

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

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**СИНТЕЗ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ЗАМЕЩЕННЫХ СПИРОПИРАЗОЛИНОВ И ПИРАЗОЛОВ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Константиновой Екатерины Андреевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

В.В. Сорокин

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2024

Введение

Пиразолиновые и пиразольные системы представляют собой важные биомолекулы, демонстрирующие широкий спектр фармакологических свойств и биологической активности. Данные гетероциклы являются структурными фрагментами многих хорошо зарекомендовавших себя лекарственных средств и природных соединений с разнообразной терапевтической активностью.

Изучение и разработка устойчивых стратегий для синтеза новых представителей спиропиразолиновых и пиразольных систем являются актуальными задачами в области органической химии, учитывая значимость данных систем.

Одним из современных и экологически безопасных подходов к синтезу пиразолсодержащих соединений являются одnoreакторные многокомпонентные реакции (МКР). МКР позволяют получать сложные структуры из доступного и недорогого сырья, что соответствует принципам "зеленой химии", таким как экономия ресурсов и минимизация отходов.

Таким образом, получение и исследование биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений, особенно пиразолов и пиразолинов, являются важными задачами в органической и биоорганической химии.

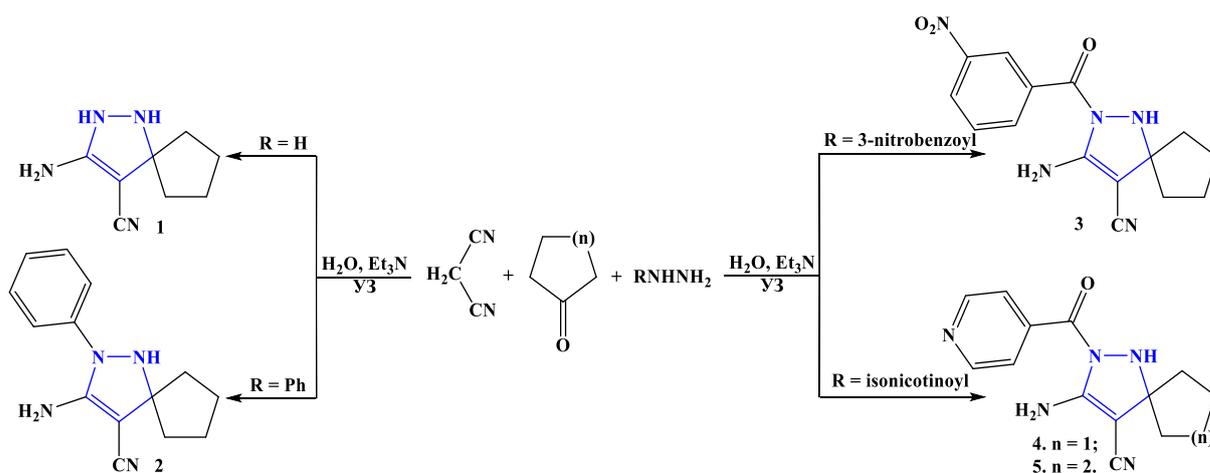
Основное содержание работы

Целью данной работы являлся синтез замещенных спиропиразолинов и пиразолов на основе гидразинов, карбонильных и метиленактивных соединений, биологическая оценка.

При этом ставились следующие задачи:

- Установление основного направления протекания многокомпонентной реакции гидразинов, карбонильных и метиленактивных соединений в условиях ультразвуковой активации;
- Установление состава и строения полученных продуктов реакции;
- Прогнозирование биологической активности полученных соединений;
- Оценка антибактериальных и противогрибковых свойств полученных соединений.

Диазспиросоединений **1-5** были получены посредством трехкомпонентной конденсации малондинитрила, гидразинов и циклоалканонов в присутствии основного катализатора (Et_3N) в дистиллированной воде в условиях ультразвуковой активации.



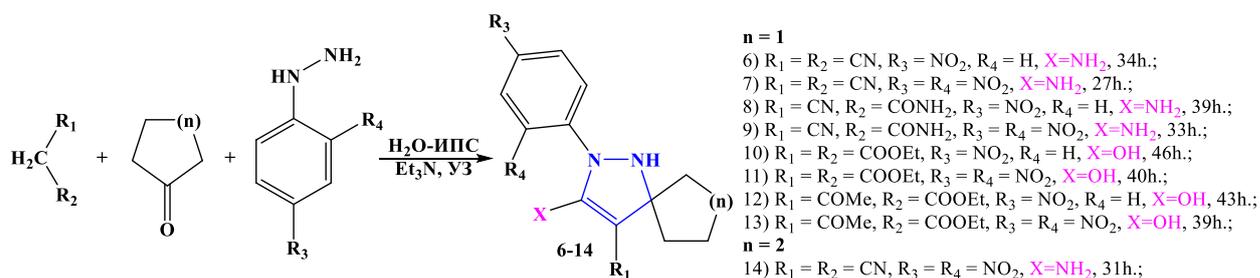
Характеристики полученных соединений представлены в таблице 1.

