

**Синтез и оценка биологической активности азаспироненонов
на основе 3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов**

И.Е. Камнева, А.Ю. Егорова

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

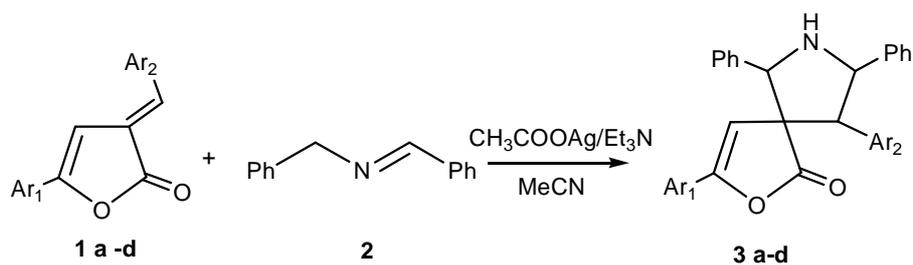
Синтез спирогетероциклических систем, включающих структурные фрагменты природных алкалоидов, является одним из актуальных направлений органической химии. Наиболее эффективным методом образования С-С связей считаются реакции [3+2]-циклоприсоединения [1-2]. Эти реакции позволяют в мягких условиях в одну стадию конструировать разнообразные гетероциклические системы, многие из которых являются биологически активными веществами [3].

Область применения данной реакции ограничивается наличием в молекуле диполярофила достаточно активированной кратной связи и отсутствием экранирующих групп вокруг нее. Выбранные нами в качестве диполярофилов 3-арилметилден-3Н-фуран-2-оны содержат в своём составе конформационно локализованный S-цис-еноновый фрагмент, который позволяет использовать данные системы в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Нами впервые было осуществлено взаимодействие между 3-арилметилден-3Н-фуран-2-оном и N-бензилиденбензиламином. Азотинилид генерировали *in situ* прибавлением AcOAg/Et₃N к раствору соединений **1 a-d** и **2** в ацетонитриле (схема 1).

Реакция протекала при эквимолярном соотношении реагентов при комнатной температуре в течение 2-3 дней.

Схема 1.



1, 3 a Ar₁ = Ph, Ar₂ = Ph, **b** Ar₁ = Ph, Ar₂ = 4-MeOC₆H₄,
c Ar₁ = Ph, Ar₂ = 2-ClC₆H₄, **d** Ar₁ = 4-meC₆H₄, Ar₂ = 2-Py

Синтез исходных соединений **1 a-d** осуществлялся на основе кротоновой конденсации 4-оксобутановых кислот с ароматическими альдегидами[4].

9-Ar-3-R-фенил-6,8-дифенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-оны **3 a-d** получены с выходами 62-75%.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3 a-d** присутствуют два дублета протонов при 4,01-4,13 и 4,64-4,79 м.д., с константой спин-спинового взаимодействия $J = 14,1-14,5$ Гц, что свидетельствует о транс-ориентации данных протонов. Синглет протона при третичном атоме углерода проявляется при 4,28-4,84 м.д., сигнал протона при атоме азота резонирует в области 1,84-2,02 м.д., протоны при sp^2 -гибридных атомах углерода дают сложноразделимый мультиплет в области 6,87-7,86 м.д.

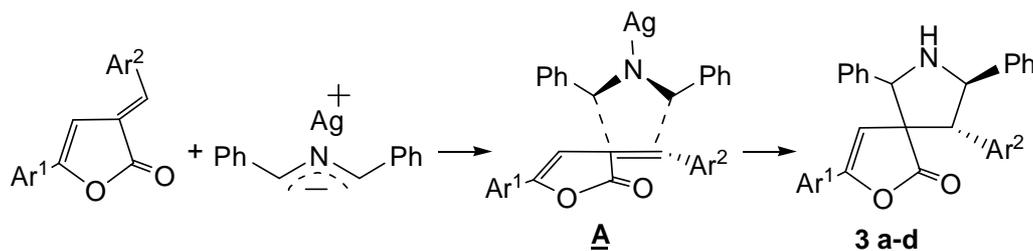
Положение химического сдвига протона $\text{Ar}^2\text{-C-H}$ зависит от типа заместителя в соседнем ароматическом кольце. Электронодонорные группы (4-OMe) вызывают небольшое смещение сигнала в сильное поле (4,62-4,65 м.д.), электроноакцепторные заместители (2-Cl), а также замена бензольного кольца на пиридиновое приводят к смещению сигнала в слабое поле (4,72-4,79 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для незамещенного в бензольном кольце спиропирролидина (4,66-4,68 м.д.).

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3 a-d** 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 карбонильных групп при 163,4-168,9 м.д., сигналы атомов углерода в α -положении от атома азота в пиридиновом кольце при 154,8 и 149,6 м.д. для соединения **3d**. В сильном поле присутствуют сигналы атома четырех углеродных атомов пирролидинового кольца, находящихся в состоянии sp^3 -гибридизации в области 34,4-85,3 м.д. и сигнал метильной группы при 20,9 м.д. для соединения **3d**.

Предполагаемую схему реакции можно представить следующим образом: N-бензилиденбензиламин, имеющий метиленовую группу в α -положении легко депротонируется при действии триэтиламина в ацетонитриле с образованием 2-азааллильного иона, стабилизированного катионом серебра.

Взаимодействие N-бензилиденбензиламина с 3-арилметил-3Н-фуран-2-онами протекает как селективное цис-присоединение, идущее по одностадийному синхронному механизму через промежуточный эндо-комплекс **A**, в котором достигается максимальная стабилизация за счет перекрывания ВЗМО в диполе с НСМО в диполярофиле, с образованием спиропирролидина **3 a-d** (схема 2).

Схема 2.



