

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез пиридопиримидинкарбонитрилов и их реакции с 1,3-
дикарбонильными соединениями**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Тюлькиной Ирины Романовны

Научный руководитель

д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.В. Сорокин
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В. Федотова
инициалы, фамилия

Саратов 2020 год

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность работы. Производные пиразола являются базовыми системами для создания важных фармацевтических препаратов и других биологически активных соединений с противовоспалительным, противомикробным, антимикобактериальным действием. Пиразолы, содержащие амино- и цианогруппы, представляют интерес как для прикладных исследований, так и для синтеза других потенциально биологически активных систем, в том числе конденсированных полигетероциклических.

Научная новизна. Подобные соединения получались ранее в две стадии через взаимодействие трихлорацетонитрила с 3-оксо-фенилпропаннитрилом и последующую конденсацию с гидразингидратом. Нами впервые была проведена трехкомпонентная конденсация малонитрила, ароматических альдегидов ($R=H, OH$) и гидразина путём кипячения, либо под действием микроволнового излучения с получением 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1-2**.

Практическое значение. Изучение производных пиразола, их химического строения, вариантов синтетических преобразований и важнейших свойств, влияющих на жизнедеятельность организма.

Материал для данной работы собирался за время прохождения научно-исследовательской практики.

Цели и задачи работы. Изучение возможности синтеза аминцианопиразолов путём одностадийной трёхкомпонентной конденсации в условиях термической активации и микроволнового излучения и изучение их в качестве субстратов в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями.

Для этого были выполнены следующие задачи:

– Синтез функциональнoзамещенных аминцианопиразолов путем трехкомпонентной конденсации карбонильных соединений с динитрилом малоновой кислоты и гидразином;

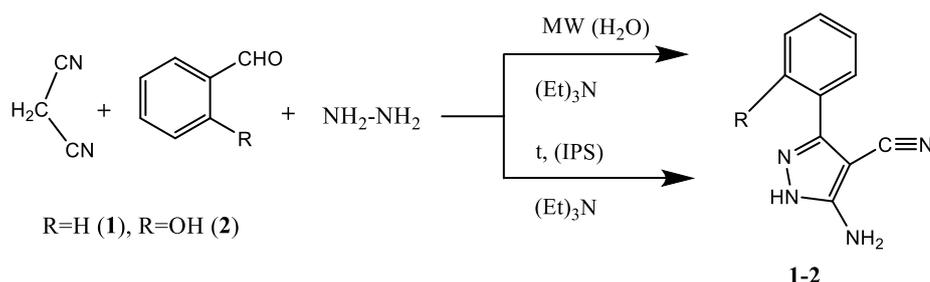
- Сравнительное изучение реакций в условиях термической активации и микроволнового излучения в двух разных растворителях – воды и изопропилового спирта;
- Установление возможных путей образования замещенных аминотиопиразолов;
- Установление регионаправленности трехкомпонентного синтеза аминотиопиразолов;
- Изучение конденсации аминонитрилов пиразольного типа с 1,3-дикарбонильными соединениями с целью получения пиразолпиримидинов;
- Установление строения полученных соединений с помощью спектральных методов.

Работа выполнена на 56 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав (литературный обзор, цели исследования, обсуждение результатов и экспериментальная часть), заключения. Содержит 11 таблиц, инструкцию по охране труда и технике безопасности, список использованных источников (содержит 23 наименования), приложение (содержит 5 рисунков).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ. В первой главе «Литературный обзор» описано получение и свойства пиразолкарбонитрилов путём проведения постадийных взаимодействий.

Во второй главе «Цель исследования и обсуждение результатов» представлены основные цели работы, выполненные задачи и их обсуждение.

На первом этапе были проведены синтезы 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1-2** в условиях термической активации при 82,5-100 °С и микроволновом излучении. Продукт реакции был выделен с выходами 10-90%.