Характеристика соединений 1-5.

Соединение	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Выход, %	Вычислено / Найдено, %
1	238-239	C ₈ H ₁₂ N ₄	78	C 58.51 / 57.81; H 7.37 / 7.53; N 34.12 / 33.44
2	179-180	C ₁₄ H ₁₆ N ₄	68	C 69.97 / 69.20; H 6.71 / 5.87; N 23.31 / 21.90
3	127-128	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃	67	C 57.50 / 55.44; H 4.83 / 5.08; N 22.35 / 22.13
4	143-144	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O	54	C 62.44 / 62.69; H 5.61 / 5.57; N 26.01 / 25.97
5	171-172	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O	73	C 63.59 / 66.02; H 6.05 / 7.14; N 24.72 / 23.50

Ключевыми сигналами в соединений 1-5 являются синглеты первичных и вторичных аминогрупп (6.49 м.д., NH₂, 4.94 и 5.87 м.д., NH (1) 6.66 м.д., NH₂ и 7.35 м.д., NH (2); 5.66 м.д., NH₂ и 6.66 м.д., NH (3); 7.47 м.д., NH₂ и 6.13 м.д., NH (4); 7.09 м.д., NH₂ и 5.60 м.д., NH (5)) в ¹H ЯМР спектре и сигналы спироатомов углерода (66.62 м.д, C⁵ (1); 51.08 м.д, C⁵ (2); 51.07 м.д, C⁵ (3); 63.74 м.д, C⁵ (4) 63.98 м.д, C⁵ (3)) в ¹³C ЯМР спектре. Также наличие характеристических полос для аминогруппы в ИК-спектре в области 3200-3500 см⁻¹ подтверждает строение полученных соединений.

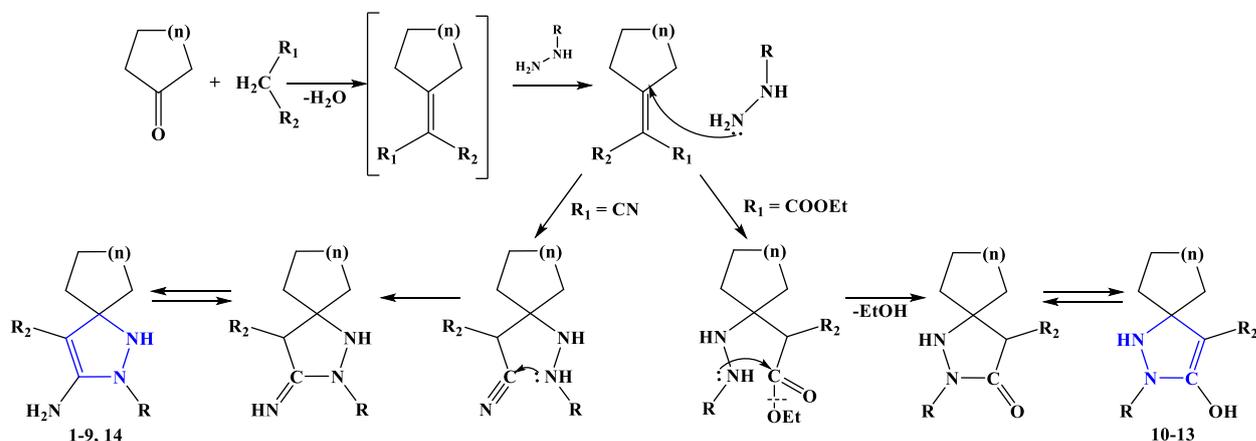
Для получения N-фенилзамещенных диазаспиросоединений 6-14 были проведены реакции алициклических кетонов с нитрозамещенными фенилгидразинами и различными метиленактивными компонентами. Реакции проводились в смеси изопропилового спирта и дистиллированной воды в присутствии основного катализатора с применением ультразвуковой активации. Состав и строение полученных соединений установлено с помощью элементного анализа и ИК-спектроскопии (таблица 2)



