ПАНОВ ДМИТРО МИХАЙЛОВИЧ. Назва дисертаційної роботи: "ВИКОРИСТАННЯ ТРИМЕТИЛСИЛІЛХЛОРИДУ В КОМБІНАТОРНОМУ СИНТЕЗІ АЗОМЕТИНІВ"

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

\_\_\_\_\_

УДК 547.827:547.1-304.2:547.744

ВИКОРИСТАННЯ ТРИМЕТИЛСИЛІЛХЛОРИДУ В

КОМБІНАТОРНОМУ СИНТЕЗІ АЗОМЕТИНІВ

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Науковий керівник

КИЇВ – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. РЕАКЦІЇ АЛЬДІМІНІВ З НУКЛЕОФІЛАМИ В

КОМБІНАТОРНОМУ СИНТЕЗІ (ЛІТЕРАТУРНИЙ

ОГЛЯД) 10

1.1. Реакції приєднання С-нуклеофілів

1.1.1. Реакція Штрекера 10

1.1.2. Реакції з металоорганічними реагентами 13

1.1.3. Реакція Манніха 15

1.2. Реакції гетероциклізації

1.2.1. Синтез п’ятичленних гетероциклів

1.2.1.1. Синтез бензімідазолів, -тіазолів та -оксазолів 16

1.2.1.2. Синтез тіазолідинів 19

1.2.1.3. Синтез імідазолів 22

1.2.1.4. Реакції з ацилпіруватами та спорідненими

сполуками 24

1.2.1.5. Реакції з активованими циклопропанами 25

1.2.2. Синтез шестичленних гетероциклів

1.2.2.1. Реакція Пікте – Шпенглера 27

1.2.2.2. Синтез тетрагідропіридинів реакцією амінів,

альдегідів та метиленових компонент у

співвідношенні 2 : 2 : 1 30

1.2.3. Методи, придатні для синтезу п’яти- та шестичленних

гетероциклів

1.2.3.1. Реакція Кастаньолі 32

1.2.3.2. Реакції з нітроалканами 34

1.2.3.3. Синтези з використанням ацетиленів 35

1.3. Реакції з Р-нуклеофілами 36

3

РОЗДІЛ 2. КОМБІНАТОРНИЙ СИНТЕЗ АЗОМЕТИНІВ З

ВИКОРИСТАННЯМ ТРИХЛОРМЕТИЛСИЛАНУ ЯК

КОНДЕНСУЮЧОГО АГЕНТА 38

РОЗДІЛ 3. РЕАКЦІЯ ПІКТЕ – ШПЕНГЛЕРА В

КОМБІНАТОРНОМУ СИНТЕЗІ 50

РОЗДІЛ 4. КОМБІНАТОРНИЙ ОДНОКОЛБОВИЙ МЕТОД

СИНТЕЗУ ВТОРИННИХ АМІНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

НА ОСНОВІ АЗОМЕТИНІВ 64

РОЗДІЛ 5. СТВОРЕННЯ БІБЛІОТЕКИ 3-ГІДРОКСИ-1,5-ДИГІДРО2H-ПІРОЛ-2-ОНІВ ШЛЯХОМ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ

КОНДЕНСАЦІЇ 69

РОЗДІЛ 6. ТРИКОМПОНЕНТНИЙ СИНТЕЗ 1,2-ДИЗАМІЩЕНИХ

5-ОКСОПІРОЛІДИН- ТА 6-ОКСОПІПЕРИДИН3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЗА РЕАКЦІЄЮ

КАСТАНЬОЛІ 79

РОЗДІЛ 7. АМІНОМЕТИНИ У ОДНОКОЛБОВОМУ СИНТЕЗІ

α-АМІНОФОСФОНОВИХ КИСЛОТ 90

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 100

ВИСНОВКИ 130

ЛІТЕРАТУРА 131

4

Перелік умовних скорочень

ДМСО диметилсульфоксид

ДМФА N,N-диметилформамід

ТМСХ триметилсилілхлорид, Me3SiCl

ТГФ тетрагідрофуран

УЗ баня ультразвукова баня

Ас ацетил (СН3СО–)

APCI хімічна іонізація при атмосферному тиску

Bn бензил (С6Н5СН2–)

Bz бензоїл (С6Н5СО–)

DABCO 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан

DIPEA діізопропілетиламін

DMA диметилацетамід

НРLC-MS високоефективна рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

IBX 2-йодоксибензойна кислота

MW мікрохвильове опромінення (microwave)

Ру піридин

tf трифлатна група (CF3SO2–)

Tos тозил (4-CH3C6H4SO2–)

5

ВСТУП

Азометини [1] – продукти взаємодії альдегідів або кетонів із амінами –

давно відомі як біоактивні сполуки [23–4], ліганди для металокаталізу [56–7],

молекулярні рецептори [8, 9], знайшли застосування також і полімерні

азометини [1011–12].

