА;

• выявлению в рядах синтезированных соединений эффективных и экологически безопасных регуляторов растительного морфогенеза и иммуномодуляторов сельскохозяйственных культур.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Кисловодск, 2009); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2009, 2010, 2011, 2012); III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения А.Н. Коста (Москва, 2010); VII, VIII Всероссийских (с международным участием) конференциях молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2010, 2011); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); II Всероссийском научно-практическом форуме «Экология: синтез естественнонаучного, технического и гуманитарного знания» (Саратов, 2011); Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012); 16-ой Международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2012); Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив» (Саратов, 2012); VI International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. CNCH-2012» (Kharkov, Ukraine, 2012).

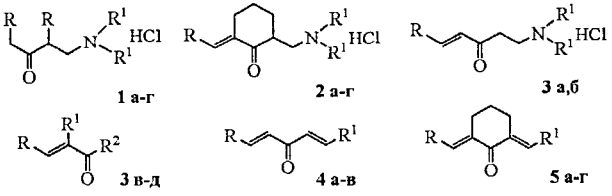
Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 глава в монографии, 8 статей в сборниках научных трудов, 11 тезисов докладов, 1 патент.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 179 страницах, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 147 наименований, 31 таблицу, 20 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных карбонильных и карбамидных соединений

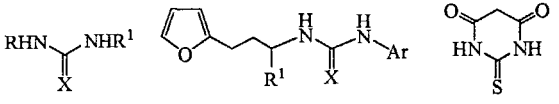
В качестве исходных субстратов в работе были использованы моно- и диеноны циклического и ациклического строения **1-5**, в том числе, β-аминокетоны **1-3**, содержащие карбо- и гетероциклические заместители, полученные посредством кротоновой конденсации соответствующих монокарбонильных соединений в условиях основного катализа.



1 а-г **2 а-г** **3 а,б** **3 в-д** **4 а-в** **5 а-г**

1: R= H, R^1= -CH_3 (**а**); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3 (**б**); R= H, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- (**в**); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- (**г**).
2: R= Ph, R^1= -CH_3 (**а**); R= Ph, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- (**б**); R= Fu, R^1= -CH_3 (**в**); R= Fu, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- (**г**).
3: R= Fu, R^1= -CH_3 (**а**); R = Ph, R^1= -CH_3 (**б**); R= Ph, R^1= H; R^2= CH_3 (**в**); R= Fu; R^1= H; R^2= CH_3 (**г**); R= Ph, R^1+R^2= -$(CH_2)_3$- (**д**).
4: R= Fu, R^1= pCl-C_6H_4 (**а**); R= Fu, R^1= oCl-C_6H_4 (**б**) R= Fu, R^1= mNO_2- C_6H_4 (**в**);
5: R= Fu, R^1= C_6H_5 (**а**); R= Fu, R^1= pCl-C_6H_4 (**б**); R= Fu, R^1= mNO_2- C_6H_4 (**в**); R= Fu, R^1= oCl-C_6H_4 (**г**).

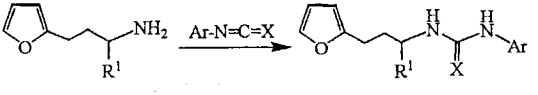
В качестве ключевых карбамидных реагентов использовались карбамид, тиокарбамид, тиосемикарбазид, а так же их арил(гетарил)производные и циклический тиокарбамид – тиобарбитуровая кислота.



6 а-г, л, м **6 д-и** **6 к**

6: R=R'=H, X= S(**а**); R=R'=H, X= O(**б**);R=H, R'=NH_2, X=S (**в**); R=C_6H_5, R'=NH_2, X=S (**г**); R= CH_3, Ar= C_6H_5, X= O(**д**); R= CH_3, Ar= 2,4-Cl_2-C_6H_5, X= O(**е**);R= CH_3, Ar= C_6H_5, X=S (**ж**); R= H, Ar= C_6H_5, X= O(**з**);R= i-C_4H_9, Ar= C_6H_5, X=O (**и**); R= NH_2, R'= H (**л**); R= NH_2, R'= C_6H_5 (**м**)

Фурилалкилкарбамиды **6д-и** получены ацилированием фурилалкиламинов арилизо(тио)цианатами.



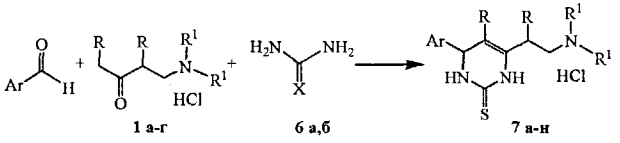
6 д-и

Фурилалкилкарбамиды **6д-и** могут использоваться в синтезе циклических мочевин гидроазиновых рядов, а также представляют самостоятельный практический интерес.

2. β-Аминокетоны в трехкомпонентном синтезе пиримидин- и гексагидрохиназолинтионов

Нами впервые для синтеза производных пиримидинтионового ряда в качестве карбонильной составляющей использованы кетоны Манниха ациклического и алициклического строения.

Реакция проводилась как трехкомпонентная конденсация кетонов Манниха, (тио)мочевины и ароматических альдегидов взятых в эквимолярном соотношении в присутствии катализатора – кислоты Льюиса ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $BF_3 \cdot OEt_2$, $(CH_3)_3SiCl$) в растворителе – смеси диметилформамида и ацетонитрила в соотношении 1:2 соответственно, при перемешивании и нагревании в течение 12 часов. Наилучшие результаты получены при использовании триметилсилилхлорида (TMSCl). При этом выходы пиримидинтионов достигают **7а-н** 52%.