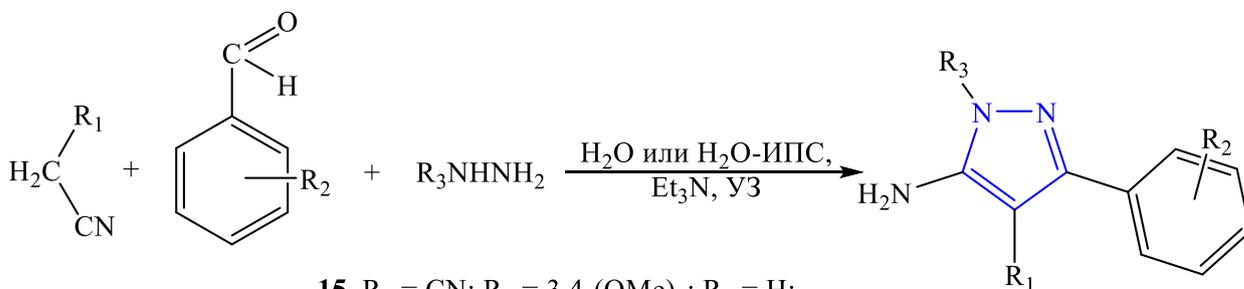
Характеристика соединений **6-14**.

Соединение	T _{пл} , °C	Выход, %	Вычислено/ Найдено, %	ИК-спектр (KBr), см ⁻¹
6	146-147	35	C 58.94 / 59.58 H 5.30 / 5.66 N 24.55 / 24.26	3441.43, 3350.76, 3233.44 (NH); 2946.01, 2854.99 (CH ₂); 2195.26 (CN); 1579.25, 1514.30 (NO ₂ ассим); 1319.47 (NO ₂ сим)
7	140-141	67	C 50.91 / 51.33 H 4.27 / 4.84 N 25.44 / 25.65	3400.92, 3364.26, 3325.68, 3235.37 (NH); 3101.91 (ArH); 2947.59, 2854.99 (CH ₂); 2226.12 (CN); 1591.47 (NO ₂ ассим); 1332.97 (NO ₂ сим)
8	137-138	19	C 55.44 / 54.58 H 5.65 / 4.76 N 23.09 / 22.70	3368.12, 3360.41 (NH); 2932.16, 2854.46 (CH ₂); 1678.27 (C=O амид); 1514.30 (NO ₂ ассим); 1344.55 (NO ₂ сим)
9	135-136	42	C 48.28 / 49.15 H 4.63 / 4.04 N 24.13 / 23.31	3306.39 (NH); 3111.56 (ArH); 2941.80, 2872.36 (CH ₂); 1620.40, 1589.54 (C=O амид); 1520.09 (NO ₂ ассим); 1334.90, 1307.90 (NO ₂ сим)
10	125-126	48	C 57.65 / 56.97 H 5.75 / 6.03 N 12.61 / 13.86	3468.43 (OH); 3306.39 (NH); 2939.88, 2928.30, 2854.46 (CH ₂ , CH ₃); 1601.11 (C=O); 1466.08 (NO ₂ ассим); 1296.32 (NO ₂ сим), 1105.35 (C- OEt)
11	118-119	73	C 50.79 / 51.87 H 4.80 / 4.53 N 14.81 / 14.23	3464.26 (OH); 3308.32 (NH); 3109.63 (ArH); 2941.80, 2872.35 (CH ₂ , CH ₃); 1620.40 (C=O); 1589.54 (NO ₂ ассим); 1336.83, 1307.90 (NO ₂ сим), 1136.21 (C-OEt)
12	123-124	23	C 59.40 / 59.78 H 5.65 / 4.94 N 13.85 / 13.82	3447.91 (OH), 3385.22, 3306.13 (NH); 3110.35, 3082.38 (ArH); 2929.03, 2855.73 (CH ₂); 1599.06 (C=O); 1518.04, 1499.72 (NO ₂ ассим); 1320.33, 1302.97 (NO ₂ сим), 1109.12 (C-O)
13	137-138	49	C 51.72 / 52.03 H 4.63 / 4.99 N 16.09 / 16.11	3402.84 (OH); 3308.32 (NH); 3109.63 (ArH); 2939.87, 2891.53 (CH ₂); 1591.47 (C=O); 1520.09 (NO ₂ ассим); 1336.83, 1307.90 (NO ₂ сим), 1130.42 (C-O)
14	115-116	58	C 52.32 / 52.91 H 4.68 / 4.27 N 24.41 / 24.55	3364.26; 3308.32, 3227.30 (NH); 3103.84 (ArH); 2939.87, 2865.15 (CH ₂); 2224.20 (CN); 1520.09 (NO ₂ ассим); 1336.83, 1307.90 (NO ₂ сим)

Предположительный механизм реакций можно представить через последовательно протекающие реакции: конденсация алициклического кетона с метиленактивной компонентой по Кнёвенагелю с образованием илидена, нуклеофильное присоединение гидразина к илидену, азоциклизация, енамин-иминная или кето-енольная таутомерия.



