

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 замещённых пиридопиримидинов»

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

(АВТОРЕФЕРАТ)

студентки IV курса 412 группы

направление подготовки: 04.03.01 «Химия»

Института Химии

Гурбановой Наиры Вахидовны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

В.В. Сорокин

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

Актуальность работы. Производные пиридопиримидинов привлекают к себе значительное внимание из-за различных видов биологической активности: антибактериальная, противоаллергическая, антимикробная, противогрибковая и другие. В последнее время одним из современных методов органического синтеза является мультикомпонентный синтез, который достаточно прост в исполнении. Мультикомпонентный синтез пиридопиримидинов на основе 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты и карбонильных соединений практически не изучен.

Целью настоящей работы явился синтез потенциально биологически активных замещенных пиридо[1,2-а]пиримидинкарбонитрилов, установление их строения и выявление практически полезных свойств.

При этом ставились следующие задачи:

- проведение трёхкомпонентной конденсации 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты и карбонильных соединений;
- сравнительное изучение реакций в условиях термического и микроволнового воздействия;
- установление состава и строения полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов;
- оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

Научная новизна. Впервые проведено сравнительное изучение трёхкомпонентного взаимодействия 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты, и циклоалканонами, различающимися размером кольца (циклопентанон и циклогексанон) либо ароматическими альдегидами в условиях термической и микроволновой активации. Проведено химическое доказательство стадийности данной трехкомпонентной реакции. Получены ранее неизвестные 4'-амино-1',8'-дигидроспиро[циклопентан-1,2'-пиридо[1,2-а]пиримидин]3'-карбонитрил, 4'-амино-1',8'-дигидроспиро[циклогексан-1,2'-

пиридо[1,2-а]пиримидин]3'-карбонитрил, 4-амино-1,8-дигидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрил и 4-амино-2-(2-гидроксифенил)-1,8-дигидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрил. Предложены пути их образования.

Практическая значимость. Предложены эффективные одностадийные способы синтеза замещённых пиридопиримидинкарбонитрилов, перспективные для углубленного изучения биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция Института химии, г.Саратов; «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», СГУ, Саратов. 2017; XX международной заочной научно-практической конференции: «Развитие науки в XXI веке», Харьков, 2016; Saratov Fall Meeting – симпозиум международных научных конференций «Оптика и биофотоника IV», СГУ, 2016, 2017.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Трёхкомпонентная конденсация малонитрила, 2-аминопиридина и ароматических альдегидов

Нами впервые было проведено сравнительное изучение трёхкомпонентного взаимодействия 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты и различными ароматическими альдегидами в условиях термической и микроволновой активации. С целью выявления влияния заместителей в ароматическом кольце на время реакции и структуру продуктов, в качестве ароматических альдегидов были взяты незамещённый бензальдегид, п-нитробензальдегид и салициловый альдегид. При взаимодействии 2-аминопиридина и динитрила малоновой кислоты с

незамещённым представителем либо *p*-нитробензальдегидом были получены 4-амино-2-фенил-8*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонитрилы **1-2**:

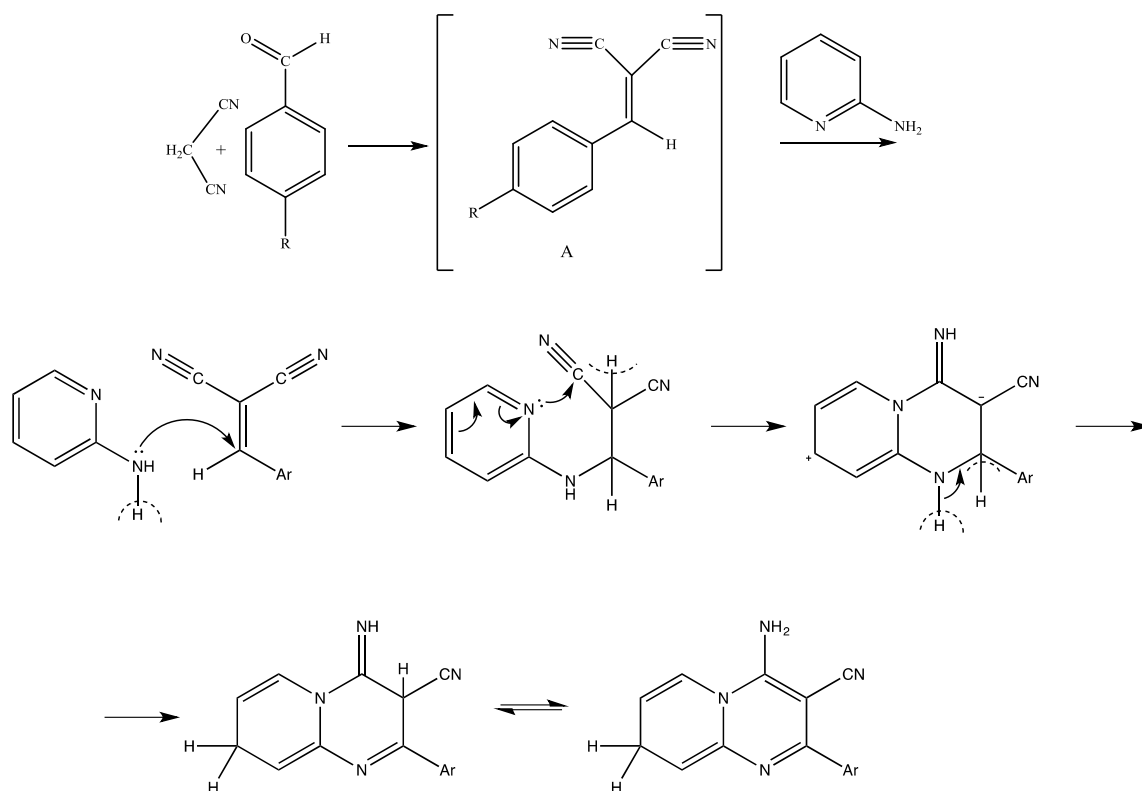
Для активации малонитрила был взят катализатор - триэтиламин. Реакция проводилась при эквимольном соотношении реагентов. Рассчитанное количество соответствующего альдегида, динитрила малоновой кислоты и 2-аминопиридина, кипятили в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 180-360 минут (таблица 1). Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии.

Состав соединений **1-2** подтверждён данными элементного анализа и спектральными методами (ЯМР ^1H и ИК спектроскопия). В ЯМР ^1H спектре соединения **1** присутствуют синглет протонов аминогруппы (9,14 м.д.), дублет протона H_6 (6,49-6,52 м.д.) и H_9 (6,68-6,71 м.д.), дублет дублета аллильных протонов H_{8a} - H_{8b} (5,16-5,18 и 6,02- 6,04 м.д.), дублет триплета протона H_7 (3,30-3,39 м.д.) и мультиплет C_6H_5 (7,42-8,50).

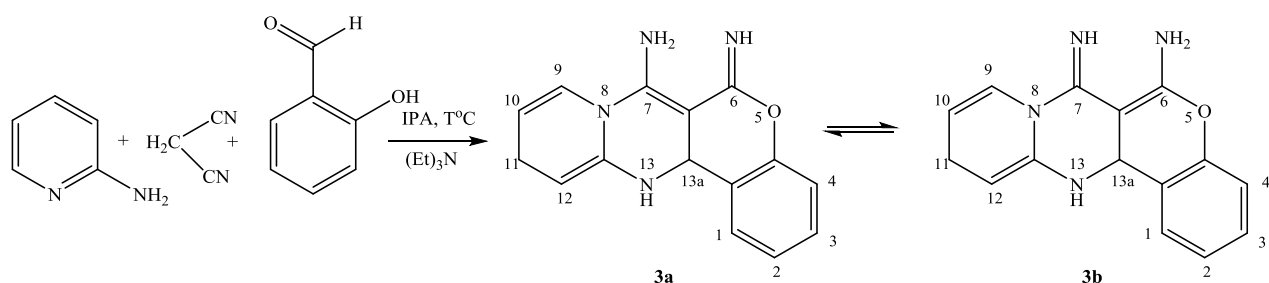
В двумерном спектре COSY обнаружены кросспики вицинальных протонов H_{8a} - H_{8b} (3,30-3,39 м.д.), которые также коррелируют в двумерном спектре HSQC с sp^3 -гибридным атомом углерода C_8 (3,30-3,39/58,67).