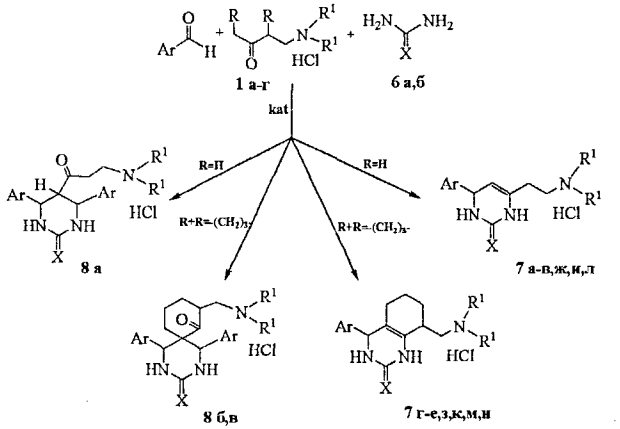


7: X= S: R= H, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (а); R= H, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (б);R= H, R^1= -CH_3, Ar= mNO_2-C_6H_4 (в); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4(г); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (д); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= mNO_2-C_6H_4 (е); R= H, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-, Ar= oCl-C_6H_4 (ж); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1+R^1= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-, Ar= oCl-C_6H_4 (з); R= H, R^1= -CH_3, $(CH_3)_2N$-C_6H_4 (и); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= $(CH_3)_2N$-C_6H_4 (к).

X= O: R= H, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (л); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (м); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= mNO_2-C_6H_4 (н).

Установлено, что основными факторами, влияющими на выход целевых продуктов, являются строение исходного карбонильного соединения, характер замещения в ароматическом кольце для бензальдегидов, а также тип кислоты Льюиса, используемой в качестве катализатора.

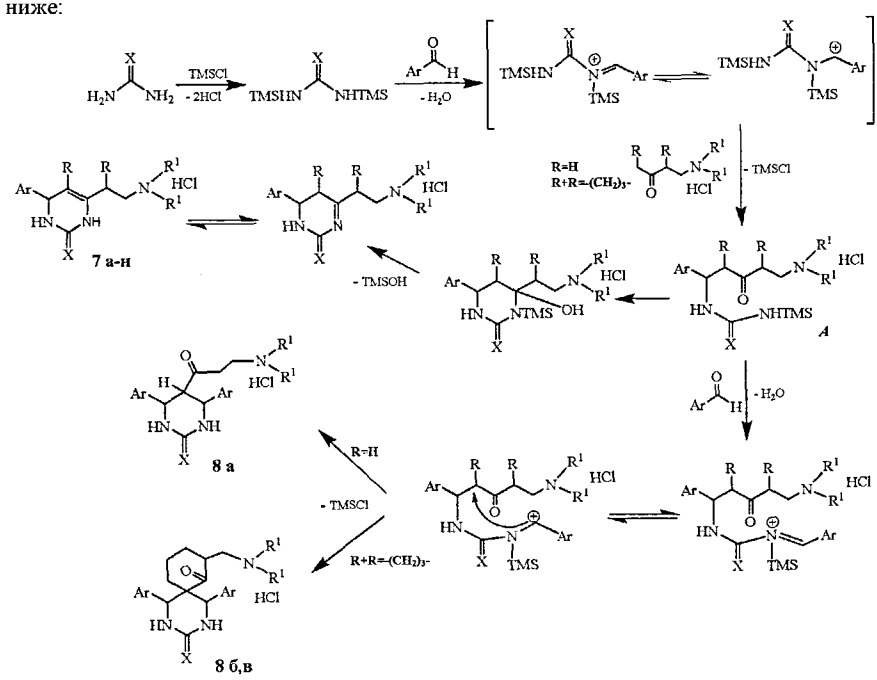
Хроматографический контроль за ходом реакции показал наличие в реакционной смеси минорных продуктов, которые в некоторых случаях **(8а-в)** были выделены с выходом 12-25% и охарактеризованы.



8: X= S: R= H, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (а); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar= oCl-C_6H_4 (б); R+R= -$(CH_2)_3$-, R^1= -CH_3, Ar=mNO_2- C_6H_4 (в).

В спектре ЯМР ^{1}H дигидропиримидинтиона **8а** имеется мультиплетный сигнал при 2.86 м.д., соответствующий сигналу протона при третичном углеродном атоме. Для соединений **8б,в** характеристичными в спектре ЯМР ^{13}C являются сигналы спироциклического атома углерода (88.7-88.9 м.д.). Для всех дигидропиримидин-2-(ти)онов (**7а-в,ж,и,л, 8а**) и гексагидрохиназолин-2-тионов (**7г-е,з,к,м,н, 8б,в**) в слабых полях регистрируются раздельные сигналы протонов при атомах азота гетерокольца (8.30-8.56; 8.65-8.73 м.д.), что является спектральным доказательством преимущественного существования (тио)карбонильной таутомерной формы и позволяет отнести полученные соединения к классу циклических (тио)мочевин. В спектре ЯМР ^{13}C атом углерода карбонильной и тиокарбамидной групп обнаруживаются в слабопольной области спектра: 208.4-210.2 м.д. и 189.8-192.6 м.д. соответственно.

Схема каскадного процесса с учетом его региоселективности представлена ниже:



На первой стадии происходит активация тиоамидной группы тиомочевины триметилсилилхлоридом. Образующийся интермедиат далее реагирует с ароматическим альдегидом с образованием мезомерно стабилизированного карбамоилиминиевого катиона в результате нуклеофильного присоединения незамещенной амидогруппы к электронодефицитному карбонильному атому углерода. Далее катион взаимодействует с исходным β-аминокетоном с образованием интермедиата *A*, который впоследствии внутримолекулярно циклизуется в

гидропиримидиновую систему **7а-н**. Образование минорных продуктов **8а-в** является следствием конкурентного процесса межмолекулярной конденсации интермедиата *A* с ароматическим альдегидом. Заключительной стадией является регененерация TMSCl. В растворе возможна прототропная таутомерия гидропиримидинтионов, в твердом состоянии кристаллизуется енаминная таутомерная форма **7а-н**.

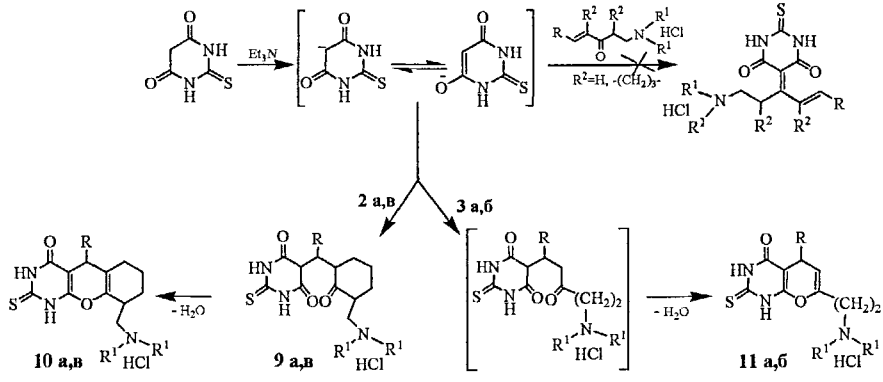
Таким образом, показана перспективность использования кетонов Манниха в трехкомпонентном синтезе тиокарбамидов гидропиримидиновых рядов.