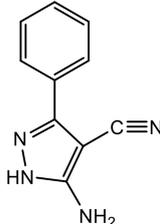
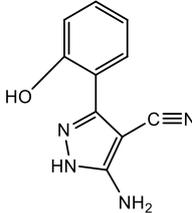
Данные по температуре плавления и элементного состава полученных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1 – характеристики 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов

№ соединения	R	Т _{пл.} , °С	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		
				С	Н	N
1	H	223-225	C ₁₀ H ₉ N ₄	62.98	4.56	31.11
				65.22	4.35	30.43
2	OH	218-221	C ₁₀ H ₉ N ₄ O	63.11	4.44	30.39
				60.01	4.03	27.99

В таблице 2 приведены условия синтеза аминонитрилов 1-2.

Таблица 2 – условия синтеза 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов 1-2

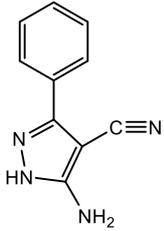
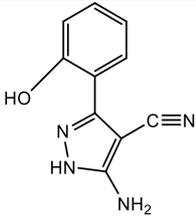
№ продукта	Формула	Растворитель	Метод синтеза	Время, мин	Выход, %
1		H ₂ O	Δ	180	88
			MW	2	31
		IPS	Δ	240	60
			MW	20	10
2		H ₂ O	Δ	220	80
			MW	8	32
		IPS	Δ	200	55
			MW	5	90

Было выяснено, что использование микроволнового облучения не меняет направления трехкомпонентной конденсации, но выгодно отличается, так как позволяет значительно сократить время реакции. Так же, было замечено, что существенное влияние на время синтеза и выход продукта

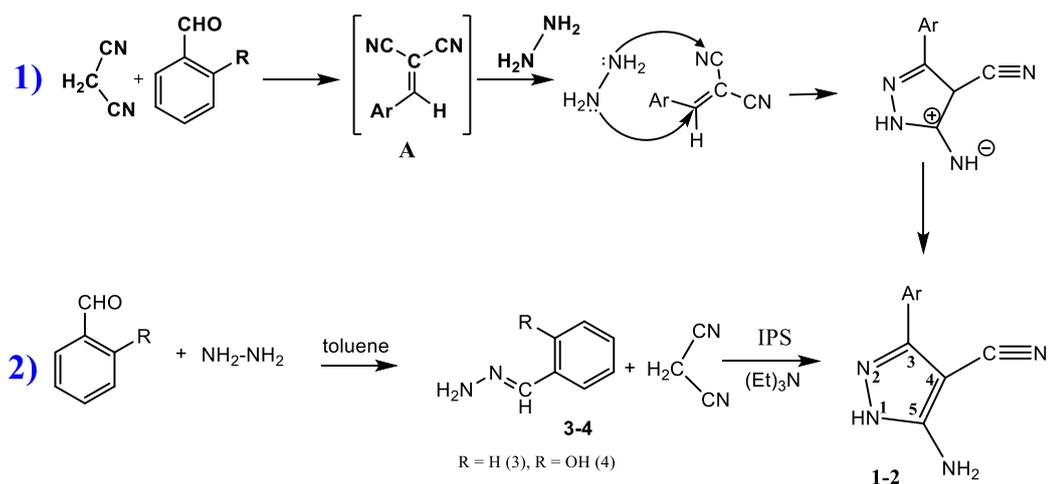
оказывает растворитель. Для продукта **1** лучше использовать воду в качестве растворителя, для продукта **2** – изопропиловый спирт. Посредством полуэмпирического квантовохимического расчета с помощью программного комплекса МОРАС методом РМ6 вычислили величины энергии образования гидратного комплекса между растворителем и реагентами. Данные расчеты подтверждаются экспериментальными данными, говорящие о том, что влияние растворителя различается в зависимости от реагирующих веществ.

Сравнительные характеристики полученных в различных условиях аминотианопиразолов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные сигналы в ЯМР ^1H и ИК-спектрах соединений **1-2**