В ИК спектре соединения **1** обнаружены полосы валентных колебаний аминогруппы (3224-3232 cm^{-1}); цианогруппы (2223 cm^{-1}); C-H связей ароматических ядер (3032- cm^{-1}).

Вероятную схему образования арилзамещённых пиридопиримидинкарбонитрилов можно представить как первоначальную кротоновую конденсацию по типу Кневенагеля динитрила малоновой кислоты в присутствии основного катализатора до интермедиата **A**, который вступает далее в реакцию нуклеофильного присоединения с 2-аминопиридином что приводит к образованию конечных продуктов.



Нами установлено, что использование в данной реакции салицилового альдегида приводит к иному продукту – хроменопиридопиримидиновой системе **3** в двух таутомерных формах.



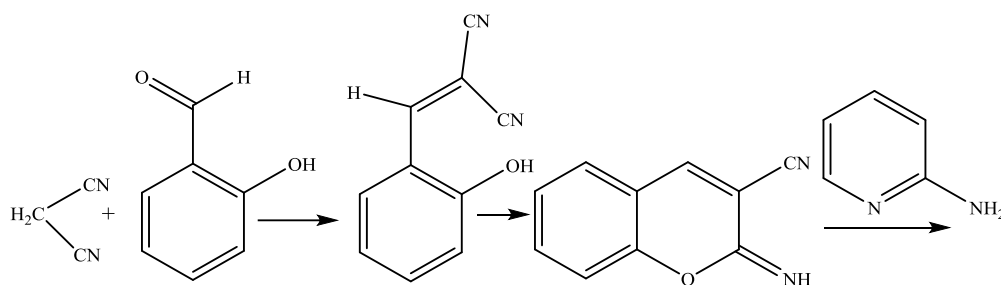
Выход **3a,b**: 43%

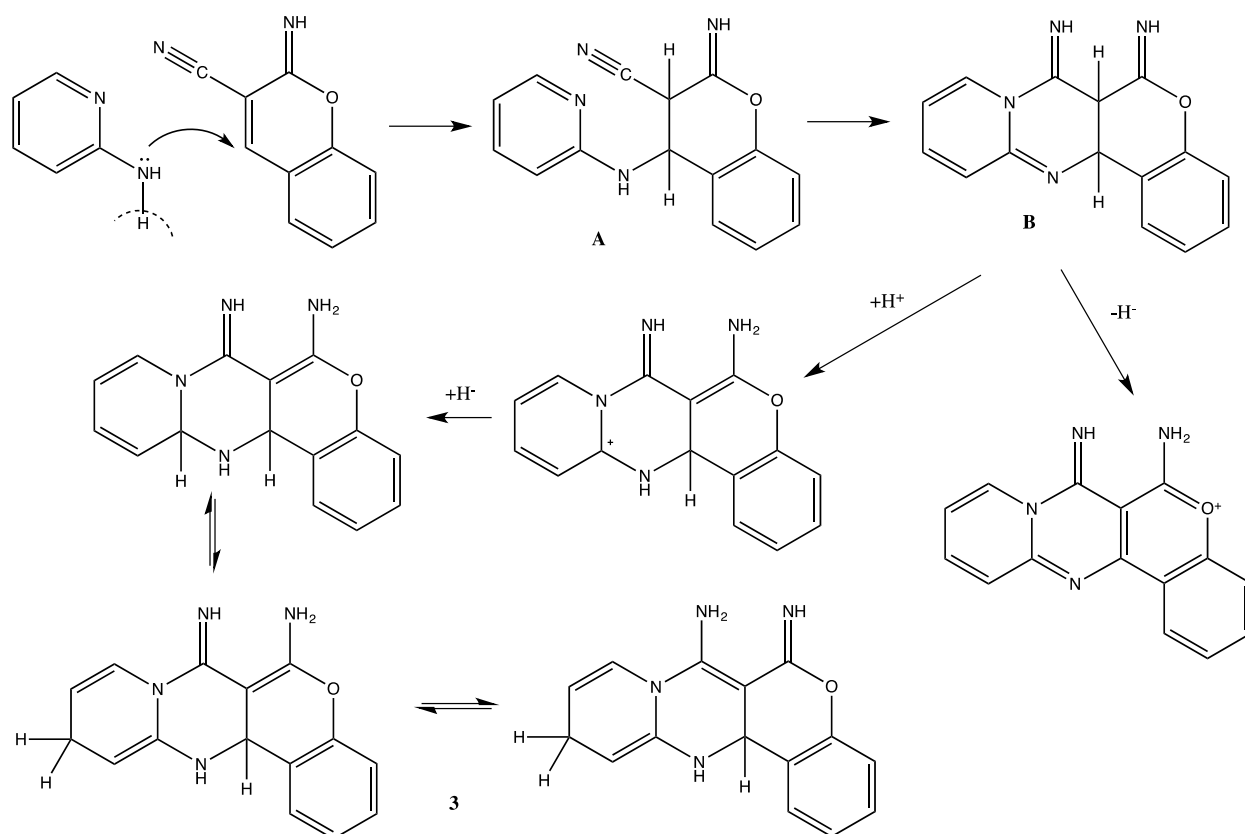
Строение смеси 6-имино-13,13а-дигидро-11H-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-7-амина **3a** и 7-имино-13,13а-дигидро-11H-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-амина **3b** подтверждается ЯМР одномерной (¹H) и двумерной (COSY, HSQC) спектроскопией.