3. Взаимодействие сопряженных β-аминокетонов с циклическим тиокарбамидом. Синтез конденсированных производных пиримидинтионов

С целью получения новых сложно построенных представителей функционально замещенных циклических карбамидов гидропиримидинового ряда изучено взаимодействие сопряженных карбонильных субстратов с СН-кислотами на примере тиобарбитуровой кислоты.

Синтез дигидропиримидинтионов **9** и **11а,б** проводился в присутсвии триэтиламина при нагревании в спиртовой среде эвкимолярных количеств реагентов. В данных условиях происходит ионизация тиобарбитуровой кислоты с образованием мезомерно стабилизированного аниона, который реагирует с сопряженным субстратом по реакции 1,4-присоединения с образованием аддуктов Михаэля. Отсутствие в спектре ЯМР ^{1}H продуктов реакции синглета в области слабых полей (винильный протон) исключает протекание реакции Кневенагеля.

Продукт алкилирования тиобарбитуровой кислоты **9**, можно рассматривать как интермедиат синтеза конденсированных производных пиранопиримидинового ряда, образование которых иллюстрирует следующая схема:



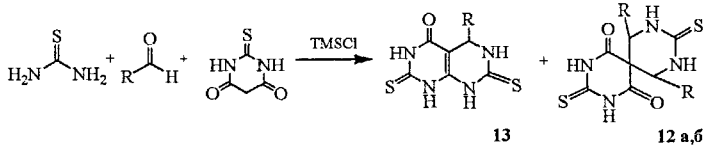
9, 10: R= Ph, R^1= CH_3 (а); R= α-Fur, R^1= CH_3 (в); **11**: R= α-Fur, R^1= CH_3 (а); R= Ph, R^1= CH_3 (б)

Наличие в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **10,11** сигналов амидного (178,7 – 180,0 м.д.) и тиоамидного (188.6 – 190.0 м.д.) атомов углерода подтверждает образование продуктов внутримолекулярной циклизации. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **9** наблюдается сигнал карбонильного атома углерода кетогруппы (210.5 м.д.).

Таким образом, впервые осуществлен регионаправленный синтез конденсированных циклических тиокарбамидов пиранопиримидинового ряда с выходом до 75% при взаимодействии сопряженных кетонов Манниха с С-нуклеофильным реагентом.

С целью разработки альтернативного способа получения аннелированных и спиросочлененных пиримидинтионов был осуществлен трехкомпонентный синтез бисгидропиримидинтионов **12,13** в условиях апротонного катализа с использованием тиобарбитуровой кислоты. Реакция проводилась в среде диметилформамида и ацетонитрила в присутствии триметилсилилхлорида. Были выделены индивидуальные спиропиримидинтионы **12а,б** с выходами до 54% и гексагидропиримидинон **13** с выходом 36%.

Процесс протекает по схеме каскадных реакций карбамоилиминиевого интермедиата, рассмотренной выше (раздел 2), о чем свидетельствуют спектральные характеристики продуктов **12, 13**.



12: R= oCl-C_6H_4 (а); R= mNO_2-C_6H_4 (б); **13:** R= oCl-C_6H_4
ЯМР ^{13}C, м.д.: 12 (а,б): 88.8-89.8 C_{spiro}; 53.76-54.8 C7, C11
13: 165.7-162.6 C=O; 186.6-192.0 C=S

Таким образом, нами показано, что модификация реакции Биджинелли путем использования тиобарбитуровой кислоты как поставщика 1,3-дикарбонильного фрагмента в условиях апротонного кислотного катализа приводит к биспиримидинтионам аннелированного и спиросочлененного строения с удовлетворительными выходами.

4. Превращения β-аминокетонов в условиях основного катализа. Синтез спиродигидропирановых и гексагидрохиназолиновых систем

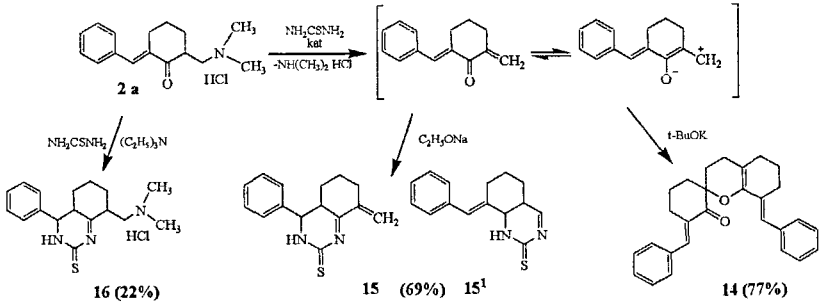
Для изучения химического поведения этих субстратов при гетероциклизации в условиях основного катализа нами использованы алкоголяты (третбутилат калия, этилат натрия) и триэтиламин.

Установлено, что направление гетероциклизации определяется природой катализатора. В присутствии сильного основания (*t*-BuOH) реакция протекает региоспецифично с образованием продукта межмолекулярной спироциклизации **(14)** карбонильной и енольной форм α-метиленового интермедиата. Соединений 4Н-дигидропиранового ряда **14** получено с выходом 77%

Присутствие этилата натрия приводит к региоселективному процессу взаимодействия дезаминированного субстрата с тиомочевиной и образованию региоизомерной смеси соединений **15**, **15^1** вследствие внутримолекулярной циклизации продуктов конденсации Кневенагеля с суммарным выходом 69%. При использовании органического основания ($(C_2H_5)_2N$), вероятно имеют место конкурирующие процессы конденсации, циклоконденсации и азациклизации

вследствие чего образуется сложная смесь продуктов, из которой был выделен гексагидрохиназолинтион **16** с препаративным выходом 22%.

