

Министерство образования и науки РФ
«ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и пути образования замещенных
пиридо[1,2- α]пиримидинов и пиразол-карбонитрилов**

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

(АВТОРЕФЕРАТ)

студентки IV курса 412 группы

направление подготовки: 04.03.01 «Химия»

Института Химии

Бычок Ольги Юрьевны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

В.В. Сорокин

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

Актуальность работы. Важным направлением органической химии является синтез новых биологически активных соединений. Большое количество биологически активных соединений и лекарственных препаратов, как природных, так и синтетических, содержат в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические системы, в частности пиразольный и пиримидиновый фрагменты. До настоящего времени оставались неизученными реакции конденсации гидразина, динитрила малоновой кислоты и оксосоединений, либо взаимодействие 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты, и оксосоединениями в качестве которых использовались ароматические альдегиды (бензальдегид, салициловый альдегид) или циклопентанон, приводящие к потенциально биологически активным пиридо[1,2-а]пиримидин-карбонитрилам.

Целью настоящей работы явился синтез ранее неизвестных функционально замещенных пиразолкарбонитрилов и пиримидинкарбонитрилов, установление их строения, выявление практически полезных свойств.

При этом ставились следующие задачи:

- Синтез функциональнозамещённых пиразолкарбонитрилов и пиримидинкарбонитрилов, путём трёхкомпонентной реакции гидразина, динитрила малоновой кислоты, с оксосоединениями, и 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты, с карбосоединениями;
- Сравнительное изучение реакций в условиях термического и микроволнового воздействия;
- Установление строения полученных соединений с помощью спектральных методов;
- Установление возможных путей образования замещенных карбонитрилов;

- Компьютерный прогноз биологической активности полученных соединений (PASS программа).

Научная новизна. Впервые изучена трехкомпонентная реакция гидразина, динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов и кетонами, а также трехкомпонентная реакция 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты с ароматическими альдегидами и кетонами, в условиях микроволнового воздействия. Выделены ранее неизвестные: 3-амино-5-фенил-1Н-пиразол-4-карбонитрилы, 4-амино-2-арил-2Н-пиридо[1,2- α]пиримидин-3-карбонитрилы и 4'-амино-1',8'-дигидроспиро[циклопентан-1,2'-пиридо [1,2-а]пиримидин]3'-карбонитрил, предложены пути их образования.

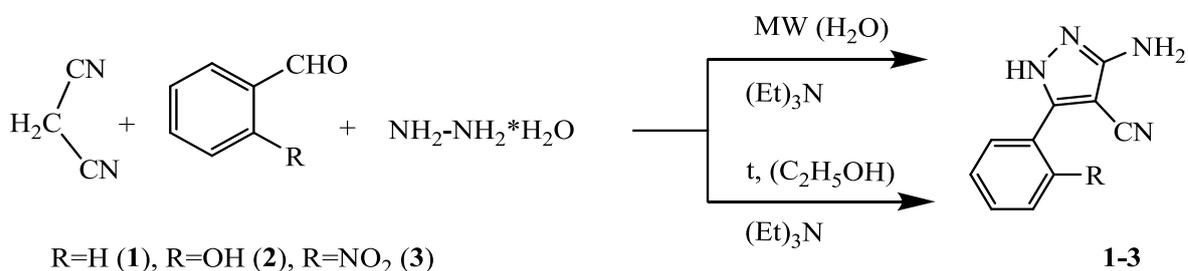
Практическая значимость. Предложены эффективные одностадийные способы синтеза замещённых пиримидинкарбонитрилов и замещённых пиразолов, перспективных для углубленного изучения биологической активности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Трехкомпонентная конденсация гидразина, динитрила малоновой кислоты и оксосоединений в условиях термической и микроволновой активации

Нами впервые изучена одностадийная трехкомпонентная конденсация гидразина, динитрила малоновой кислоты и оксосоединений в условиях термической и микроволновой активации. При этом нами получены 3-амино-5-арил-1Н-пиразол-4-карбонитрилы **1-3**, с выходами 25-90%. При кипячении эквимольных соотношений реагентов в этиловом спирте время реакции составляло 180-240 минут и выходы продуктов 25-55 %.