В ЯМР¹H спектре синглеты протона Н_{13а} (6,06 и 5,94 м.д.), что свидетельствует о наличии в смеси 2-х таутомеров, дублет протона Н₉ (6,31 м.д., J=8 Гц), дублет дублетов вицинальных протонов Н_{11а} (4,54 м.д., J=8 Гц) и Н_{11б} (6,44 м.д., J=8 Гц), дублет дублетов протона Н₁₀ (6,49 м.д., J=8 Гц) и

(7,41 м.д., $J=8$ Гц) и мультиплет протона H_{12} (6,62-6,69 м.д.). В двумерном спектре COSY обнаружены кросспики вицинальных протонов H_{11a} - H_{11b} (4,54 м.д.) и (6,44 м.д.), которые также коррелируют в спектре HSQC с sp^3 -гибридным атомом углерода C_{11} (6,43-6,45/43,76). В двумерном спектре HSQC, наличие двух кросспиков протонов H_{13a} и атомов углерода C_{13a} (5,94 м.д./48,48) и (6,06 м.д./49,60), также подтверждает образование смеси двух таутомеров.

Вероятную схему образования хроменопиридопиримидина **3** можно представить как первоначальную кротоновую конденсацию по типу Кневенагеля динитрила малоновой кислоты в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Образующийся интермедиат **A** претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием иминохромена, который подвергается нуклеофильной атаке 2-аминопиридина, что приводит к образованию смеси таутомеров **3 a-b**.



