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

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез и свойства амнопиразолкарбонитрилов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Неумоиной Кристины Сергеевны

Научный руководитель
профессор, д.х.н., профессор _____ Сорокин В.В.
подпись, дата

Зав. кафедрой
профессор, д.х.н., профессор _____ Егорова А.Ю.
подпись, дата

Саратов 2022

Введение

Актуальность работы. Производные аминопиразолкарбонитрилов обладают широким спектром биологической активности: антимикробной, противовоспалительной, миорелаксантной, противоопухолевой, противовирусной, нейролептической и др. В настоящее время актуальным является изучение многокомпонентных реакций, позволяющих получать сложнопостроенные соединения в одну стадию, в частности, взаимодействий N,N-бинуклеофилов с метиленактивными и карбонильными соединениями, приводящих к образованию новых аминопиразолкарбонитрилов изучены к настоящему времени недостаточно.

Цель работы: изучение многокомпонентных и постадийных реакций N,N-бинуклеофилов с метиленактивными и карбонильными соединениями, приводящих к образованию новых потенциально биологически активных гетероциклических соединений, а также установление строения новых соединений, поиск направлений их возможного практического применения.

При этом ставились следующие задачи:

- Синтез замещенных аминопиразолкарбонитрилов путем трехкомпонентной конденсации карбонильных соединений с динитрилом малоновой кислоты и гидразином
- Установление состава и строения продуктов полученных веществ;
- Установление путей протекания реакций;
- Оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

Научная новизна. Впервые проведено сравнительное изучение трёхкомпонентного взаимодействия N,N-бинуклеофилов (изониазид, орто- , мета- нитробензгидразиды, 2,4-динитрофенилгидразин), динитрилом малоновой кислоты и карбонильных соединений (циклогексанон, циклопентанон) и последовательных двухстадийных синтезов.

Получены ранее неизвестные соединения 3-амино-2-изоникотиноил -1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-(2-нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-изоникотиноил -1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2- (2-нитробензоил) -1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2- (3-нитробензоил) -1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил.

Предложены пути их образования.

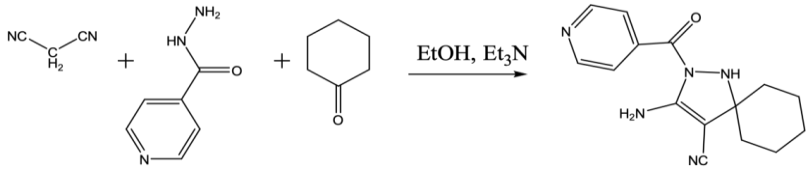
Практическая значимость. Предложены простые методики синтеза замещённых конденсированных гетероциклических систем с фармакофорными фрагментами (пиразолов, пиридинов и спиропиразолинов), перспективные для углубленного изучения биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция Института Химии, СГУ, г.Саратов 2022; SFM'21–Международный Симпозиум “ОПТИКА И БИОФОТОНИКА IX”, V Всероссийская молодежная конференция "Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений" в заочном формате, 2021.

Основное содержание работы

Трёхкомпонентная конденсация малононитрила, ароматических гидразидов и циклогексанона

На первом этапе нами была проведена и изучена трехкомпонентная реакция взаимодействия изониазида, малононитрила и циклогексанона. В результате образовывался 3-амино-2- изоникотиноил -1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил **1**.



1

Для активации малононитрила, который является СН-кислотой, использовался основный катализатор триэтиламин. Эквимольное количество (0,002 моль) соответствующего гидразида, динитрила малоновой кислоты и циклогексанона, нагревали в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течении 5 часов. Выпавшие желтые кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат в эксикаторе. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии. Состав и строение соединения **1** подтверждёны данными элементного анализа и спектральными методами (ЯМР ^{1}Н и ИК спектроскопия).