Вероятная схема превращений сопряженного β-аминокетона **2a** представлена ниже:



Состав и структура мажорных продуктов **14-15** установлена на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного (для соединения **14**) анализов. В спектрах ЯМР ^{1}H регионзомерной смеси **15, 15^{1}** наблюдаются синглетные сигналы винильных протонов (4.62, 5.20 м.д.) примерно равной интенсивности, что свидетельствует о преимущественном образовании изомера **15^{1}.** В спектре ЯМР ^{13}C соединений **14** присутствует сигналы спироциклического атома углерода (78.9 м.д.) и кетонной карбонильной группы (211.1 м.д.).

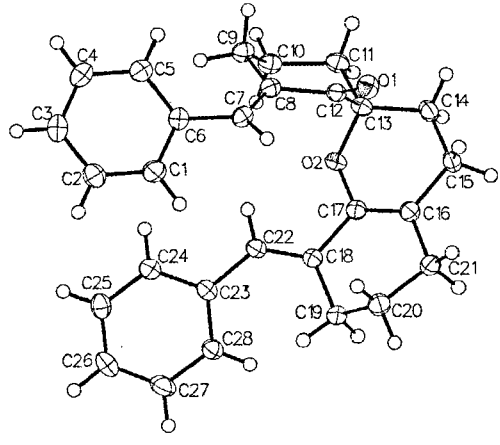


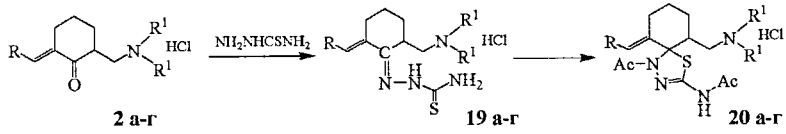
Рис. 1 Молекулярная структура соединения 14 по данным РСА.

5. Внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонов алициклических β-аминокетонов. Синтез спиросочлененных полифункциональных тиадиазолинов

Внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонов сопряженных β-аминоциклоалканонов ранее не изучалась.

Тиосемикарбазоны циклических β-аминокетонов были получены путем нуклеофильного взаимодействия тиосемикарбазида **6в** и соответствующих β-аминокетонов **2а-г.**

Внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонов **19** с образованием ранее неизвестных тиадиазолинов **20а-в** осуществлялась в среде пиридина в присутствии уксусного ангидрида. Наилучшие результаты достигнуты при использовании MW активации.



1) 48-65% (t=115^{0}C)
2) 78-80% (MW)

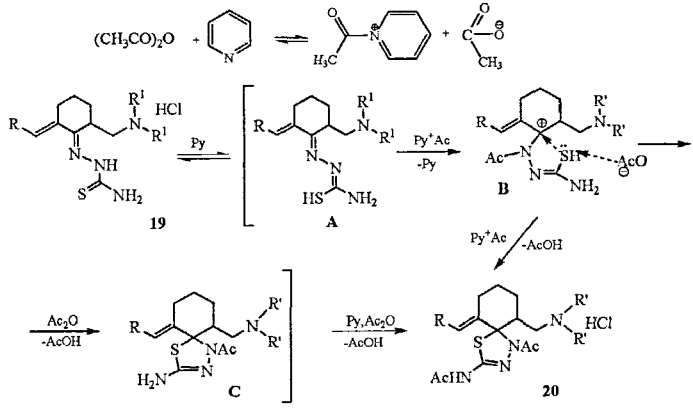
19, 20: R= C_6H_5, R'= $-CH_3$ (а); R= C_6H_5, R^1+R^1= $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ (б); R=Fu, R'= $-CH_3$ (в); R= Fu, R^1+R^1= $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ (г).

ЯМР ^{1}H, м.д.: 19 (а-г): 8.25, 8.06, 10.25 с NH, NH_2; 5.69 с =CH; 6.20-7.80; 1.61-2.16 м CH_2,CH

ЯМР ^{1}H, м.д.: 20 (а-г): 10,25; 9,42 с NH; 6,25-6,65 с =CH; 6.85-8.60 м Ar; 1,34-2,79 м CH_2,CH; 3.30-3.82 д CH_2N

ЯМР ^{13}C, м.д.: 20 (а-г): 78.9-80.8 C_{spiro}.

Вероятная схема реакции включает первоначальное ацилирование первичной амидогруппы тиосемикарбазона. Образующаяся уксусная кислота вследствие высокой поляризующей способности благоприятствует реализации ионного механизма гетероциклизации и способствует тиолизации субстрата **19** с образованием интермедиата ***A***. Последний ацилируется по азометиновому фрагменту ***B*** и гетероциклизуется с образованием моноацетилтиадиазолина ***C***. На последней стадии происходит стабилизация образовавшегося тиадиазолинового цикла путем ацилирования свободной вторичной аминогруппы с образованием целевого продукта реакции.



Мониторинг реакции методом ВЭЖХ позволил установить различия в скорости ацетилирования азотистых нуклеофильных центров. Наибольшую скорость ацилирования, катализируемого пиридином, имеет азометиновый фрагмент тиосемикарбазона, вследствие чего образуется моноацетилтиадиазолин *C*, который далее подвергается исчерпывающему ацетилированию с образованием тиадиазолинов **20**.

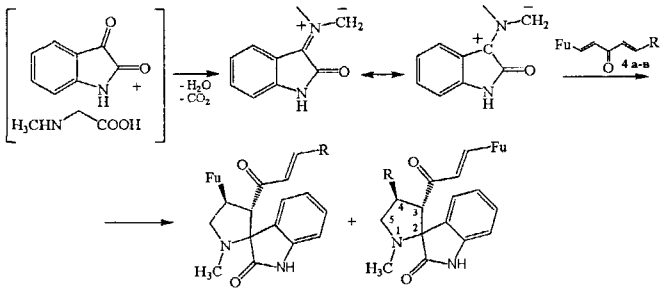
Таким образом, нами разработан препаративно удобный метод синтеза сложно построенных соединений тиадиазолинового ряда на основе алициклических аминокарбонильных субстратов и представлена вероятная схема регионаправленной гетероциклизации β-аминокетонов в условиях кислотного катализа с образованием спиросочлененных тиадиазолиновых систем.

6. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединенияв ряду сопряженных α,β-непредельных кетонов. Стереонаправленный синтез спиросочлененных полиядерных систем гидроазоловых рядов

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения широко используется в органическом синтезе для моделирования различных гетероциклических систем.

