

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биорганической химии

**ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
СПИРОПИРАЗОЛИНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Видлацкой Дарьи Владимировны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

В.В. Сорокин

подпись, дата

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

А. Ю. Егорова

подпись, дата

Саратов 2024

Введение

Актуальность работы. На данный момент, производные пиразола нашли широкое применение в различных отраслях промышленности, так как они обладают рядом полезных свойств: противомикробными, антибактериальными, противоопухолевыми, противовоспалительными, могут использоваться в качестве гербицидов. Поэтому одним из актуальных направлений является поиск упрощенных методов синтеза подобных соединений с применением различных бинуклеофилов в области синтетической и органической химии.

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

При этом ставились следующие задачи:

- Синтез гетероциклических спиропиразолиновых систем путем трехкомпонентной конденсации изониазида, малононитрила и циклогептанона;
- Синтез гетероциклических спиропиразолиновых систем путем трехкомпонентной конденсации изониазида, малононитрила и 2- и 3-нитробензгидразидов;
- Синтез гетероциклических спиропиразолиновых систем путем трехкомпонентной конденсации изониазида, цианоацетамида и циклогексанона;
- Установление путей протекания реакций;
- Установление состава и строения продуктов полученных веществ;
- Оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

Научная новизна. Проведены трехкомпонентные синтезы N,N-бинуклеофилов (изониазид, орто-, мета- нитробензгидразиды) с различными

метиленовыми компонентами (малононитрил, цианоацетамид) и карбонильных соединений (цикогексанон, циклогептанон), а также проведены последовательные двухстадийные синтезы целевых продуктов.

Получены ранее неизвестные соединения 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.6]ундека-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-(2-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-(3-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил.

Были предложены пути их образования.

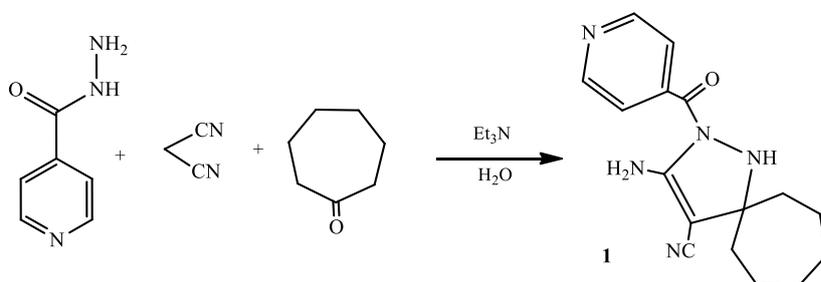
Практическая значимость. Предложены простые методы синтеза замещенных конденсированных гетероциклических систем, содержащих фармакофорные фрагменты (пиразолы, пиридины и спиропиразолины), которые могут быть использованы для детального исследования их биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция Института Химии, СГУ, SFM-2023 – Международный Симпозиум “ОПТИКА И БИОФОТОНИКА XI”, VII Всероссийская молодежная конференция (г. Уфа, 23 – 24 ноября 2023 г.), VIII Всероссийская (заочная) молодежная конференция (г. Уфа, 25 – 26 мая 2023 г.).

Основное содержание работы.

Синтез спиропиразолиновых систем путем трехкомпонентных реакций ароматических гидразинов и бензгидразидов, метиленовых компонент (малононитрил, цианоацетамид) и циклоалканонов

На первом этапе нами была проведена и изучена трехкомпонентная реакция взаимодействия изониазида, малононитрила и циклогептанона в результате которой образовался 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.6]ундека-3-ен-4-карбонитрил **1**.