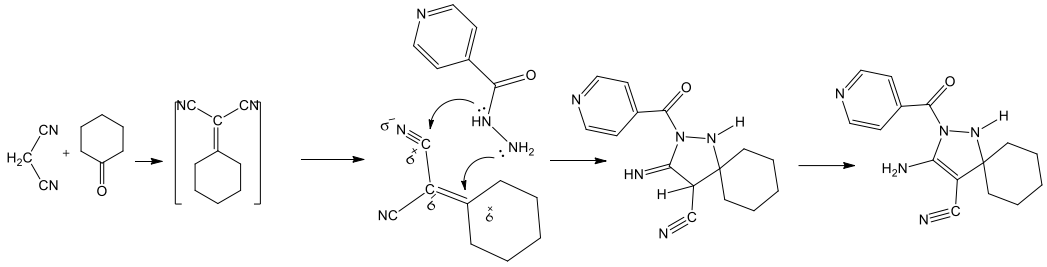
В ЯМР ^{1}Н спектре **1** характерными являются синглеты амино- (7.47 м.д.) и иминогрупп (6.13 м.д.), сигналы мультиплетов циклогексанового фрагмента (1.12 -1.64 м.д.), дублеты протонов пиридинового кольца (7.60-7-59 и 8.70-8.69 м.д.). В ЯМР 13С спектре характерными являются сигнал спироуглеродного атома (63.73 м.д.), сигналы циклогексанового кольца (24.9, 22.6, 34.8 м.д.).

В спектре НМВС **1** (^{1}Н/^{13}С) наблюдается корреляция протонов вторичной аминогруппы с sp3 -гибридным атомом углерода алицикла и спироуглеродным атомом (6.13 м.д./34.8 и 63.73 м.д.) и первичной

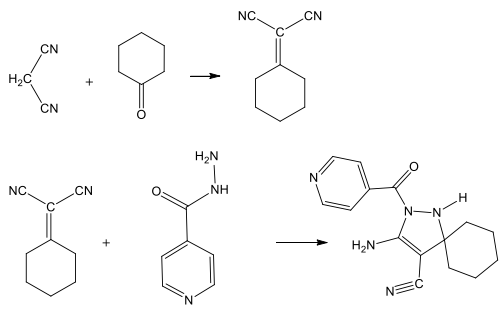
аминогруппы с атомом С4 пиразольного кольца(7.47 м.д./70.23 м.д.)

В двумерном спектре HSQC **1** ($^{1}H/^{13}C$) присутствуют корреляции между сигналами протонов пиридинового кольца и соответствующим им атомам углерода (7.60/149.99 м.д. и 8.70/122.70 м.д.).

Предполагаемый путь протекания представляет собой первоначальную конденсацию Кневенагеля малононитрила и циклогексанона в присутствия основного катализатора триэтиламина. Образовавшийся интермедиат циклогексилиденмалононитрил подвергается нуклеофильной атаке изониазида и циклизации с образованием конечного продукта.

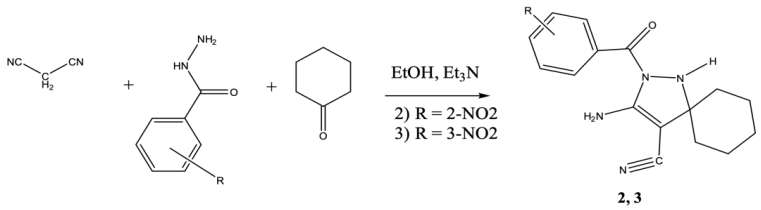


Предполагаемый механизм была доказан с помощью двухстадийного синтеза. Сначала провели реакции циклоконденсации малононитрила с циклогексаноном при нагревании в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина, в ходе которой образовался 2-циклогексилиденмалононитрил. Затем полученное соединение было введено в реакцию с изониазидом при нагревании в этаноле в присутствии триэтиламина в течение 4,5 часов, в результате которой также образовывался 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил.



Следующим этапом нашей работы было использование в качестве

N,N- бинуклеофила бензгидрозидов, имеющие тот же бинуклеофильный фрагмент, что и изониазид. При взаимодействии бензгидразидов, малононитрила и циклогексанона получены 3-амино-2- (нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилы **2, 3**.



2, 3

Эквимольное количество соответствующего бензгидразида, малононитрила и циклогексанона, кипятили в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 240-280 минут. Очевидно, что химизм процесса аналогичен таковому для изониазида. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии.