Нами впервые были использованы в качестве диполярофилов кросс-сопряженные диарилметилиденкетоны несимметричного строения **3в-д** и **4а-в,** в том числе содержащие фурилметилиденовый заместитель. Реакция осуществлялась как трехкомпонентное взаимодействие эквимолярных количеств ненасыщенного кетона, индолин-2,3-диона и N-метилглицина.

Илид азометина в качестве 1,3-диполя генерировался *in situ*:



21A,B: R= $pClC_6H_4$ (а); R= $oClC_6H_4$ (б); R= $mNO_2C_6H_4$ (в)

На основании спектральных характеристик синтезированных соединений **22** установлено, что при использовании в качестве диполярофилов арилфурилметилиденацетонов **4а,б,д** реакция протекает с образованием смеси региоизомерных продуктов **21A, 21B** с суммарным выходом до 70%.

В спектрах полученных соединений **21B а-в** ЯМР ^{1}H отмечены дублетные сигналы диастереотопных атомов водорода при углероде С5 пирролидинового кольца 3.39-3.61 м.д. и 3.53-3.99 м.д. (J = 8.8-9.1 Гц), мультиплетные сигналы протонов при С4 4,32-4,62 м.д., дублеты протонов С3 3.98-3.99 м.д. (J = 8.8-9.1 Гц). Отмечены ключевые сигналы минорного изомера **21A** - протонов С3 3.98-4.22 м.д. (д, J = 9.0-9.4

Гц) и мультиплеты С4 4.36-4.62 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}С присутствуют сигналы sp^3-гибридизированных атомов углерода пирролидинового фрагмента 43.6-43.7 м.д. (С4), 60.6-65.3 м.д. (С3), 60.3-60.5 м.д. (С5), спироциклического атома углерода С2 73.7-75.2 м.д., углнродного атома амидной (179.6-179.8 м.д.) и карбонильной групп (194.7-198.3 м.д.).

В спектре HSQC соединения **21в** отмечены кросс-пики соответствующие корреляции протонов и атомов углерода положений С4, С5, С3 соответственно: 4.54 м.д./43.4 м.д., 3.47 м.д. и 3.63 м.д./60.0 м.д. 3.99 м.д./65.33 м.д. Сигнал 74.2 м.д. не имеет кросс пика в спектре HSQC, что позволяет идентифицировать его как спироциклический атом С2, кросс-пики 8.38 м.д./123.3 м.д., 7.86 м.д./ 134.4 м.д. соответствуют корреляции протонов и атомов углерода *орто*-положений ароматического заместителя.

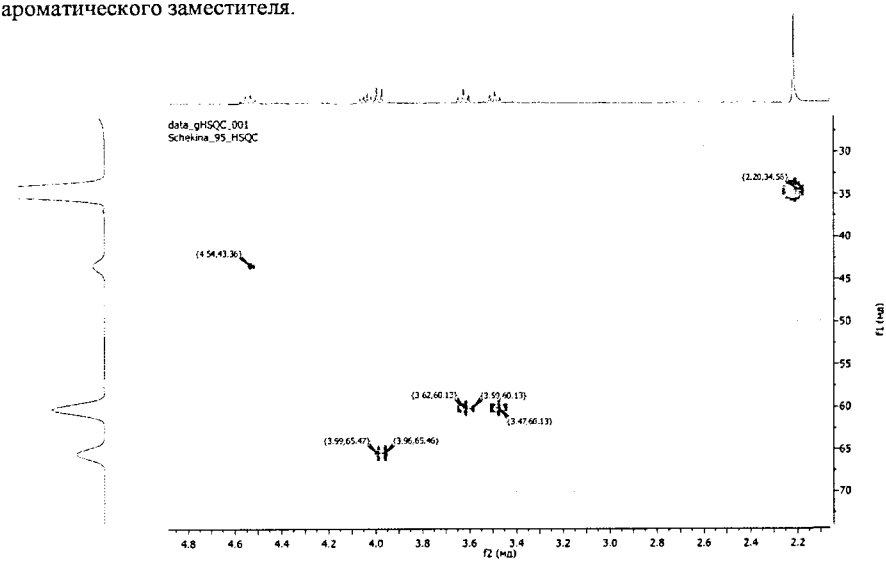


Рис. 2 Фрагмент спектра HSQC соединения 21в.

Соотношения региоизомеров **А** и **В** соединений **21а-в** определены путем сравнения интегральной интенсивности сигнала протона при С4 в спектрах ЯМР ^{1}Н (1:2,1; 1:3,0; 1:5,0) соответственно.

Преобладающий изомер был идентифицирован с привлечением данных NOE разностной спектроскопии. Так, в спектре NOE соединения **21в** при селективном возбуждении протонов С4 пирролидинового фрагмента регистрировалось увеличении интенсивности сигналов протонов орто-положений нитрофенильного заместителя (7.93 м.д., 8.41 м.д.), что однозначно подтверждает предложенную структуру **В**.

NOE усиление отмечается для одного протона диастереотопной пары при С5, при этом не регистрируется эффект Оверхаузера для протона при С3 и другого протона пары при С5, что свидетельствует о транс-конфигурации протонов при атомах С3 и С4 пирролидинового фрагмента.

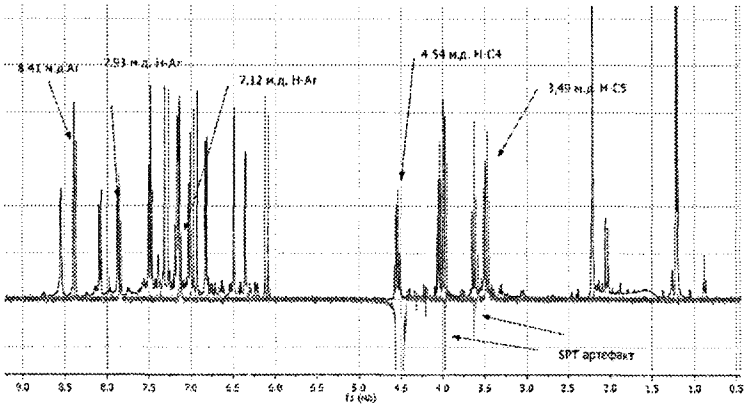


Рис. 3 Наложенные спектры ^{1}H и NOE соединения 21 в

Следует отметить наблюдаемое в спектре усиление сигнала 7.12 м.д., который соответствует протону оксоиндольного фрагмента, что свидетельствует о пространственной близости данного фрагмента и протона С4. Это дает возможность предположить, что оксондольный фрагмент ортогонален пирролидиновому кольцу.