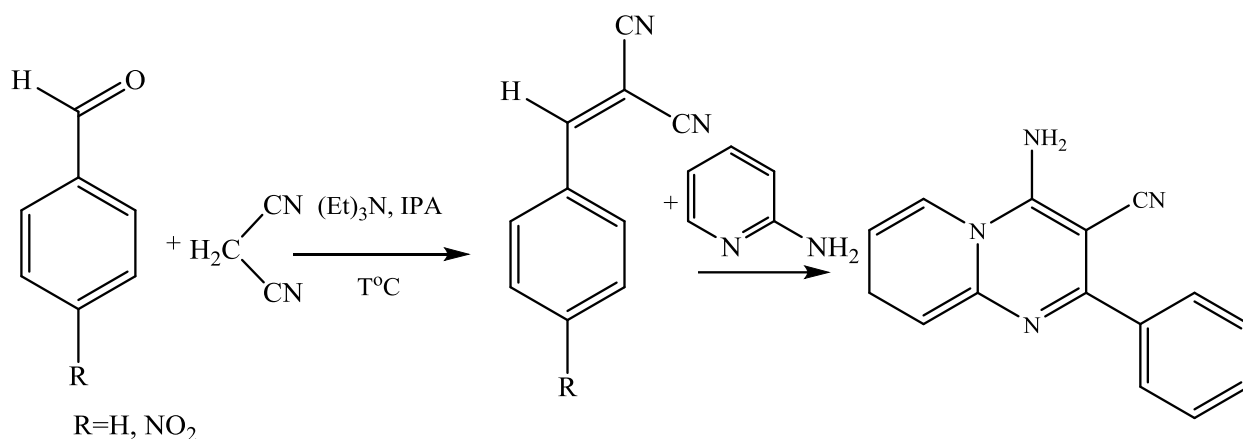


Образование таутомерной смеси 6-амино-13,13а-дигидро-11Н-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-7-амина и 7-имино-13,13а-дигидро-11Н-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-амина **3** возможно объяснить лишь протеканием диспропорционирования интермедиата **B**. Для доказательства этого предположения необходимо в дальнейшем выделить продукт пирилевого типа.

Таким образом, характер и положение заместителей в бензальдегиде существенно влияет на время протекания и направление его реакции с 2-аминопиридином и динитрилом малоновой кислоты.

2. Химическое доказательство стадийности трёхкомпонентной реакции

Для химического доказательства последовательности взаимодействий 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты и карбонильных соединений были проведены последовательные реакции образования арилзамещённых пиридо[1,2-*a*]пиримидинкарбонитрилов.



Для химического доказательства последовательности взаимодействий 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты и карбонильных соединений были проведены последовательные реакции образования арилзамещённых пиридо[1,2-а]пиримидинкарбонитрилов.

Сначала была проведена реакция взаимодействия бензальдегида с малононитрилом при нагревании, в ходе которой образовался 3-бензилиденмалондинитрил. Затем полученное соединение было введено в реакцию с 2-аминопиридином при нагревании, что привело к образованию целевого продукта **4**. Реакции проводилась в данной последовательности, чтобы подтвердить предполагаемую стадийность. При использовании в качестве альдегидной компоненты п-нитробензальдегида было получено соединение **5**.

Таким образом, проведённое химическое доказательство стадийности процесса подтвердило ранее предполагаемую схему образования 4-амино-2-арил-1,8-дигидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрилов как первоначальное взаимодействие бензальдегида с малононитрилом и последующую реакцию интермедиата с 2-аминопиридином:

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что наиболее удобным методом получения является мультикомпонентный синтез, так как выходы продуктов больше, а время реакции меньше.

Уменьшение выходов при постадийном проведении синтеза связано с потерей вещества после осуществления каждой стадии отдельно.