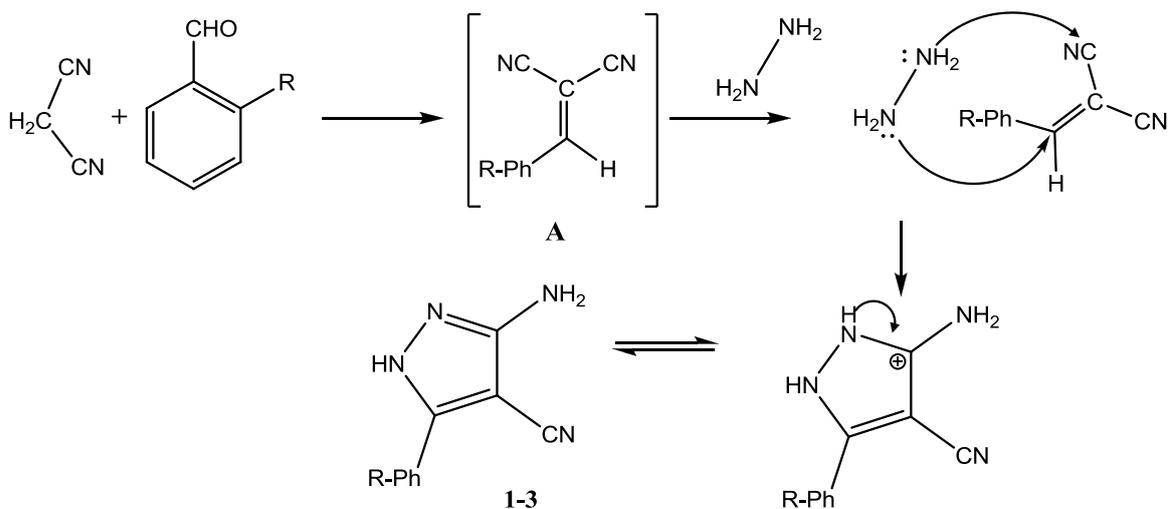
Использование микроволнового облучения не меняет направления трехкомпонентной конденсации, но выгодно отличается, так как позволяет значительно сократить время реакции (100-150), в разы повысить выход целевого продукта (3-5) и использовать воду в качестве растворителя, что относит представленную методику к современной «зеленой химии».



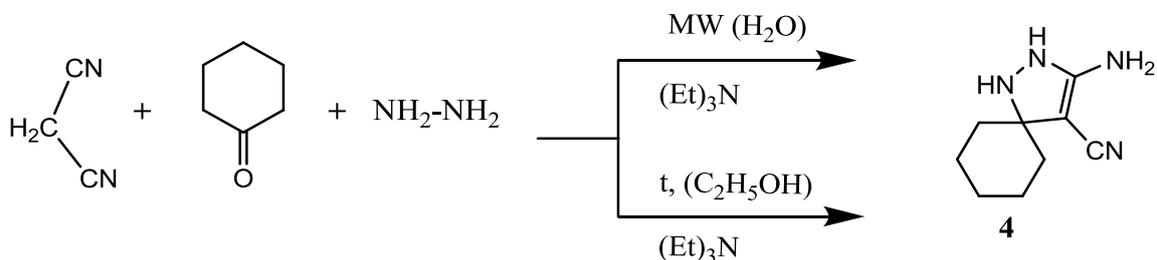
Состав соединений **1-3** подтвержден данными элементного анализа, а строение спектральными методами ЯМР ¹H и ¹³C. В ЯМР ¹H спектре присутствуют синглеты протонов NH (8.90-8.98 м.д.) и аминогрупп (4.97-5.13 м.д.), дублеты сигналов CH арильных заместителей (6.93-7.85 м.д.), а для соединения **2** синглет группы OH (4.97 м.д.). ЯМР ¹³C спектр содержит 9 sp² и 1 sp гибридный атом углерода, что соответствует предложенному строению продуктов.

Вероятную схему образования пиразолкарбонитрилов **1-3**, можно представить через первоначальную конденсацию динитрила малоновой

кислоты с ароматическим альдегидом и последующей гетероциклизацией интермедиата **A** с бинуклеофильным реагентом:

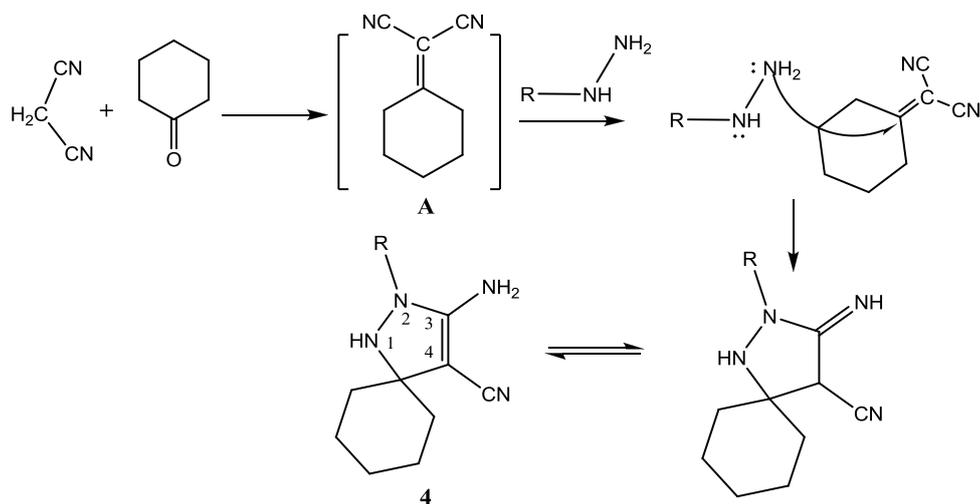


В качестве карбонильной компоненты в данной реакции мы впервые изучили циклогексанон. Было показано, что реакция также гладко протекает до ранее неизвестного 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрила **4**.



Состав соединений **4** подтвержден данными элементного анализа, а строение спектральными методами ЯМР ^1H и ^{13}C . В ЯМР ^1H спектре присутствуют синглеты протонов NH (8.05-8.23 м.д.) и аминогрупп (6.47-6.60 м.д.), мультиплеты сигналов CH_2 групп алицикла (1.17-1.97 м.д.).

Стадийность реакции, как и в предыдущем случае, включает первоначальную конденсацию динитрила малоновой кислоты и циклогексанона и последующую гетероциклизацию с гидразином:

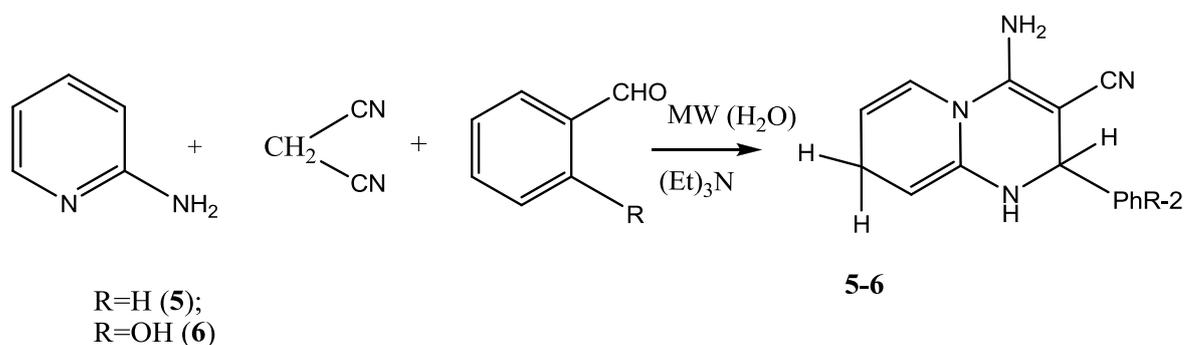


С целью установления стадийности, нами проведен, на примере соединения **2**, встречный двухстадийный синтез, посредством взаимодействия предварительно синтезированного 2-циклогексиденмалононитрила **A** и фенилгидразина. При этом был получен ожидаемый 3-амино-1-фенил-2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил **4** с выходом 40%, характеристики которого полностью совпадают с соединением **4**, полученным трехкомпонентной реакцией. Наличие арильного заместителя именно в положении 2, доказано наличием корреляцией протонов ароматического кольца и углеродного атома С-3 в НМВС ^1H - ^{13}C спектре (6.99-7.58 м.д./144.19 м.д.).