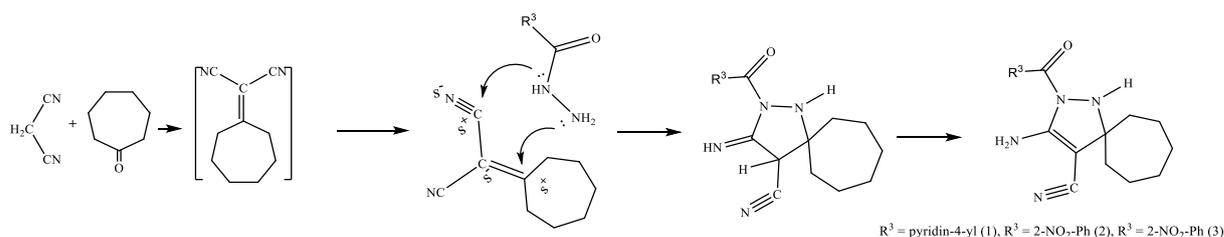
Для активации малононитрила, который является СН-кислотой, использовался основной катализатор триэтиламин. Эквимольные количества (4 ммоль) изониазида, малононитрила и циклогептанона смешивали без нагревания в условиях ультразвуковой активации в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 3 часов. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой, сушат в эксикаторе. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ. Состав 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрила идентифицирован с помощью элементного анализа, а строение - методами ИК и ЯМР-спектроскопии.

В ИК спектре ключевыми являются полосы валентных колебаний связей аминогрупп N-H (3429,58; 3301,31; 3227,05 cm^{-1}), цианогруппы CN (2175,80 cm^{-1}), ароматического фрагмента Ar-H (3052,35 cm^{-1}), Csp³-H (2927,10; 2918,42 cm^{-1}), карбонильной группы C=O (1667,53 cm^{-1}).

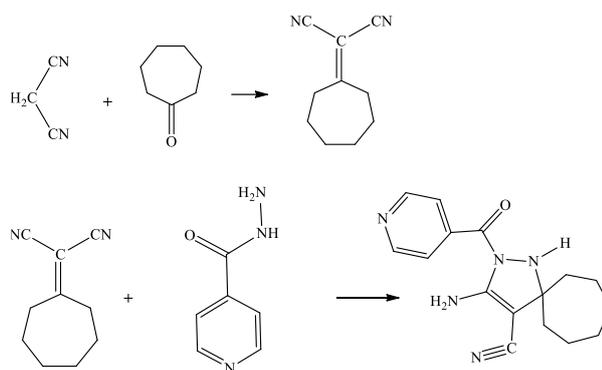
В ЯМР ^1H спектре характерными являются сигналы протонов amino- (5.60 м.д.) и иминогрупп (7.08). В спектре ^{13}C характерным является сигнал спиратома 63.95 (C5).

В двумерном спектре НМВС присутствуют корреляции протонов циклогептанового кольца и аминогруппы со спиратомом (1.65/63.95 м.д. 5.60/63.95 м.д., соответственно), что можно считать подтверждением предполагаемой структуры.

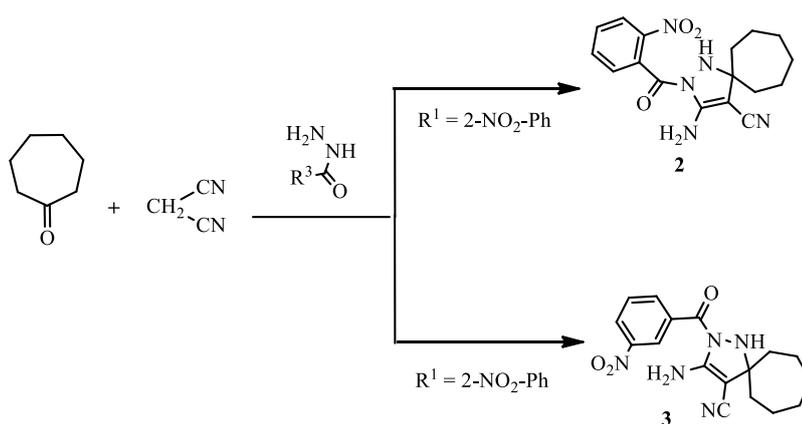
Предполагаемый путь протекания представляет собой первоначальную конденсацию Кневенагеля малононитрила и циклогексанона в присутствия основного катализатора триэтиламина. Образовавшийся интермедиат циклогептилиденмалононитрил подвергается нуклеофильной атаке изониазида и циклизации с образованием конечного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