Оскільки азометини – помірно реакційноздатні субстрати, вони є

прекрасними вихідними речовинами у синтезі первинних та вторинних

амінів [131415–161718], амінофосфонових кислот [19], β-лактамів [20],

різноманітних гетероциклічних сполук [21222324–2526], у тому числі дифеніл-2Hпіролів [27], тіазолідинонів [28], пірано- та фуранохінолінів [29], 1,3-

оксазолідинів [30], тетрагідрохінолінів та хінолінів [31]. Азометини містять

2 точки варіації та можуть бути використані у комбінаторному синтезі

бібліотек речовин.

R2

O

R1

R1 N

R3

R2

N

CN

R1 N

H

R3

R2

X

N

R1

S

N

R1

R3

R

S

N

R1

R3

R

O

N N R3

R1

R'

R

N

HO

R1

R3

O

R

R

N

R3 R1

O

N

R1

R3

R

N Ar

Ar

Ar

HN

Ar

N

n

O

HOOC

R1

R3

NH

Ar

R R

N

Ar

R

R

R1 P

HN R3

O

OR RO

R3NH2

1 2

3

+

R1

R2

R3 R4

1

1

6

В даній роботі представлені результати вивчення методів одержання та

реакцій азометинів із нуклеофільними агентами як засобу для створення

великих бібліотек речовин шляхом паралельного комбінаторного синтезу з

метою подальшого дослідження біологічної активності синтезованих сполук

та пошуку серед них потенційних лікарських засобів.

Актуальність теми. Азометини давно викликають інтерес як вихідні

сполуки для комбінаторного синтезу бібліотек речовин, і з часом

інтенсивність досліджень у цьому напрямку лише зростає. З одного боку, за

участю азометинів відомо багато реакцій, у тому числі багатокомпонентних,

які дозволяють синтезувати ациклічні та гетероциклічні речовини

поліфункціонального характеру (для комбінаторної хімії це означає велику

кількість точок варіації). Багато із синтезованих на основі азометинів

речовин активно досліджуються завдяки своїй високій біологічній

активності з метою створення нових препаратів. З іншого боку, велика

кількість синтетичних методик за участю азометинів на сьогодні ще не є

адаптованими до потреб комбінаторного синтезу. Основними недоліками

використання азометинів у паралельному синтезі є обмежене коло

субстратів, низькі виходи, велика кількість стадій, тривалий час реакцій,

недоступність вихідних реагентів і, нарешті, їх висока вартість. Тому

встановлення таких умов синтезу, які б дозволяли залучати різноманітні

субстрати та мінімізувати вплив характеру замісників у вихідних сполуках

на проходження реації (наприклад, шляхом застосування ефективного

промотора), проводити реакцію у м’яких умовах, за короткий час і з

високим виходом, а також, бажано, в одноколбовому варіанті без

необхідності виділення проміжних продуктів – надзвичайно важливе та

може бути використано для виявлення потенціалу азометинів у

паралельному комбінаторному синтезі бібліотек сполук з великою

практичною цінністю.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася в рамках бюджетної наукової теми кафедри органічної

хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка

“Конденсовані гетероцикли рослинного та синтетичного походження в

синтезі нових типів біорегуляторів – шлях до створення лікарських засобів

нової генерації” – підрозділ “Застосування триметилсилілгалогенідів у

синтезі нових класів потенційно біологічно активних гетероароматичних

сполук” (№ 06БФ 037-03).