В ИК спектре 3-амино-2-(2-нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрила ключевыми являются полосы валентных колебаний связей аминогрупп N-H (3420,76; 3361,93; 3252,95 $см^{-1}$), ароматического фрагмента Ar-H (3095,75; 3049,46; 1576,81 $см^{-1}$), Csp3-H (2951,09; 2929,87; 2860,43$см^{-1}$), карбонитрильной группы (2189,21 $см^{-1}$), карбонильной группы (1654,92 $см^{-1}$).

В ЯМР ^{1}H спектре **2** характерными являются синглеты амино- (7,07 м.д.) и иминогрупп (5.44 м.д.), сигналы мультиплетов циклогексанового фрагмента (1.11 -1.67 м.д.), сигналы дублетов (8.26-8.24 и 7.66-7.64 м.д.) и триплетов (7.80-7.76 и 7.93-7.89 м.д.) протонов бензольного кольца с нитро-группой в орто-положении. В ЯМР ^{13}C спектре характерными являются сигнал спироуглеродного атома (63.99 м.д.), сигналы циклогексанового кольца (24.66, 22.27, 35.22 м.д.), сигналы С3 (154,9 м.д.), С4 (70,5 м.д.),-CN (116,3 м.д.).

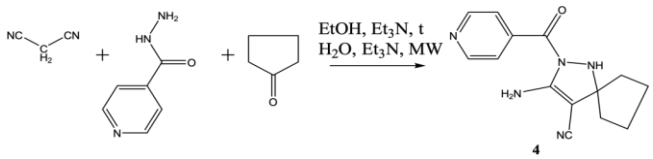
В ИК спектре 3-амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрила ключевыми являются полосы валентных колебаний

связей аминогрупп N-H (3429,43; 3297,31; 3252,95 $см^{-1}$), ароматического фрагмента Ar-H (3072,60; 1560,41 $см^{-1}$), Csp3-H (2959,77; 2936,62; 2857,54 $см^{-1}$), карбонитрильной группы (2174,74 $см^{-1}$), карбонильной группы (1659,75 $см^{-1}$).

В ЯМР ^{1}H спектре **3** 3-амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрила характерными являются синглеты амино- (6.20 м.д.) и иминогрупп (7.49 м.д.), сигналы мультиплетов циклогексанового фрагмента (1.13 -1.68 м.д.), сигналы синглета (8.62 м.д.), дублетов (8.36-8.34 и 8.15-8.13 м.д.) и триплета (7.77-7.73) протонов бензольного кольца с нитро-группой в мета-положении. В ЯМР ^{13}C спектре характерными являются сигнал спироуглеродного атома (63.63 м.д.), сигналы циклогексанового кольца (25.03, 22.62, 34.94 м.д.).

Трёхкомпонентная конденсация малононитрила, ароматических гидразидов и циклопентанона

Следующим этапом нашей работы было использование в качестве карбонильной компоненты циклопентанона. Реакции циклопентанона подобные описанным (трекомпонентная конденсация бензгидразидов, малононитрила и циклопентанона с целью получения спироциклопентанпиразолиновых систем) мало изучены.



4

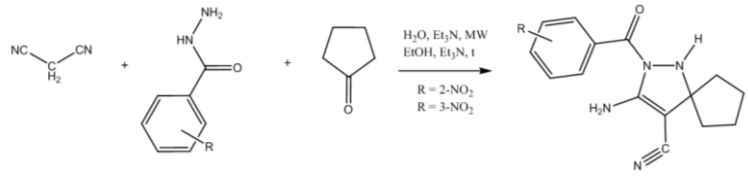
При взаимодействии изониазида, малононитрила и циклопентанона получен 3-амино-2- изоникотиноил -1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил. Эквимольное количество соответствующего изониазида, малононитрила и циклопентанона, кипятили в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 240 минут. Также, целевой продукт был получен с помощью микроволновой активации в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 10 минут. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной

хроматографии.

В ИК спектре 3-амино-2- изоникотиноил -1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила обнаружены полосы валентных колебаний аминогрупп (3341,67; 3245,23; $см^{-1}$), карбонитрильной группы (2206,57 $см^{-1}$), Csp3-H (2938,55; 2854,65 $см^{-1}$), Ar-H (3096,71; 3049,46; 1641,42 $см^{-1}$).