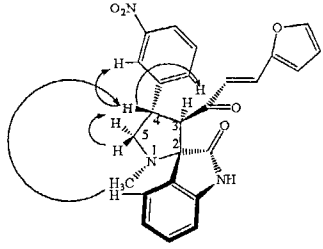


Рис. 4 Схема взаимодействующих протонов в NOE эксперименте соединения 21в

В спектре HMBC спирана **21в** отмечены кросс-пики 4.53-4.62 м.д./123.0 м.д.; 4.53-4.62 м.д./ 134.9 м.д.; 4.53-4.62 м.д./ 144.6 м.д, соответствующие корреляции протона при С4 с атомами углерода ароматического заместителя *ипсо-* и орто-положений, что также позволяет отнести мажорный продукт к структуре **В**.

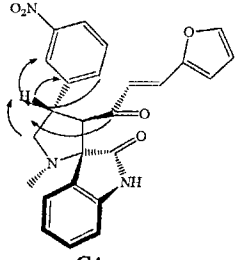


Рис.5 Схема корреляции протона при С4 пирролидинового фрагмента для изомера В

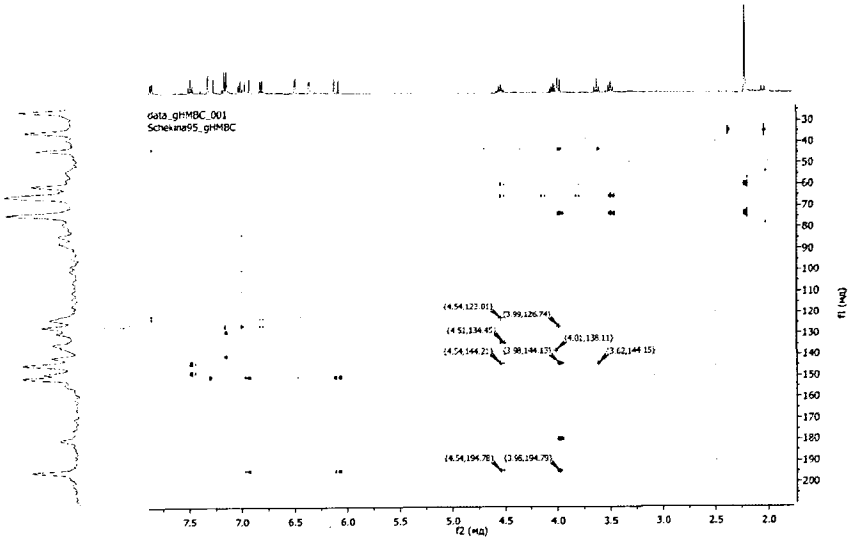
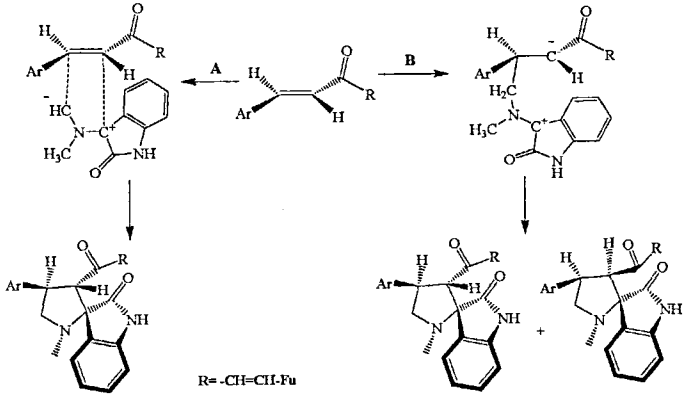


Рис. 6 Спектр HMBC соединения 21в

На основании анализа полученных сведений относительно стереохимического строения продуктов реакции была предложена схема процесса циклоприсоединения.

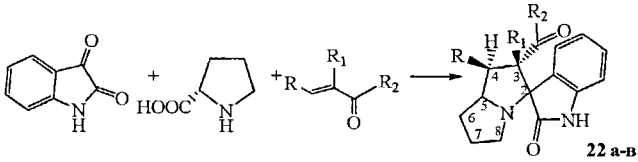
Поскольку известно, что исходные кетоны являются транс-изомерами, то образование пирролидинового цикла с трансоидным расположением протонов при С3 и С4 свидетельствует в пользу синхронного процесса циклоприсоединения диполя к диполярофилу (направление А):



В случае протекания стадийного цвиттерионного (направление В) процесса велика вероятность образования обеих геометрических форм.

Таким образом, установлено, что циклоприсоединение ациклических диенонов протекает стерео- и региоселективно с образованием региоизомерной смеси, причем, мажорному изомеру соответствует структура **В.**

При использовании в качестве диполярофилов моноенонов и пролина для генерации диполя было установлено, что реакция протекает региоспецифично с образованием пирролизидиновой системы **22.**



22: R= Ph, R^1= H; R^2= CH_3 (а); R= Ph, R^1+R^2= -$(CH_2)_3$- (б); R= Fu; R^1= H; R^2= CH_3 (в)

Структура спирооксоиндолпирролизидинов **22а-в** установлена на основании данных ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализов.

Значения КССВ протонов при С3 и С4, свидетельствуют, что циклоприсоединение протекает стереоселективно с образованием транс-изомера с диаксиальным расположением заместителей. Полученные данные ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии о пространственном строении продукта циклоприсоединения **22а** коррелируют с результатами РСА.