7

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка нових та

удосконалення існуючих методологій використання азометинів у

паралельному комбінаторному синтезі бібліотек речовин, перспективних

для подальших біологічних досліджень. Для досягнення цієї мети необхідно

було вирішити наступні задачі:

- розробити надійний та високоефективний метод комбінаторного

синтезу азометинів;

- перевірити можливість використання у комбінаторному синтезі на

основі азометинів відомих методик одержання сполук із

фармакофорними фрагментами, а саме: циклоконденсації Пікте –

Шпенглера; відновлення азометинів до вторинних амінів та їх

подальше ацилювання; трикомпонентної конденсації за участю

піруватів, альдегідів та первинних амінів; трикомпонентного варіанту

реакції Кастаньолі; синтезу α-амінофосфонових кислот;

- знайти умови проведення вищевказаних перетворень, оптимальні для

застосування у комбінаторному синтезі;

- продемонструвати ефективність розроблених методик шляхом

створення бібліотек відповідних класів речовин, особливу увагу

приділивши синтезу сполук, найбільш перспективних з точки зору

досліджень їх біологічної активності, а також реакціям, що раніше не

були проведені з причини низької активності реагентів або наявності в

молекулах реагентів функціональних груп, що перешкоджали реакції;

- дослідити межі застосування запропонованих синтетичних методів.

Об’єкт дослідження – азометини та можливості їх використання у

паралельному комбінаторному синтезі.

Предмет дослідження комбінаторний синтез азометинів та адаптація

реакцій за участю азометинів (реакція Пікте – Шпенглера; синтез вторинних

амінів та їх ацильних похідних; одержання 3-гідрокси-1,5-дигідро-2H-пірол2-онів; реакція Кастаньолі; синтез α-амінофосфонових кислот) до потреб

комбінаторного синтезу великих бібліотек речовин.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що

триметилсилілхлорид (ТМСХ) є ефективним конденсуючим реагентом у

синтезі азометинів конденсацією різноманітних альдегідів

(гетеро)ароматичної природи з (гетеро)ароматичними та аліфатичними

амінами, у тому числі просторовоутрудненими та зі зниженою, внаслідок

впливу електроноакцепторних груп, нуклеофільністю. Також ТМСХ може

бути вдало застосований і тоді, коли взаємодія карбонільної сполуки з

аміном (наприклад, триптамінами) супроводжується гетероциклізацією

(циклоконденсація Пікте – Шпенглера).

8

Встановлено, що ефективним промотором трикомпонентної

конденсації за участю піруватів, альдегідів та первинних амінів, залежно від

активності вихідних речовин, виступає або оцтова кислота (активні

пірувати, аліфатичні аміни з високою нуклеофільністю), або ТМСХ (діаміни,

(гетеро)ароматичні аміни зі зниженою нуклеофільністю).

Показані широкі можливості застосування ТМСХ у

трикомпонетному варіанті синтезу гетероциклічних сполук з

асиметричними sp3

-гібридизованими атомами Карбону та активними для

подальших модифікацій функціональними групами за реакцією Кастаньолі.

Вперше застосовано ТМСХ як промотор для обох ключових етапів

одноколбового синтезу α-амінофосфонових кислот: одержання азометину та

приєднання до азометину силільного естеру фосфонової кислоти.

Продемонстрована необхідність застосування у одноколбовому синтезі αамінофосфонових кислот саме силільних естерів – для забезпечення

швидкого та зручного гідролізу естерної групи до α-амінофосфонової

кислоти.

Досліджені та розширені межі застосування усіх вищезазначених

реакцій.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено зручну

методику паралельного комбінаторного синтезу азометинів – використання

ТМСХ в конденсації (гетеро)ароматичних альдегідів з (гетеро)-

ароматичними амінами. Розроблено одноколбовий метод паралельного

комбінаторного синтезу продуктів відновлення азометинів – вторинних

амінів та їх ацильних похідних. Удосконалено з метою широкого

використання в комбінаторному синтезі методику трикомпонентної

конденсації за участю піруватів, альдегідів та первинних амінів. Розроблено

методику проведення комбінаторного синтезу в одноколбовому

трикомпонентному варіанті реакції Кастаньолі. Опрацьовано методику

отримання α-амінофосфонових кислот, яка, завдяки застосуванню ТМСХ,

може бути здійснена як одноколбовий синтез.