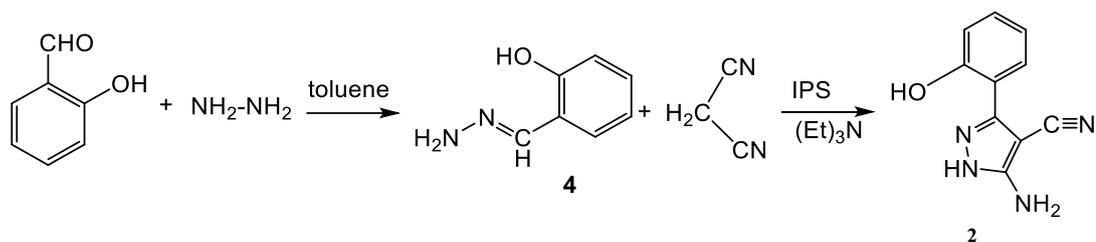
№ продукта	Формула	Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d6), δ , м.д.	ИК спектр ν , cm^{-1}
1		9.18 (1H, с, NH); 8.56 (2H, с, NH ₂); 7.68- 6.93(4H, м, C ₆ H ₄);	3294 (NH); 3224+3261 (NH ₂); 2220 (CN); 3050 (Ar- OH);
2		11.82 (1H, с, NH); 8.98 (2H, с, NH ₂); 7.68-6.93(4H	3350 (NH); 3441+3201 (NH ₂); 2203 (CN); 3045 (Ar- OH);

Следующим этапом было установление стадийности протекания одnoreакторных многокомпонентных реакций. В нашем случае можно выделить 2 предполагаемых пути образования замещенных аминотианопиразолов **1-2**:



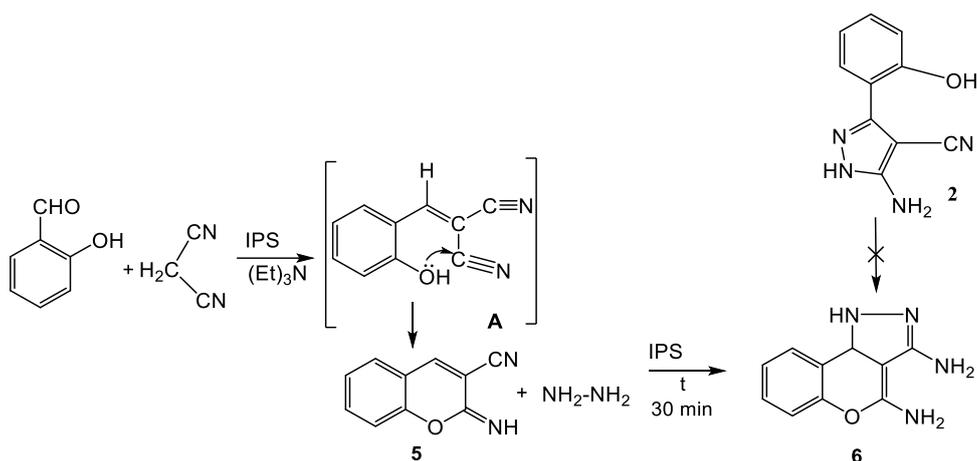
Для выявления верного пути данной трехкомпонентной реакции нами были проведены встречные синтезы.

Реакция через взаимодействие 2-гидроксibenзальдегида с гидразином и последующей циклизацией с малононитрилом:



В результате последовательного проведения этих реакций был выделен 5-(2-гидроксифенил)-3-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **2**, константы которого совпали в ранее полученным в трехкомпонентной реакции.

Так же был проведён встречный двухстадийный синтез через взаимодействие динитрила малоновой кислоты с салициловым альдегидом и последующей конденсацией гидразином. При этом наблюдалось неожиданное течение реакции с образованием хроменапиразола **6** вместо ожидаемого пиразола **2**:



Строение новых полученных соединений **5** и **6** подтверждены ИК спектрами, приведенными в таблице 4.

Таблица 4 – ИК ν , см⁻¹ (валентные колебания, ν) :

№	NH	NH ₂	CN	Ar-H	C-O-C
5	3311	-	2200	2895	1120
6	3350	3442+3238+3188	2203	3065	1157

Оказалось, что интермедиат **A** и аминцианопиразол **2** резко различаются активностью цианогруппы. Если интермедиат **A** хорошо циклизуется, то аминцианопиразол **2**, полученный до этого, не подвергается такой циклизации. Очевидно, что причина во взаимном влиянии. В интермедиате **A**, по соседству с цианогруппой находится другая цианогруппа, которая действует как электроноакцептор, несмотря на донорные свойства гидроксифенильного заместителя. А в аминцианопиразоле **2** цианогруппа сопряжена с пи-избыточным гетероциклом, который имеет электронодонорную аминогруппу.