Для синтеза замещенных пиразолов **15-22** были проведены реакции гидразинов с различными бензальдегидами и метиленовыми компонентами в условиях ультразвуковой активации в воде или смеси воды с изопропиловым спиртом в присутствии основного катализатора.



- 15.** $R_1 = \text{CN}$; $R_2 = 3,4\text{-(OMe)}_2$; $R_3 = \text{H}$;
16. $R_1 = \text{CN}$; $R_2 = 2\text{-OMe}$; $R_3 = 3\text{-nitrobenzoyl}$;
17. $R_1 = \text{CONH}_2$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 3\text{-nitrobenzoyl}$;
18. $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = 2\text{-OMe}$; $R_3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-Ph}$;
19. $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = 3,4\text{-OH}$; $R_3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-Ph}$;
20. $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-Ph}$;
21. $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 3\text{-OH}$; $R_3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-Ph}$;
22. $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 3\text{-NO}_2$; $R_3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-Ph}$;

Характеристики полученных соединений представлены в таблице 3.

Характеристика соединений **15-22**.

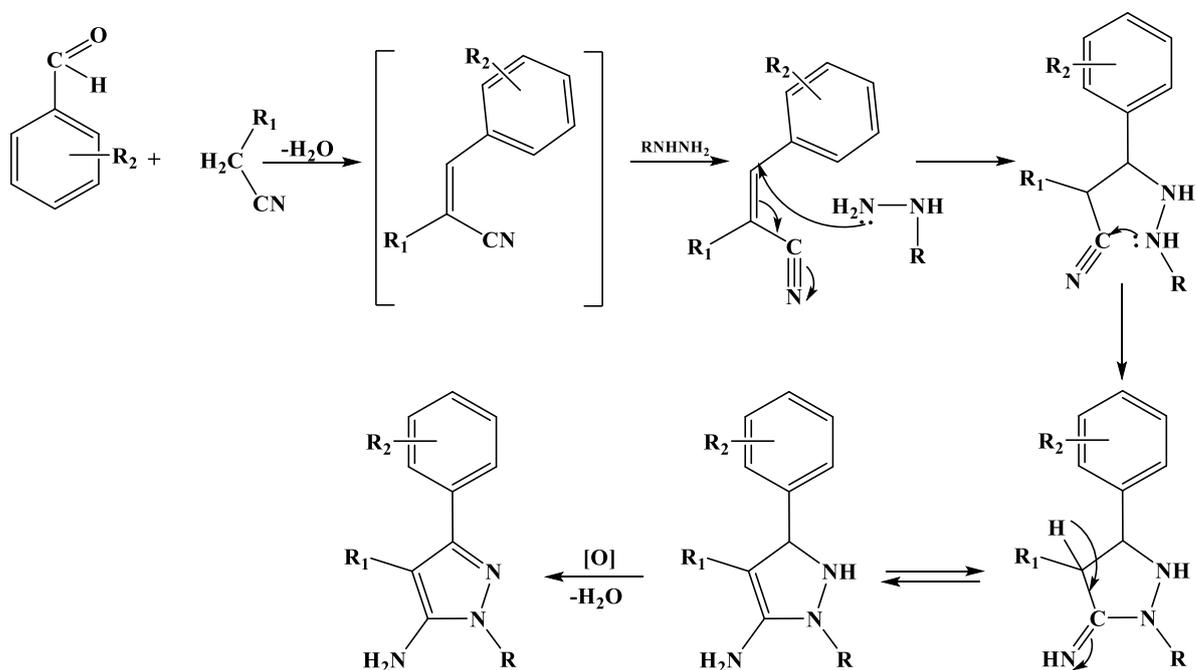
Соединение	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Выход, %	Вычислено/ Найдено, %
15	160-161	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	43	C 59.01 / 60.29 H 4.95 / 5.45 N 22.94 / 22.34
16	220-221	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₄	54	C 59.50 / 60.20 H 3.61 / 3.91 N 19.28 / 20.30
17	190-191	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₄	60	C 58.12 / 57.67 H 3.73 / 4.17 N 19.93 / 20.91
18	181-182	C ₁₇ H ₁₂ N ₆ O ₅	41	C 53.69 / 53.94 H 3.18 / 3.73 N 22.10 / 22.87
19	162-163	C ₁₆ H ₁₀ N ₆ O ₆	30	C 50.27 / 50.41 H 2.64 / 2.48 N 21.98 / 22.34
20	175-176	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₅	96	C 52.18 / 51.76 H 3.28 / 4.07 N 22.82 / 22.40
21	201-202	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₆	38	C 50.01 / 49.75 H 3.15 / 3.94 N 21.87 / 20.96
22	219-220	C ₁₆ H ₁₁ N ₇ O ₇	53	C 46.50 / 45.97 H 2.68 / 2.03 N 23.72 / 23.13