В ЯМР ^{1}H спектре **4** характерными являются синглеты амино- (7.44 м.д.) и иминогрупп (6.13 м.д.), сигналы мультиплетов циклогексанового фрагмента (2.12 -1.64 м.д.), дублеты протонов пиридинового кольца (7.2-7-74 и 8.66-8.76 м.д.). В ЯМР ^{13}C спектре характерными являются сигнал спироуглеродного атома (50.30 м.д.), сигналы циклопентанового кольца (25.8, 34.8 м.д.).

При взаимодействии бензгидразидов, малононитрила и циклопентанона получены 3-амино-2- (нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрилы. Эквимольное количество соответствующего бензгидразида, малононитрила и циклогексанона, кипятили в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина или подвергали микроволновой активации. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии.



5, 6

В ИК спектре 3-амино-2-(2- нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила обнаружены полосы валентных колебаний аминогрупп (3361,11; 3251,16 ; 3190,40 $см^{-1}$), карбонитрильной группы (2189,30 $см^{-1}$), Csp3-H (2959,9; 2938,68; 2859,59 $см^{-1}$), Ar-H (3075,63; 3042,84; 1651,14 $см^{-1}$).

В ЯМР ^{1}H спектре **5** характерными являются синглеты амино- (7.49 м.д.) и иминогрупп (5.95 м.д.), сигналы мультиплетов циклопентанового фрагмента (1.92-1.34 м.д.), мультиплетов (8.19-7.58 м.д.) протонов бензольного кольца с нитро-группой в орто-положении. В ЯМР 13С спектре

характерными являются сигнал спироуглеродного атома (66.9 м.д.), сигналы циклопентанового кольца (36.59, 36.67, 24.7).

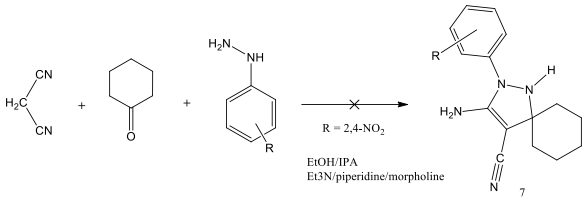
В ИК спектре 3-амино-2-(3- нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила обнаружены полосы валентных колебаний аминогрупп (3358,07; 3245,23; 3222,0 $см^{-1}$), карбонитрильной группы (2187,28 $см^{-1}$), Csp3-H (2958,80; 2938,55; 2872,01; 2858,51 $см^{-1}$), Ar-H (3088,03; 3049,46; 1676,14 $см^{-1}$).

В ЯМР ^{1}H спектре **6** 3-амино-2-(3- нитробензоил)-1,2-диазаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила характерными являются синглеты амино- (7.43 м.д.) и иминогрупп (5.92 м.д.), сигналы мультиплетов циклопентанового фрагмента (2.37-1.01 м.д.), мультиплетов (8.20 -7.48 м.д.), протонов бензольного кольца с нитро-группой в мета-положении. В ЯМР 13C спектре характерными являются сигнал спироуглеродного атома (63.55 м.д.), сигналы циклопентанового кольца (35.35, 36.64, 24.85).

Трёхкомпонентная конденсация малононитрила, 2,4-динитрофенилгидразина и циклоалканонов

Ранее было описано образование 3-амино-2-((гет) арил)-1,2-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов в реакции циклогексанона, малононитрила и незамещенных фенилгидразинов и фенилгидразинов с донорноакцепторными заместителями.

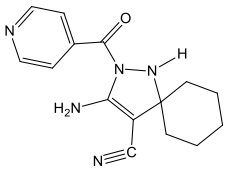
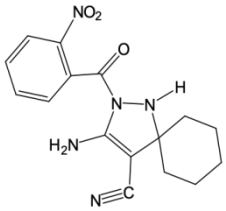
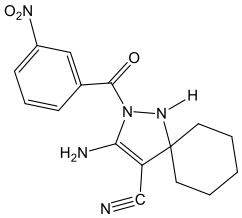
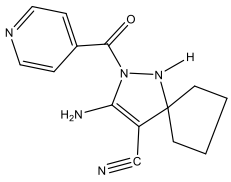
Нами предпринята попытка расширить эту реакцию за счёт использования в качестве бинуклеофила 2,4-динитрофенилгидразина. Трехкомпонентная реакция 2,4-динитрофенилгидразина, малононитрила, циклогексанона проводилась в различных условиях: в круглодонной колбе с обратным холодильником, в условиях микроволновой активации в различных растворителях (вода, EtOH, ИПС) с добавлением катализаторов (Et3N, пиперидин, итд.) в течении 3-8 часов.