Предполагаемый механизм был доказан на примере реакции с изониазидом с помощью двухстадийного синтеза. Сначала провели реакции циклоконденсации малононитрила с циклогептаном без нагревания в воде в присутствии триэтиламина, в ходе которой образовался 2-циклогептилиденмалононитрил. Затем полученное соединение было введено в реакцию с изониазидом в воде в присутствии триэтиламина в течение 4 часов, в результате которой также образовывался 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.6]ундека-3-ен-4-карбонитрил.



Следующим этапом нашей работы было использование в качестве N,N-бинуклеофила бензгидразидов. При взаимодействии бензгидразидов, малононитрила и циклогексанона получены 3-амино-2-(2-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрил **2** и 3-амино-2-(3-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрил **3**.

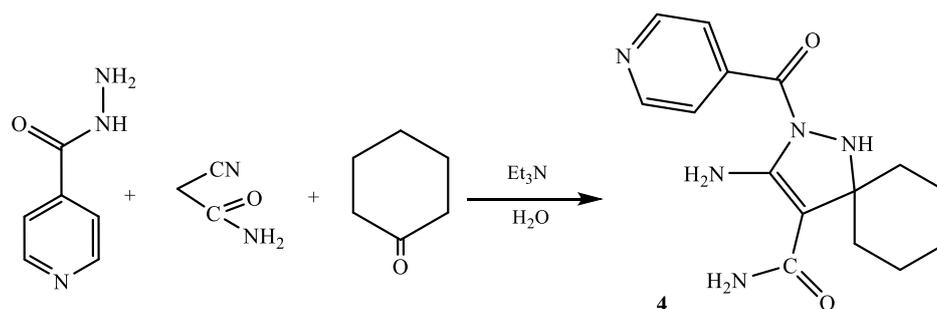


Эквимольные количества (5 ммоль) соответствующего бензгидразида, малононитрила и циклогексанона смешивали в условиях ультразвуковой активации без нагревания в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 3 часов. Выпавшие светло-желтые кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат в эксикаторе. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ.

В ИК спектре 3-амино-2-(2-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрила **2** обнаружены полосы валентных колебаний аминогрупп ($3282,99$; $3171,11$ cm^{-1}), ароматического фрагмента ($3067,91$; $3046,70$ cm^{-1}), $\text{Csp}^3\text{-H}$ ($2960,86$; $2931,93$; $2917,46$ cm^{-1}), цианогруппы ($2177,73$ cm^{-1}), карбонильной группы ($1656,92$ cm^{-1}).

В ИК спектре 3-амино-2-(3-нитробензиол)-1,2-дiazаспиро[4.6]ундек-3-ен-4-карбонитрила **3** были обнаружены полосы валентных колебаний аминогрупп ($3422,83$; $3353,39$; $3321,56$ cm^{-1}), $\text{Csp}^3\text{-H}$ ($2957,00$; $2924,21$ cm^{-1}), CN ($2212,45$ cm^{-1}), карбонильной группы ($1643,42$ cm^{-1}).

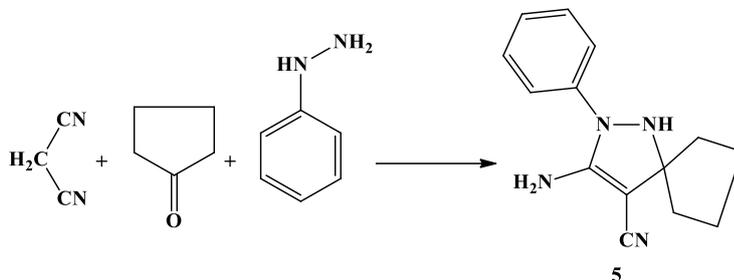
Также нами была проведена реакция взаимодействия изониазида, циклогексанона с иной метиленактивной компонентой – амидом цианоуксусной кислоты, в результате которой образовался 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрил **4**. Эквимольные количества (5 ммоль) изониазида, амида цианоуксусной кислоты и циклогексанона смешивали в условиях ультразвуковой активации без нагревания в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 3 часов. Выпавшие темно-желтые кристаллы фильтруют, промывают и сушат в эксикаторе.