Максимальная электронная плотность НСМО сосредоточена в области экзоциклической С=C связи арилметиленовых производных 3Н-фуран-2-она, что благоприятствует орбитально-контролируемому циклоприсоединению N-бензилиденбензиламина по данной связи.

Впервые синтезированные спиропирролидины являются потенциально биологически активными веществами с возможным широким спектром действия, перспективными для дальнейших исследований и практического применения. В связи с этим был осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в Институте биомедицинской химии РАМН (г. Москва <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>), которая предсказывает спектр биологической активности вещества по его структурной формуле и предоставляет возможность оценить фармакологические эффекты, механизм действия и специфическую токсичность вещества.

Проведенный виртуальный скрининг показал, что спиропирролидины относятся к психотропным препаратам (вероятность проявления активности 83-90%), то есть веществами действующим на центральную нервную систему, могут служить нейрорепрессантами и антидепрессантами.

Таким образом, ряд синтезированных производных спиропирролидинов свидетельствует о широкой применимости данной реакции, что позволяет получать структуры с различными заместителями и потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимались на ИК фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr, спектры ЯМР¹H записаны на приборе - Bruker MSL-400 (рабочая частота 400 МГц, растворитель СДС₁₃), химические сдвиги приведены в шкале δ, внутренний стандарт ТМС.

9-Ar-3-R-фенил-6,8-дифенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-оны 3 a-d

К 0,0018 моль N-бензилиденбензиламина, растворенных в 18мл ацетонитрила, добавляют 0,0018 моль 3-арилметилен-3Н-фуран-2-она, 0,0018 моль триэтиламина и 15% (мольных) ацетата серебра. Реакционную смесь нагревают при постоянном перемешивании в течение 2-3 часов. Реакционную смесь нейтрализуют хлоридом аммония, органический слой отделяют, упаривают растворитель. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из этанола (3 a,b), хлороформа (3 c,d).

3,6,8,9-тетрафенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он (3a) Выход 69 %, mp 161-163 °C. Anal.Calcd for C₃₁H₂₅NO₂: C, 83.95; H, 5.68; N, 3.16. Found: C, 83.69; H, 5.31; N, 3.28. IR (KBr), ν_(max): 3194, 3061, 3034, 2923, 1676, 1650, 1445, 1403, 1358, 1263, 1211, 1147, 1070, 1053, 948, 906, 721, 704, 636, 453 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.02 (br s, 1H), 4.05-4.08 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.66-4.68 (d, J=14.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.13-7.83 (m, 20H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 34.0, 35.3, 39.5, 85.3, 105.1, 120.5, 121.4, 121.9, 122.8, 123.2, 123.9, 124.4, 124.8, 126.5, 128.4, 129.9, 132.9, 137.3, 138.7, 140.5, 163.4.

9-(4-метоксифенил)-3,6,8-трифенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он (3b).

Выход 62 %, mp 167-169 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: C, 81.16; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 80.99; H, 5.46; N, 2.64. IR (KBr), $\nu_{(\text{max})}$: 3238, 3032, 2957, 2931, 2837, 1691, 1639, 1600, 1442, 1413, 1358, 1305, 1261, 1174, 1074, 1030, 1006, 964, 833, 736, 707, 613, 455 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.99 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.01-4.04 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.62-4.65 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.87-7.64 (m, 19H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 33.7, 35.8, 40.2, 55.9, 87.7, 103.9, 120.7, 121.8, 122.3, 122.9, 123.5, 124.1, 124.6, 125.3, 127.8, 128.9, 130.2, 132.1, 136.4, 139.5, 156.0, 165.1.

3,6,8-дифенил-9-(2-хлорфенил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он (3c).

Выход 71 %, mp 180-181 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$: C, 77.90; H, 5.06; N, 2.93; Cl, 7.42. Found: C, 77.72; H, 5.21; N, 3.18; Cl, 7.07. IR (KBr), $\nu_{(\text{max})}$: 3165, 3033, 2943, 1674, 1651, 1437, 1410, 1355, 1227, 1213, 1156, 1070, 1032, 923, 887, 777, 712, 692, 677, 461, 453 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (br s, 1H), 4.09-4.13 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.72-4.75 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.13-7.88 (m, 19H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 34.3, 38.7, 41.9, 87.0, 107.3, 121.5, 121.9, 122.3, 122.8, 123.7, 124.9, 125.2, 125.9, 126.8, 129.0, 130.9, 134.5, 133.4, 138.1, 141.6, 169.1.

9-(2-пиридинил)-3-(4-метилфенил)-6,8-дифенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он (3d).

Выход 75%, mp 174-175 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 81.20; H, 5.72; N, 6.11. Found: C, 81.12; H, 5.32; N, 6.19. IR (KBr), $\nu_{(\text{max})}$: 3283, 3052, 3027, 2943, 1668, 1641, 1603, 1584, 1468, 1431, 1418, 1384, 1217, 1211, 1110, 1024, 1006, 953, 914, 817, 785, 698, 609, 517 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 4.01-4.05 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.75-4.79 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10-7.65 (m, 17H), 8.54-8.55 (d, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 24.3, 41.4, 44.0, 91.2, 107.1, 122.3, 125.6, 125.9, 127.1, 128.3, 128.8, 129.1, 133.7, 136.2, 138.2, 138.9, 139.4, 149.6, 154.8, 168.9.

Список литературы

1. Grigg, R., Gunaratne, Q.N., Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4363-4366.
2. Subramaniam, G., Raghunathan, R. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 2909-2913.
3. Raj, A.A., Raghunathan, R., Sridevikumari, M.R., Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 407-419.
4. Решетов П.В., Егорова А.Ю., Морозова Н.А., Седавкина В.А. *ХГС.* **1997**, 8, 1043-1047.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 12-03-31565)