Выхода продукта **15** составляет 43%, в то время как выход продукта **1** (реакция гидразин гидрата с малононитрилом и циклопентаном) составляет 78%. Это различие в выходах может быть объяснено тем, что при взаимодействии малонодинитрила с 3,4-диметоксибензальдегидом образуется более стабильное промежуточное соединение, чем при взаимодействии с циклопентаном.

Структуры пиразолов были подтверждены с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии. В ¹H ЯМР спектре соединения **15** имеются синглеты метоксигруппы, первичной и вторичной аминогрупп (3.97 м.д., OCH₃, 8.15 м.д., NH, 8.59 м.д., NH₂). В ¹H ЯМР спектре соединений **16**, **18** и **19**

присутствуют синглеты только одной аминогруппы (6.15 м.д., NH₂ (**16**); 5.16 м.д., NH₂ (**18**); 4.84 м.д., NH₂ (**19**)), а в соединениях **17**, **20-22** наблюдается синглеты как для аминогруппы при цикле, так и для амидной группы (8.23 и 8.88 м.д. (**17**); 7.50 и 8.65 м.д. (**20**); 7.30 и 8.55 м.д. (**21**); 7.33 и 8.53 м.д. (**22**)). Наличие характеристических полос аминогруппы и амидной в ИК-спектре также подтверждает строение полученных соединений.

Предполагаемый механизм образования пиразолов аналогичен механизму получения диазаспиросоединений, за исключением последней стадии – окисления пиразолинового цикла кислородом воздуха.



Выводы:

1. Разработаны условия осуществления трехкомпонентной конденсации гидразина, карбонильных и метиленактивных соединений, позволяющие получить ранее неизвестные 1,2-дiazоспиро[4.4]нон-3-ены, 1,2-дiazоспиро[4.4]дец-3-ены и 5-амино-5-фенил-1H-пиразолы с высокой степенью замещения. Установлено строение продуктов и предложены пути их образования.
2. Виртуальный скрининг возможной активности синтезированных соединений (PASS-Online, CLC-Pred) выявил представителей, обладающих активностью против пикорнавирусов, в лечении неврологических заболеваний и алопеции, а также с противоопухолевым действием.
3. Экспериментальная оценка антибактериальных свойств синтезированных соединений показала, что нитрофенилзамещенные diaзаспиро[4.4]ноны оказались более активны к *Pseudomonas aeruginosa*, чем динитрофенилзамещенные аналоги.
4. Экспериментальная оценка противогрибковой активности полученных соединений выявила, что 3-амино-2-(4-нитрофенил)-1,2-diazаспиро[4.4]ноны являются наиболее активными в отношении всех протестированных грибов.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

1. ЯМР и ИК спектроскопия в установлении строения новых (спиро)(хромено)пиразолинов и пиразолов / Е. А. Константинова, Д. В. Видлацкая, К. А. Мелконян [и др.] // Проблемы оптической физики и биофотоники SFM-2023 : материалы 11-го 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/ci-37145-2023-1-38-42.
2. Синтез новых потенциально биологически активных пиразолокарбонитрилов на основе гидразидов / Е. А. Константинова, А. А. Мещерякова, Д. В. Видлацкая, В. В. Сорокин // 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.
3. Синтез и изучение антимикробной активности замещенных amino-1H-пиразолов / А. А. Мещерякова, Е. А. Константинова, С. В. Борисова, Г. Л. Бурыгин, В. В. Сорокин // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология., 2024. – Т. 24. № 3. (В печати)