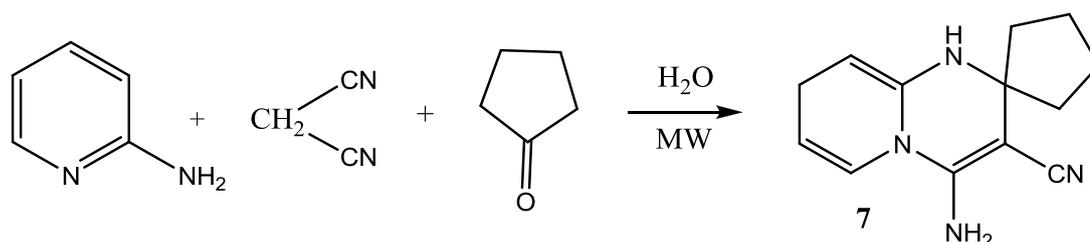
2. Трехкомпонентное взаимодействие 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты, ароматическими альдегидами или циклопентанонем

Нами впервые было изучено трехкомпонентное взаимодействие 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты, и оксосоединениями в качестве которых использовались ароматические альдегиды (бензальдегид, салициловый альдегид) или циклопентанон.

При взаимодействии 2-аминопиридина и динитрила малоновой кислоты с бензальдегидом или салициловым альдегидом были получены 4-амино-2-арил-2Н-пиридо[1,2- α]пиримидин-3-карбонитрил **5-6**.



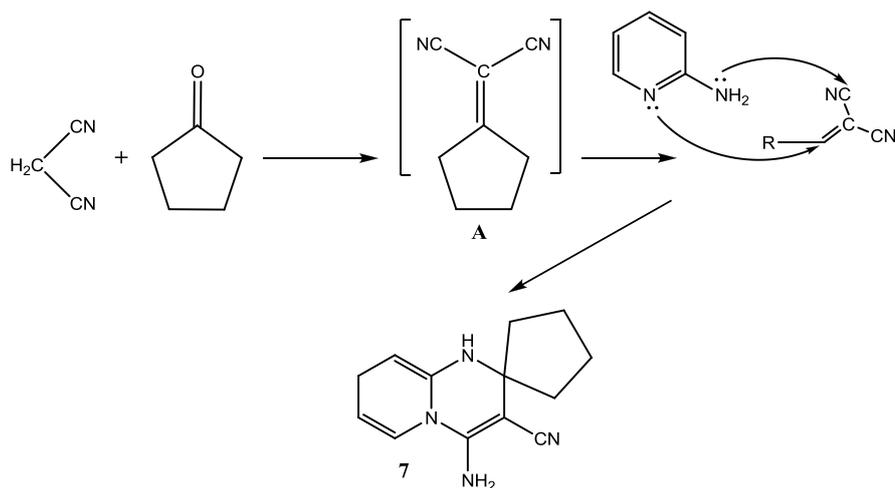
В качестве карбонильного соединения в данной реакции нами был опробован циклопентанон.



По аналогичной методике реакция гладко протекает (4 минуты в условиях микроволнового воздействия) до образования 4'-амино-1',8'-дигидроспиро[циклопентан-1,2'-пиридо[1,2-а]пиримидин]3'-карбонитрила **7** (Выход 65%).

Состав соединений **5-7** подтвержден данными элементного анализа, а строение соединения **5** спектром ЯМР ^1H , в котором присутствует синглет протона NH (10,02 м.д.) и аминогруппы (9,14 м.д.), дублеты протонов H_6 (6,02-6,04 м.д.) и H_7 (5,15-5,18 м.д.), синглет протона H_2 (4,49 м.д.), мультиплет алильных протонов $\text{H}_{8\text{a}}-\text{H}_{8\text{b}}$ (3,30-3,39 м.д.) и протона H_9 (3,90-3,93 м.д.).

Последовательность взаимодействий по аналогии, может включать первоначальную конденсацию динитрила малоновой кислоты с карбонильным соединением (интермедиат А), и последующую гетероциклизацию под действием 2-аминопиридина.



Наличие во всех полученных, ранее неизвестных, соединениях **1-7** фармакофорных фрагментов, создает перспективу изучения их фармакологической активности.

3. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

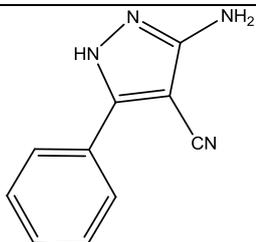
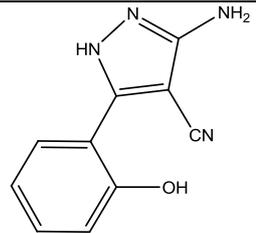
Соединения, содержащие пиразольный и пиримидиновый фрагменты, обладают широким спектром биологической активности. Учитывая это, можно прогнозировать проявление биологической активности синтезированных соединений.