Различные свойства цианогрупп этих двух соединений были подтверждены квантовохимическим методом *ab initio* на атомном базисе Small [3-21G], программа HyperChem. Были вычислены заряды и одноэлектронная

плотность на атомах углерода цианогрупп на низшей вакантной молекулярной орбитали указанных соединений.

Третьим этапом данной работы было изучение полученных замещенных пиразолов в качестве субстратов в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями. Так, были проведены реакции аминоцианопиразолов **1-2** с 1,3-дикарбонильными компонентами в условиях термической активации. Реакция проводилась в эквимолярном соотношении аминоцианопиразолов с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром с использованием уксусной кислоты в качестве растворителя. Термическая обработка протекала в течение 120-240 минут. Отфильтрованные в воде и перекристаллизованные из этанола кристаллы были отданы на элементный анализ. Выделенные продукты требуется проанализировать для установления состава и строения.

После получения аминоцианопиразолов они так же были исследованы на практически значимые свойства. Был проведен виртуальный скрининг соединений **1-2**, в ходе которого они проявили себя как: ингибиторы путей передачи сигналов (81-93%), ингибиторы глутамат-5-полуальдегид дегидрогеназы (88-92%). Также в ходе исследования цитотоксической активности было установлено, что 3-амино-5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила **2** не проявляет цитотоксичность к клеткам Vero, что может свидетельствовать об отсутствии у наших соединений токсичности и создаёт перспективу для углубленных испытаний на иные виды биологической активности.

В третьей главе «Экспериментальная часть» приведены список использованных реактивов, физико-химические методы анализа веществ и методики проведения всех реакций данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Трехкомпонентная конденсация динитрила малоновой кислоты, гидразина и ароматических альдегидов приводит к образованию 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбониллов и может быть

использована для удобного одnoreакторного синтеза аминцианов пиразольного ряда.

Показано, что микроволновое воздействие позволяет сократить время данного трехкомпонентного синтеза в 100-120 раз.

Встречный синтез позволяет установить стадийность трехкомпонентной конденсации: образование интермедиата гидразонового типа и его последующая циклизация с динитрилом малоновой кислоты.

Цитотоксическое исследование показало, что 3-амино-5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **2** не обладает токсичностью.

Состав и строение продуктов и некоторых интермедиатов реакций установлены с помощью элементного анализа, ЯМР-¹H спектров и ИК-спектров.

Реакции аминцианопираолов с 1,3-дикарбонильными компонентами протекают с образованием нового продукта, строение которого требует доказательства.

По данным материалам был сделан устный доклад на научной студенческой конференции, посвящённой 150-летию периодического закона Д.И.Менделеева. Саратов. 2019. с 22.04.2019 по 06.05.2019

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

– Ивонин М.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В. Синтез и пути образования замещенных аминопиразолов // Межвуз. сборник науч. трудов ежегодной научной студенческой конференции, посвящённой 150-летию периодического закона Д.И.Менделеева. Саратов. 2019. (в печати);

– Ивонин М.А., Тюлькина И.Р., Мещерякова А.А., Бурьгин Г.Л., Сорокин В.В. Трехкомпонентный синтез новых аминцианов ряда

пиродопиримидина // Межвуз. сборник науч. труд. II Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 110 – летию СГУ им. Н.Г. Чернышевского, 90-лет. Ин. Хим. (химический факультет), 150-лет. Период. закона и Период. табл. Хим. элементов Д.И. Менделеева. Сар: Изд-во «Саратовский источник», 2019. С. 134-135;

– Ивонин И.А., Бурыгин Г.Л., Мещерякова А.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В. Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2-а]хиназолина, пиродо[1,2-а]пиримидина и пиразолкарбонитрилов // Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всеросс. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2018. С. 37-39. ISBN 978-5-91879-860-7;

Ivonin M., Nikulin A., Kriven'ko A., Vasil'kova N., Sorokin V., Mescherekova A., Tyl'kina I. Determination of the structure of regioisomers and tautomers polyfunctional heterocyclic of a number of hydroquinolines, hydrochromenes, pyridopyrimidines // Journal of Biomedical Photonics and Engineering (в печати).