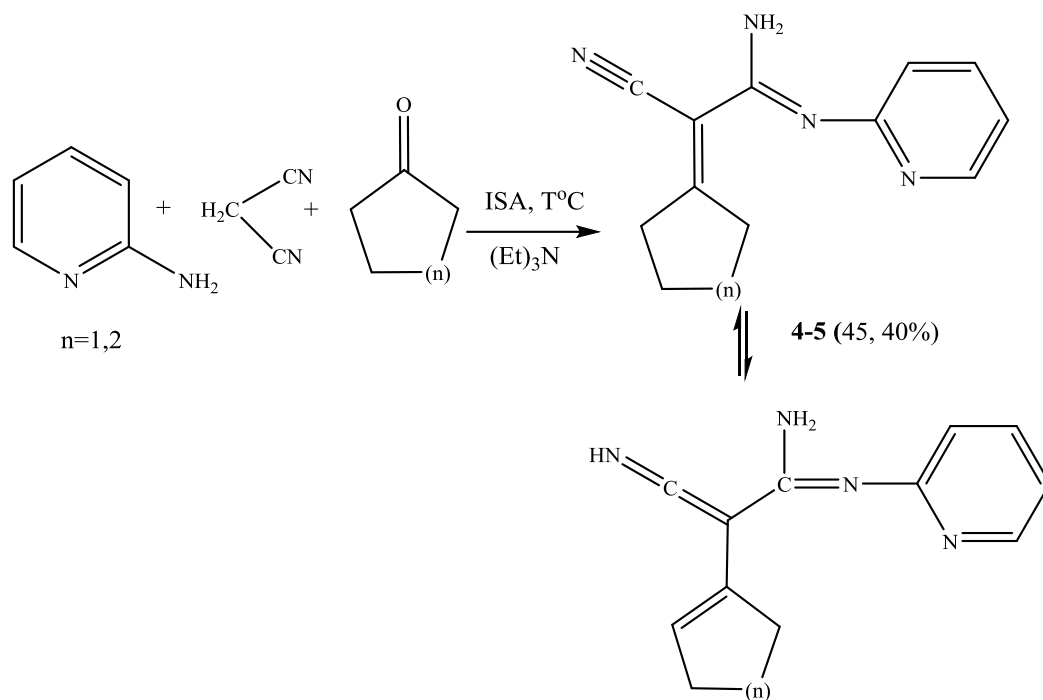
3. Сравнительная характеристика термического и микроволнового воздействия

Для сравнительного изучения различных условий проведения реакций продукты **1-2** были получены путём микроволнового и термического воздействия. Реакции с использованием микроволнового излучения проводились в фарфоровой чашке в течении 4-6 мин в присутствии основного катализатора триэтиламина.

При использовании микроволнового облучения направление трёхкомпонентной конденсации не меняется, но выгодно отличается, так как позволяет во много раз сократить время реакции и значительно повысить выход целевого продукта. Использование воды в качестве растворителя относит представленную методику к современной «зелёной химии».

4. Трёхкомпонентная конденсация малонитрила, 2-аминопиридина и циклоалканонов

Для дальнейшего изучения возможностей трёхкомпонентной конденсации в качестве карбонильной компоненты были использованы циклоалканоны C_5-C_6 . Реакция проводилась в тех же условиях при эквимольном соотношении реагентов в присутствии каталитических количеств триэтиламина. В колбу вносили рассчитанное количество соответствующего карбонильного соединения, динитрила малоновой кислоты, катализатор и 2-аминопиридин, кипятили в течение 180-270 минут. Контроль за ходом реакции проводился по тонкослойной хроматографии. Установлено, что особенностью реакции с циклоалканонами является выделение аминиминных нециклического характера **4,5** – продукты гетероциклизации не были обнаружены.



Состав и строение полученных соединений были доказаны с помощью элементного анализа и ЯМР одномерной ¹H и двумерной HSQC спектроскопии.

Так, в ЯМР¹H спектре соединения **4** присутствуют синглет аминогруппы (5,14 м.д.), мультиплет протонов алицикла (1,60-2,50 м.д.), синглет вторичной аминогруппы (5,35 м.д.) и мультиплет пиридинового фрагмента (6,52-7,47 м.д.), синглет винильного протона (5,77 м.д.).