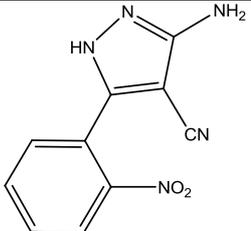
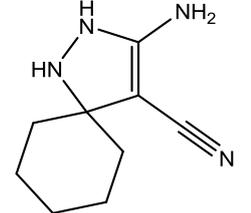
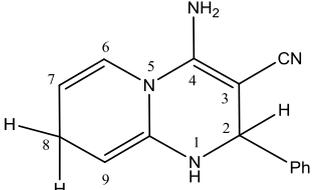
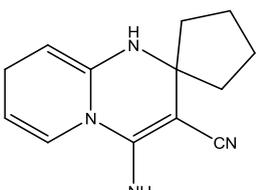
Нами был осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASSOnline <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>, с целью выявления возможной биологической активности полученных нами продуктов.

Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.3.1.1.

Компьютерный скрининг позволил выявить направления, в которых ожидается с высокой вероятностью проявление биологически ценных свойств, что создает перспективу для их дальнейшего изучения.

Таблица 2.3.1.1. Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений **5-11**, рассчитанный с использованием программы PASS.

№	Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
		Pa (вероятность проявления)	Pi (вероятность не проявления)	
1		0,929	0,004	Ингибитор путей передачи сигналов
		0,769	0,005	Ингибитор протеинкиназы
2		0,810	0,006	Ингибитор путей передачи сигналов
		0,686	0,008	Лечение облысения

3		0,806	0,006	Ингибитор путей передачи сигналов
		0,628	0,039	Противоопухолевая
4		0,844	0,004	Гипотензивная активность
		0,770	0,004	Лечение облысения
5		0,681	0,008	Лечение облысения
		0,651	0,050	Антагонистом для никотиновых рецепторов
6		0,887	0,007	Ингибитор глутамата-5-полуальдегид дегидрогеназы
		0,817	0,004	Ингибитор трансинафтен-1,2-диолдегидрогеназы
7		0,922	0,004	Ингибитор глутамата-5-полуальдегид дегидрогеназы
		0,811	0,004	Ингибитор трансинафтен-1,2-диолдегидрогеназы

Полученные соединения **1-2, 4-7** проявляют схожий спектр биологической активности: ингибиторы путей передачи сигналов (81-93%), ингибиторы глутамат-5-полуальдегид дегидрогеназы (88-92%), лечение облысения (61-77%), а для соединения **3** наблюдается также противоопухолевая (63%) и противовирусная активность (61%).

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучена трехкомпонентная реакция гидразина, динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов и кетонами. Установлено, что в условиях термического или микроволнового возбуждения наблюдается образование 3-амино-5-фенил-1Н-пиразол-4-карбонитрилы.

2. Впервые изучена трехкомпонентная реакция 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты с ароматическими альдегидами и кетонами, в условиях микроволнового воздействия. Показано, что продуктами являются 4-амино-2-арил-2Н-пиридо[1,2- α]пиримидин-3-карбонитрилы и 4'-амино-1',8'-дигидроспиро[циклопентан-1,2'-пиридо [1,2- α]пиримидин]3'-карбонитрил.

3. Показано, что микроволновое воздействие позволяет сократить время изученных реакций в 100-150 раз и повысить выхода целевого продукта в 3-5 раз.

4. Предложенная схема образования продуктов была обоснована введением в реакцию интермедиата.

5. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ЯМР ^1H , HSQC, HMBC спектров.

6. Среди синтезированных веществ, прогнозом PASS, выявлены соединения, обладающие ингибирующими, противоопухолевыми, противовоспалительными действиями.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих работах:

1. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В.

Мультикомпонентный синтез спиро- и арил-замещенных пиразолкарбонитрилов // Сборник статей научно-информационного центра «Знание» по материалам XX международной заочной научно-практической конференции: «Развитие науки в XXI веке» 3 часть, г. Харьков: сборник со

статьями (уровень стандарта, академический уровень). – Х. : научно-информационный центр «Знание», 2016. – С. 128-130. (ISSN 5672 – 2605).

2. М.А. Ивонин¹, О.Ю. Бычок, Н.В. Сафарова, В.В.

Сорокин. Трехкомпонентный синтез 3-амино-5-*R*-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов и 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрилов.

(Направлена в печать в Журнал Общей Химии).