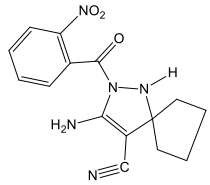
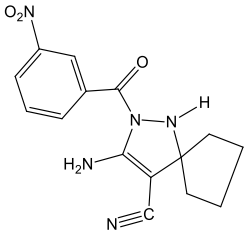


Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии. По ТСХ выделенных продуктов относительно исходных соединений и промежуточных соединений (бензилиденмалононитрил) сделан вывод, что при данных условиях не прошла, вероятно из-за влияния 2-х электроноакцепторных нитрогрупп в ароматическом кольце гидразина.

Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Все полученные нами новые соединения были изучены в программе PASS на предмет возможной биологической активности. Наиболее значимые результаты, свидетельствующие о перспективности прикладного изучения наших соединений, представлены в таблице.

№	Формула	Pa	Активность
1		0,707	Лечение септического шока
		0,560	Противовирусные (пикорнавирусные)
		0,560	Цитопротекторное средство
2		0,546	Противовирусные (пикорнавирусные)
		0,498	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,503	Ингибитор фузаринин-С орнитинэстеразы
3		0,605	Противовирусные (пикорнавирусные)
		0,541	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,532	Ингибитор фузаринин-С орнитинэстеразы
4		0,560	Противовирусные (пикорнавирусные)
		0,528	Лечение алопеции
		0,528	Антагонист никотинового рецептора

5		0,521	Лечение острых неврологических расстройств
		0,548	Лечение алопеции
		0,546	Противовирусные (пикорнавирусные)
6		0,605	Противовирусные (пикорнавирусные)
		0,520	Лечение алопеции
		0,527	Лечение острых неврологических расстройств

Выводы

1. Трехкомпонентная реакция малононитрила, циклоалканов и ароматических гидразидов приводит к образованию спироциклопиразолиновым системам и может быть использована для удобного однореакторного синтеза аминоцианов пиразольного ряда.

2. Исследование встречных синтезов позволило предложить стадийность трёхкомпонентной конденсации N,N-бинуклеофилов с динитрилом малоновой кислоты и ароматическими альдегидами: первоначальная конденсация Кневенагеля с образованием бензилиденмалонодинитрила с последующим взаимодействием ароматических гидразидов.

3. Показано, что микроволновое воздействие позволяет сократить время данного трехкомпонентного синтеза в 24 - 42 раза.

4. Строение и состав полученных новых соединений подтверждён с помощью элементного анализа, ЯМР и ИК - спектроскопии.

5. С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают различными видами биологической активности: антивирусной, активностью против нейродегенеративных заболеванийи облысения.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено вследующих публикациях:

1. А.А. Мещерякова, А.В. Никулин, А.Е. Скляр, К.С. Неумоина, Н.О. Василькова, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Спектральные характеристики замещенных

Хроменопиримидинонов и хроменопиридинов с различным типом сочленения колец.// SFM'21–Международный Симпозиум "ОПТИКА И БИОФОТОНИКА IX"

2. Мещерякова А.А., Неумоина К.С., Хрусталёва А.А., Сорокин В.В. Синтез полигетероциклических потенциально биологически активных соединений ряда хроменопиридинов с флуоресцентными свойствами. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XV Всеросссийск. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2021. С 77-80.

3. А.А. Мещерякова, А.А. Хрусталева, К.С. Неумоина, В.В. Сорокин. Новые биологически активные полигетероциклы ряда хроменопиразолов, хроменопиридопиримидинов, хроменопиридинов. // V Всероссийская молодежная конференция "Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений" (в заочном формате).

4. Синтез конденсированных соединений ряда хроменопиразола, хроменопиридопиримидина, пиридопиримидина / А. А. Мещерякова, С. В. Борисова, С. Ч. Абдуллаева, Кочуков А. С., Неумоина К. С., Ивонин М. А., Сорокин В. В. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, Воронеж, 31 марта – 02 2022 года / Под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2022. – С. 353-356.