На основі розроблених методик комбінаторного синтезу створено

бібліотеки азометинів (понад 1000 сполук), вторинних амінів та їх амідів

(понад 100 сполук), тетрагідро-β-карболінів (понад 50 сполук), 3-гідрокси1,5-дигідро-2H-пірол-2-онів (понад 100 сполук), 1,2-дизаміщених 5-

оксопіролідин- та 6-оксопіперидин-3-карбонових кислот (понад 100 сполук),

α-амінофосфонових кислот (понад 100 сполук).

Опрацьовану методику використано для препаративного синтезу за

реакцією Кастаньолі великих кількостей 1,2-дизаміщених 5-оксопіролідинта 6-оксопіперидин-3-карбонових кислот, спиртів та амідів на їх основі.

9

Молекулярна будова та фізико-хімічні параметри синтезованих

речовин відповідають вимогам до об’єктів біологічного скринінгу.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних джерел із методів

синтезу азометинів, їх реакційної здатності та використанні у паралельному

комбінаторному синтезі, основна частина експериментальної роботи,

обробка та аналіз експериментальних даних виконані особисто здобувачем.

Постановка задачі, планування синтетичної роботи, обговорення результатів

дослідження і формулювання висновків дисертації проводилися спільно з

к.х.н. Рябухіним С. В. та науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком

О. М., на окремих етапах роботи разом з д.х.н., проф. Толмачовим А. О.,

к.х.н. Піпко С. Є., к.х.н. Смалієм Р. В. Оформлення результатів у вигляді

публікацій проводилося спільно з науковим керівником д.х.н., проф.

Шиванюком О. М, к.х.н. Рябухіним С. В., к.х.н. Григоренко О. О., Лукіним

О. В. Синтез частини сполук для проведення досліджень було проведено

разом з к.х.н. Пласконем А. С., к.х.н. Зарудницьким Є. М., к.х.н. Остапчуком

Є. М., Гранатом Д. С., Криворучко Д. В. Хемоінформатичний аналіз

синтезованих бібліотек проводився спільно з Чуприною О. О. та к.х.н.

Григоренко О. О.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної

роботи був представлений на наступних конференціях: International

symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry “ASMC-2009”

Kiev, Ukraine, 2009; ІІ International Symposium on Combinatorial Science in

Biology, Chemistry, Catalysts and Materials “SCS 09” Beijing, China, 2009; V

International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CHCN

– 2009, Kharkiv, 2009; ХХII Українській конференції з органічної хімії, м.

Ужгород, 2010.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у провідних

міжнародних фахових журналах та 4 тези доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із вступу,

літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені результати

досліджень та їх обговорення (розділи 2–7), експериментальної частини, де

наведені синтетичні методики та фізичні характеристики отриманих сполук і

списку використаних джерел (454 найменування). Повний обсяг дисертації –

182 сторінки, обсяг основного тексту – 130 сторінок; дисертація містить 78

схеми реакцій, 21 рисунок, 11 таблиць.

ВИСНОВКИ

Розробленометодологіюкомбінаторногосинтезуазометинівяка

засновананавзаємодіїальдегідівтапервиннихамінівуприсутності

триметилсилілхлоридуякконденсуючогореагентуЗнайдені

процедуримаютьширокімежізастосуваннятаприводитьдомайже

кількісногоутворенняазометинівщодозволяєвикористовувати

реакційнусумішяквихіднийреагент

Завдякизручностіотриманоїметодикитависокійконверсії

перетвореннявихіднихречовинувідповідніазометинивдалося

розробитинизкузручниходноколбовихкомбінаторнихметодів

синтезубібліотекамінівамідівтагетероанельованихпіпіридинівз

широкимимежамизастосування

Розробленасинтетичнапроцедурабулаадаптованадлявикористання

умультикомпонентнихреакціяхтипуКабачнікаФілдсаКастаньоліта

отриманнягідроксидигідропіролонівщопривелодо

значногорозширеннямежзастосуванняцихреакційтаможливостіїх

використаннявкомбінаторномусинтезі

Отриманабібліотекагідроксидигідропіролонів

задовольняєусісучаснікритеріїпошукуновихлікарськихзасобів

методомвисокоефективногоскрінінгущоробитьїїпривабливоюдля

медичноїтабіохімїі

Синтезованабібліотекапіролідинтапіпіридинкарбоновихкислот

щозадовольняєнайжорсткішимкритеріямщовисуваютьсядо

сучаснихпотенційнихлікарськихзасобівщоробитьїїперспективною

длявикористанняуїхпошуку