В HSQC спектре была отмечена корреляция винильного протона с sp² гибридным атомом углерода (5,77 м.д./ 125,00м.д.).

Возможность существования таутомера 4-5 с двойной связью в цикле обусловлена так называемой таутомерией пентадных систем, характерной для сопряженных нитрилов.

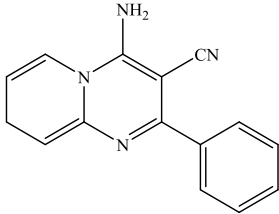
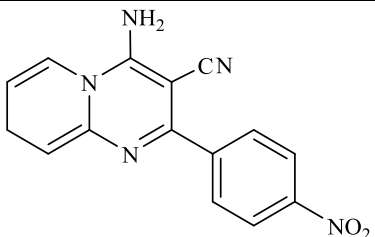
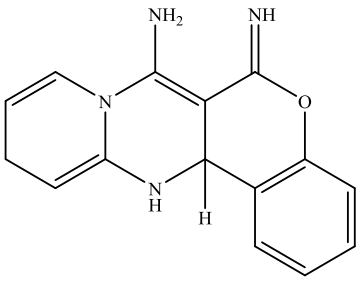
5. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

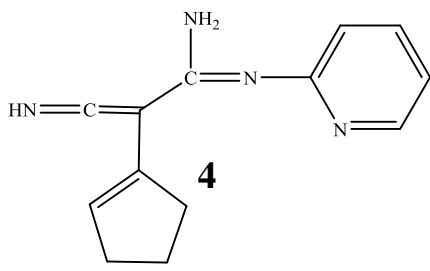
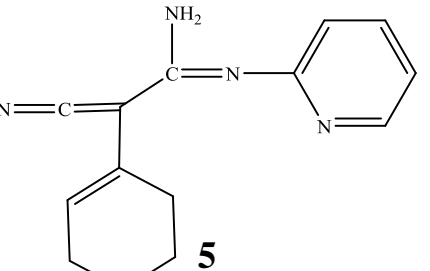
Нами был проведен виртуальный скрининг биологической активности полученных соединений с помощью компьютерного прогноза с использованием программы PASS. Были выявлены структуры с высокой

степенью вероятности ($92\% > P_a > 60\%$) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов (P_i).

Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезируемых соединений, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 1.

Таблица 1. Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с помощью программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	P_a	P_i	
 <p style="text-align: center;">1</p>	0,906	0,005	Ингибитор глутамата-5-полуальдегид дегидрогеназы
	0,812	0,004	Ингибитор трансцинафтен-1,2-диолдегидрогеназы
	0,702	0,008	Ингибитор протеина, связанного с центромером
 <p style="text-align: center;">2</p>	0,874	0,008	Ингибитор глутамата-5-полуальдегид дегидрогеназы
	0,741	0,008	Ингибитор трансцинафтен-1,2-диолдегидрогеназы
	0,575	0,026	Лечение облысения
 <p style="text-align: center;">3</p>	0,881	0,007	Ингибитор глутамата-5-полуальдегид дегидрогеназы
	0,744	0,008	Ингибитор трансцинафтен-1,2-диолдегидрогеназы
	0,600	0,000	Ингибитор L-лактатдегидрогеназы

 <p>4</p>	0,908	0,003	Лечение рассеянного склероза
	0,896	0,004	Лечение аутоиммунных заболеваний
	0,859	0,004	Лечение нейродегенеративных заболеваний
 <p>5</p>	0,908	0,003	Лечение рассеянного склероза
	0,896	0,004	Лечение аутоиммунных заболеваний
	0,859	0,004	Лечение нейродегенеративных заболеваний

Полученные соединения **1-2** проявляют схожий спектр биологической активности: ингибиторы глутамат-5-полуальдегид дегидрогеназы (88-91%), ингибиторы трансценафтен-1,2-диолдегидрогеназы (74-81%), лечение облысения (58-70%). Соединение **3** обладает активностью ингибитора L-лактатдегидрогеназы (60%). Большой интерес представили соединения **4-5**. Они проявляют следующую активность: лечение рассеянного склероза (91%), аутоиммунных (90%) и нейродегенеративных (86%) заболеваний.

Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение биологической активности синтезированных нами соединений ряда пиридопиримидинов и цианоциклопентилиденпиридилацетимидамов.

Выводы

1. Осуществлена трёхкомпонентная реакция 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты с ароматическими альдегидами либо с циклоалканами при термической активации либо в условиях микроволнового воздействия. Показано, что продуктами являются 4-амино-2-фенил-1,8-дигидро-2H-пиридо[1,2- α]пиримидин-3-карбонитрил, 4-амино-2-(4-нитрофенил)-1,8-дигидро-2H-пиридо[1,2- α]пиримидин-3-карбонитрил, 7-амино-13, 13a-дигидро-7H,12aH-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-амин, 2-циано-2-циклогексилиден-*N'*-(пиридил-2-ил)ацетимидамид и 2-циано-2-циклопентилиден-*N'*-(пиридил-2-ил)ацетимидамид.
2. Химически подтверждена стадийность трёхкомпонентной конденсации 2-аминопиридина с динитрилом малоновой кислоты и ароматическими альдегидами через первоначальное образование бензилиденмалонодинитрила с дальнейшим взаимодействием с 2-аминопиридином.
3. Показано, что последовательное проведение реакции уменьшает выход продуктов и увеличивает общее время реакции по сравнению с многокомпонентным взаимодействием.
4. Проведено сравнение термического и микроволнового воздействия. Выявлено, что микроволновое излучение сокращает время изученных реакций в 30-50 раз и увеличивает выходы продуктов на 20-40%.
5. Замена карбонильной компоненты бензальдегида на циклоалканон приводит к остановке реакции на стадии идамида с образованием 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-имино-*N'*-(пиридин-2-ил)проп-2-енимидамида или 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-имино-*N'*-(пиридин-2-ил)проп-2-енимидамида
6. Состав и строение вновь полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектров.

7. Среди синтезированных веществ в прогнозе PASS выявлены соединения, обладающие ингибирующим действием на ферменты и активностью против аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваний, рассеянного склероза и облысения.

Основные результаты отражены в следующих публикациях:

1. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова (Гурбанова) Н.В., Сорокин В.В. Синтез замещенных пиридо[1,2-а]пиримидинкарбонитрилов // Сборник научных трудов «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2017. С.49-51
2. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова (Гурбанова) 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. – Х. : научно-информационный центр «Знание», 2016. – С. 128-130.
3. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., Dymolazova D.C., Safarova (Gurbanova) N.V., Matikenova A.A., Krivenko A.P., Sorokin V.V., Burygin G.L., Prilepskii A.Y., Golubev A.A. Colorimetric evaluation of the biological activity of the new azoloquinazolines and azolociklanopyrimidines. // Saratov Fall Meeting 2016: International Symposium «Optics and Biophotonics-IV». Saratov, Russia. September 26–30, 2016, P.11-14.
4. М.А. Ивонин, Н.О. Василькова, Д.К. Дымолазова, Н.В. Сафарова (Гурбанова), В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Установление строения N-, O-, S-содержащих гетероциклических соединений спектральными методами // Материалы 5-го Международного симпозиума и 21-ой Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2017 «Проблемы оптической физики и биофотоники». Саратов. 2017. С. 80-83.
5. M. A. Ivonin, O. Yu. Bychok, N. V. Safarova, and V. V. Sorokin. Three-Component Synthesis of 5-Aryl-3-amino-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles and 3-Amino-1,2-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-4-carbonitriles // Russian Journal of General Chemistry, 2017, Vol. 87, No. 10, pp 2477-2480.

DOI 10.1134/S107036321710032