В ИК спектре характерными являются полосы валентных колебаний аминогрупп и амидных групп 3509.63 , 3503.84 ($-\text{CO}-\text{NH}_2$), 3443 (N-H). Полоса цианогруппы отсутствует.

Также мы продолжили синтез спиросистем на основе замещенного гидразина и циклопентанона. Так, в результате реакции малонитрила,

циклопентанона и фенилгидразина в условиях ультразвуковой активации дистиллированной воде или в смеси дистиллированная вода – изопропиловый спирт в присутствии основного катализатора триэтиламина был выделен новый 3-амино-2-фенил-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрил **5**.

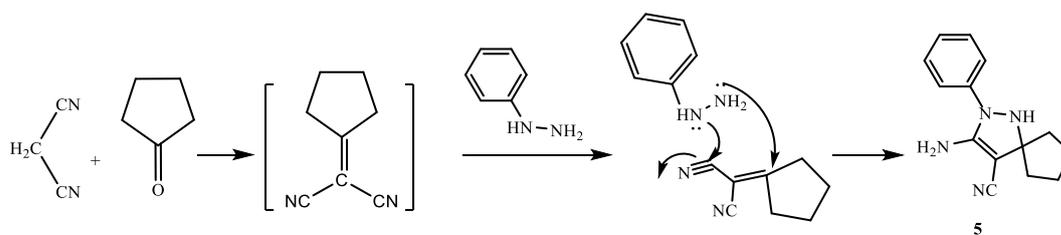


В ИК спектре присутствуют полосы валентных колебаний аминогрупп (3226, 3329, 3406 см⁻¹) и цианогруппы (2225 см⁻¹).

Ключевыми сигналами в ЯМР ¹H спектре 3-амино-2-(фенил)-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрила (**5**) являются синглеты первичной (6.66 м.д.) и вторичной (7.35 м.д.) аминогрупп. В ЯМР ¹³C спектре характерными являются сигналы спироатома углерода (51.96 м.д.) и атомов C³ (144.82 м.д.) и C⁴ (84.45 м.д.).

В двумерном спектре НМВС присутствуют корреляции атомов протонов алициклического или ароматического колец со спироциклическим атомом углерода (1.90/51.96 (H⁸/C⁵), 1.70/51.96 (H⁷/C⁵) м.д.), соответственно.

Предполагаемый механизм реакции включает первоначальную конденсацию Кневенагеля карбонильной и метиленовой компоненты в присутствии основного катализатора триэтиламина с образованием интермедиата илиденмалонитрила, и последующую нуклеофильную атаку гидразина и гетероциклизацию с образованием 3-амино-2-фенил-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрила **5**.



Состав и строение продуктов подтверждены с помощью элементного анализа и спектральных методов.

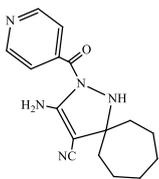
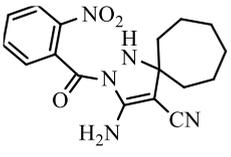
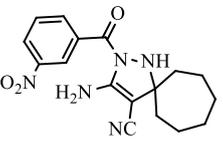
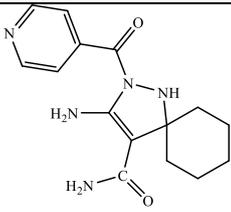
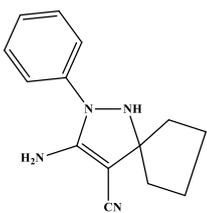
Таким образом, в трёхкомпонентной реакции циклоалканонов, метиленовых компонент, гидразидами ароматических и гетероароматических кислот или фенилгидразином образуются ранее неизвестные спиропиразолины. Интермедиатом этой реакции является продукт кротоновой конденсации метиленовой компоненты и циклоалканона, что доказано с помощью постадийных синтезов.

Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Все полученные нами новые соединения были изучены в программе PASS на предмет возможной биологической активности. Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице.

Таблица 1. Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений **1-5**, рассчитанный с использованием программы PASS.

№	Формула	Pa	Активность

1		0,560	Противовирусный препарат (Пикорнавирусы)
		0,560	Цитопротектор
		0,528	Лечение облысения
2		0,548	Лечение облысения
		0,546	Противовирусные препараты (Пикорнавирусы)
		0,521	Лечение острых неврологических расстройств
3		0,605	Противовирусные препараты (Пикорнавирусы)
		0,520	Лечение облысения
		0,527	Лечение острых неврологических расстройств
4		0,560	Противовирусный (Пикорнавирус)
		0,549	Ингибитор глутамин-фенилпируваттрансаминазы
		0,560	Цитопротектор
5		0,697	Лечение облысения
		0,665	Противовирусные препараты (Пикорнавирусы)
		0,594	Ингибитор птериндезаминазы

Выводы

1. Трехкомпонентные реакции циклокетонов, гидразинов или бензгидразидов и различных метиленовых компонент (малононитрил, цианоацетамид) приводит к образованию спироциклопиразолиновых систем.

2. Исследование двухстадийного синтеза позволило предложить механизм трёхкомпонентной конденсации N,N-бинуклеофилов с малононитрилом и циклокетонами : первоначальная конденсация Кневенагеля с образованием циклогептилиденмалононитрил с последующим взаимодействием изониазида.

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

4. С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают рядом полезных свойств: противомикробными, антибактериальными, противоопухолевыми, противовоспалительными, активностью против нейродегенеративных заболеваний и облысения.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

1. А. А. Мещерякова, К. А. Мелконян, Д. В. Видлацкая, В. В. Сорокин. Синтез гидрохромено[4,3-с]пиразолов на основе гидразидов // Достижения молодых ученых: химические науки : Тезисы докладов VIII Всероссийской (заочной) молодежной конференции, Уфа, 25–26 мая 2023 года / Отв. редактор Р.М. Ахметханов. – Уфа: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ", 2023. – С. 97-98.

2. Константинова, Е. А., Видлацкая, Д. В., Мещерякова, А. А., Пятунин, Б. Н., Сорокин, В. В. ЯМР И ИК СПЕКТРОСКОПИЯ В УСТАНОВЛЕНИИ СТРОЕНИЯ НОВЫХ (СПИРО)(ХРОМЕНО) ПИРАЗОЛИНОВ И ПИРАЗОЛОВ // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2023: материалы Международного симпозиума и 27-ой Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2023, Саратов, 25–29 сентября 2023 года. – Саратов: Саратовский источник, 2024. – С. 38-42. – DOI 10.24412/cl-37145-2023-1-38-42..

3. Константинова Е. А., Мещерякова А. А., Видлацкая Д. В., Сорокин В.В. Синтез новых потенциально биологически активных пиразолокарбонитрилов на основе гидразидов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений : Сборник тезисов VII Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 23–24 ноября 2023 года. – Уфа: Уфимский университет науки и технологий, 2023. – С. 41-42.

4. Мещерякова А. А., Видлацкая Д. В., Неумоина К. С., Сорокин В. В.. Синтез новых спироциклических пиридо[1,2-а]пиримидинов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 17–18 ноября 2022 года. – Уфа: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ

БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ",
2022. – С. 58.

5. Мещерякова А.А., Константинова Е.А., Видлацкая Д.В., Пятунин Б.Н., Сорокин В.В. «Синтез N-ароилзамещённых спиропиразолинкарбонитрилов и 1H-пиразолов на основе гидразидов в условиях ультразвуковой активации». Сборник материалов IX ВСЕРОССИЙСКОЙ МОЛОДЕЖНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ДОСТИЖЕНИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ: ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ» (очно-заочная). Уфа, Россия.