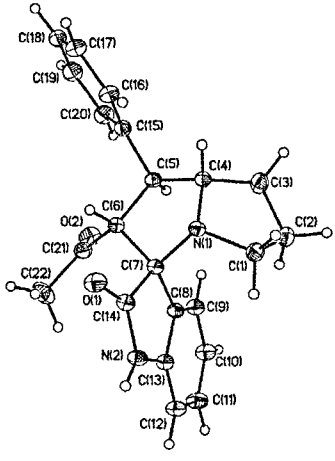


Рис. 7 Молекулярная структура соединения 22а по данным РСА

По данным РСА оксоиндольный фрагмент ортогонален пирролизидиновому: торсионный угол N(1)-C(7)-C(8)-C(9)-составляет 73.25°; валентные углы C(4)-C(5)-C(6) C(7)-N(1)-C(4) равны 104.28°, 109.33°, соответственно. Торсионный угол между заместителями C(15)-C(5)-C(6)-C(21) пирролизидинового фрагмента составляет 82.63°, что свидетельствует об их трансоидной конфигурации. Данный факт подтверждает высказанное нами предположение о синхронном процессе циклоприсоединения диполя к диполярофилу, поскольку исходные моноеноны

существуют в трансоидной конфигурации. Схема взаимодействия аналогична таковой для диенонов.

Таким образом, установлена стереоселективность и регионаправленность взаимодействия моно- и кросс-сопряженных арил(фурил)метилиденалканонов, имеющих различные периферические заместители, с диполями, построенными по типу илида азометина, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для сопряженных диенонов реакция является региоселективной. Взаимодействие моноеноновых субстратов является региоспецифичным и приводит к спирооксоиндолпирролидинам с выходом до 85%.

7. Возможные направления практического использования синтезированных соединений

Химическая регуляция растительного морфогенеза является неотъемлемой частью современных технологий производства сельскохозяйственных культур. Это обстоятельство, а также структурное соответствие представителей гидроазиновых и – азоловых рядов эндогенным регуляторам клеточного метаболизма и природным фитогормонам (цитокининам) являются теоретическим обоснованием изучения росторегулирующей активности производных указанных рядов. Исследования в этом направлении полезны не только в плане влияния на решение практических задач сельскохозяйственного производства, но и создания предпосылок понимания молекулярных механизмов и других проблем эндогенной химической регуляции в целом.

Представители синтезированных нами гетероциклических производных (тио)карбамидов гидропиримидинового, гексагидрохиназолинового, тиадиазолинового, имидазолидинового и других рядов прошли многоступенчатый скрининг в условиях лабораторного и полевого опытов на базе Саратовского государственного аграрного университета им. Н.И.Вавилова.

По результатам скрининга группа карбамидов пиримидинового и фуранового рядов была подвергнута углубленным испытаниям.

Установлено, что соединения указанных рядов обладают положительным морфогенезом в отношении ряда сельскохозяйственных культур при предпосевной обработке семян водными раствором указанных соединений в концентрациях 10^{-4}-10^{-5} моль/л.

Выявлено, что фурилалкилкарбамид **6е** является многофункциональным регулятором, проявляя высокую морфогенетическую активность, и иммуномодулятором важнейших зерновых, овощных, кормовых и лесохозяйственных культур. Результатом применения препарата является увеличение урожайности, иммунизация растений в отношении вирусных и грибковых инфекций, что ведет к повышению уровня рентабельности их производства.

На базе Саратовского государственного технического университета им. Ю.А. Гагарина осуществлено биотестирование новых биологически активных соединений изучаемых рядов в отношении таких таксономических групп, как растения, простейшие микроорганизмы, гидробионты. Экотоксикологическая оценка

препаратов указанных рядов с целью установления границ экологической безопасности ранее не проводилась.

Установлено отсутствие выраженного отрицательного эффекта тестируемых образцов на жизнедеятельность простейших организмов указанных видов в широком интервале концентрации (10^{-2}-10^{-11} г/л). Экологическая безопасность и другие преимущества препарата **6е** позволили закрепить наш приоритет патентом РФ и расширить арсенал современных средств защиты растений.

ВЫВОДЫ

1. Показана эффективность использования кетонов Манниха в трехкомпонентном синтезе циклических тиокарбамидов дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов. Найдены условия препаративного синтеза. Предложена схема взаимодействия, включая образование карбамоилиминиевого интермедиата, претерпевающего каскадные превращения по двум направлениям. Согласно схеме, возникновение минорных продуктов является следствием альтернативного процесса четырехкомпонентной конденсации.

2. Найдены условия препаративного синтеза аннелированных пиранопиримидин-2-тионовых производных, а также конденсированных и спиросочлененных биспириминтионов при взаимодействии β-аминокетонов и ароматических альдегидов с тиобарбитуровой кислотой.

3. Выявлены новые синтетические возможности сопряженных β-аминокетонов в реакциях гетероциклизации, протекающих в условиях основного катализа. Возникающий в результате дезаминирования субстрата интермедиат стабилизируется с образованием труднодоступных спироциклических соединений 4Н-пиранового ряда.

4. Установлено, что тиосемикарбазоны β-аминокетонов подвергаются внутримолекулярной циклизации в условиях кислотного катализа с образованием спироциклических тиадиазолинов. Отмечена зависимость регионаправленности процесса от типа активации (контактный нагрев, СВЧ облучение).

5. Установлено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду моно- и кросс-сопряженных карбонильных субстратов протекают как тандемный синхронный процесс с образованием спиросочлененных полиядерных гетероциклических продуктов. Показано, что реакции протекают стереоселективно с образованием регионзомеров трансоидной конфигурации.

6. Выявлены с использованием данных спектроскопии и РСА особенности химического и пространственного строения новых соединений, что позволило обосновать схемы превращений и механизмы их реализации.

7. Установлено, что представители (тио)карбамидных производных гетероциклических рядов представляют практический интерес как эффективные экологически безопасные многофункциональные регуляторы растительного морфогенеза и иммуномодуляторы сельскохозяйственных культур, что предполагает возможность их использования в технологическом процессе производства овощных, зерновых и кормовых культур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аниськов А.А., Клочкова И.Н., Щекина М.П. Первый пример взаимодействия несимметричных диенонов с 1,3-диполем. Синтез спиропирролидинов // Химия гетероциклических соединений. №9. 2011. С. 1425-1427.

2. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонов β-аминокетонов // Журнал органической химии. №4. 2012. С. 558-562.

3. Регионаправленный синтез новых соединений гидроазолового ряда на основе карбонильных и тиокарбамидных субстратов. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А., Решетова И.С. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2009. Т. 9. С. 6-9.

4. Щекина М.П., Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Синтез полигетероатомных соединений гидроазолового и гидроазинового рядов на основе β-аминокетонов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2012. Т.12, вып.3. С. 7-13.

5. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П. «Спектральные характеристики гидрированных азолов и азинов» / Колл.монография, гл.1. «Определение строения карбо- и гетероциклических соединений спектральными методами». Саратов: «ИЦ Наука». 2010. С. 6-65.

6. Anis'kov A.A., Schekina M.P., Klochkova I.N. The syntesis of substituted pyrrolizidines via 1.3 dipolar cycloaddition, on the basis of unsymmetrical dienones // VI Inter. Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. CNCH-2012». Book of Abstracts. Kharkov, Ukraine. 2012. P. 14

7. Аниськов А.А., Щекина М.П., Клочкова И.Н.. Новые гетероциклические иммуномодуляторы и регуляторы растительного морфогенеза на основе оксо- и аминофуранов // Межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Химия биологически активных веществ». Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С.36-37.

8. Щекина М.П., Аниськов А.А., Исаева С.В., Губина Т.И., Клочкова И.Н. Синтез и экотоксикологическая оценка новых соединений гидроазиновых и – азоловых рядов // Межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Химия биологически активных веществ». Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С.150-151.

9. Щекина М.П., Чувайкина С.В., Клочкова И.Н. Трехкомпонентный синтез циклических тиокарбамидов гидропиримидинтионовых рядов // Межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Химия биологически активных веществ». Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С.152-153.

10. Щекина М.П., Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Реакции меж- и внутримолекулярной гетероциклизации в ряду β-аминокетонов // Сб. материалов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы

химической науки и образования». Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та. Т. 1. 2012. С.216-217.

11. Изучение действия новых O-, N-, S- содержащих гетероциклических соединений на биосистемы различного уровня организации. Исаева С.В., Дмитриева О.В., Губина Т.И., Щекина М.П., Клочкова И.Н. // сб. II Всероссийского научно-практического форума «Экология: синтез естественнонаучного, технического и гуманитарного знания». Саратов: Изд-во СГТУ. 2011. С. 169-172.

12. Щекина М.П., Аниськов А.А., Аминева Т.С., Клочкова И.Н. Гетероциклизация оснований Манниха в условиях модифицированной реакции Биджинелли // Межвузовский сборник науч. трудов VIII Всеросс.конф. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Изд-во «КубиК», 2011. С. 42-43.

13. Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А., Клочкова И.Н. Синтез спирооксоиндолпирролидинов // Межвузовский сборник науч. трудов VIII Всеросс.конф. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Изд-во «КубиК». 2011. С. 44-45.

14. β-Аминокетоны в синтезе функционально замещенных 1,3,4-тиадиазолинов. Щекина М.П., Воронина Е.А., Аминева Т.С., Березина С.С., Решетова И.С., Клочкова И.Н. // Межвузовский сборник науч. трудов VII Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Изд-во «Научная книга». 2010. С.133-134.

15. Новые аспекты химии полигетероатомных гидрированных азолов и азинов. Щекина М.П., Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Воронина Е.А., Аминева Т.С // «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». Волгоград: ИУНЛ Волг. ГТУ, 2011. Т.1. С. 445.

16. Биотестирование в оценке токсичности новых биологически активных веществ. Исаева С.В., Горшенина Н.С., Губина Т.И., Щекина М.П., Клочкова И.Н. / Сб.тр. 16-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века». Пущино. 2012. С. 228.

17. Щекина М.П., Аминева Т.С., Чувайкина С.В. Синтез дигидропиримидин-2-тионов на основе β-аминокетонов // Материалы XIX Международного молодежного научного форума «Ломоносов 2012». М.: МАКС Пресс, 2012.

18. Щекина М.П., Андреев К.А., Асташкин Д.И. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду сопряженных енонов Материалы XIX Международного молодежного научного форума «Ломоносов 2012». М.: МАКС Пресс, 2012.

19. Щекина М.П., Воронина Е.А., Березина С.С., Аминева Т.С. Синтез и гетероциклизация тиосемикарбазонов алициклических β-аминокетонов // Материалы XVIII Международного молодежного научного форума «Ломоносов 2011». Москва. 2011.

20. Аниськов А.А., Щекина М.П. Взаимодействие асимметрично построенных диенонов с 1,3-диполем. Синтез спиропирролидинов // Материалы XVIII Международного молодежного научного форума «Ломоносов 2011». М.: МАКС Пресс,. 2011.

21. Аниськов А.А., Щекина М.П., Клочкова И.Н. Синтез новых полизамещенных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов на основе тиосемикарбазонов β-аминокетонов // Сб.н.тр. Международной конференции по химии гетероциклических соединений. Москва, МГУ. 2010. С.12.

22. Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.С. Новые гетероциклические иммуномодуляторы и регуляторы растительного морфогенеза на основе карбонильных соединений фуранового ряда // Материалы XVII Международного молодежного научного форума «Ломоносов 2010». М.: МАКС Пресс,. 2010.

23. Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А., Решетова И.С. Новые иммуномодуляторы и регуляторы роста и развития сельскохозяйственных культур / Сб. материалов Всероссийской выставки-конкурса прикладных исследований, изобретений, инноваций. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2009. С. 48.

24. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.М. Синтез соединений тиадиазолинового ряда на основе β-аминокетонов / Сб.науч.трудов. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск, 2009. С. 255.

25. Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонов β-аминокетонов // Сборник науч.трудов. XVI Международной научной конференции по фундаментальным наукам студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009». М.: Изд-во МГУ, 2009. С. 7.

26. N-[4-(2-фурил)-2-бутил]-N'-2,4-дихлорфенилмочевина, проявляющая свойства многофункционального регулятора растительного морфогенеза и иммуномодулятора сельскохозяйственных культур. Клочкова И.Н., Суслова Т.А., Хорошева Т.М., Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А., Решетова И.С., Овсиенко С.Н., Андриянова Ю.М., Дмитриева Г.И. Патент РФ №2455297 от 10.07.2012. Бюлл. №19.

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Подписано в печать 23.05.2013
Гарнитура Times. Печать Riso.
Усл. печ. л. 1,2. Тираж 100 экз. Заказ 0199

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии
ИП «Экспресс тиражирование»
410005, Саратов, Пугачёвская, 161, офис 320 ☎ 27-26-93