

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез спиропирролизидинов на основе 2-циано-3-арилакриламидов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента IV курса 412 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Давыдова Николая Ивановича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.В. Сорокин

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

Профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Представленная работа посвящена изучению особенностей протекания процессов 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, образующихся *in-situ* из изатина и L-пролина, к электронно-дефицитным диполярофилам — серии функционализированных 3-арил-2-цианоакриламидов.

Актуальность темы. В современной органической и медицинской химии одной из наиболее приоритетных задач является направленный поиск и конструирование новых полигетероциклических систем, потенциально обладающих широким спектром биологической активности. Особое место среди них занимают азотсодержащие спирочлененные структуры, в частности спиропирролизидины. Молекулярный каркас спиропирролизидинов лежит в основе многих природных алкалоидов и синтетических лекарственных препаратов, демонстрирующих противоопухолевую, антибактериальную, противовирусную и нейропротекторную активность. Спиро-узел, соединяющий оксиндольный и пирролизидиновый фрагменты, обеспечивает уникальную пространственную конфигурацию молекулы, что критически важно для ее эффективного связывания с биомишенями в живых системах.

Эффективным, экспрессным и атом-экономным методом конструирования таких сложных молекулярных систем являются реакции трехкомпонентного [3+2]-циклоприсоединения интермедиатных азометинилидов, генерируемых *in situ*. Наиболее технологически простым и экологически безопасным подходом в рамках данной методологии признана прямая конденсация электронодефицитных алкенов (диполярофилов) с илидами на основе изатина и альфа-аминокислот. В качестве перспективных, но малоизученных диполярофилов в таких процессах выступают 2-циано-3-арилакриламиды. Наличие сопряженных акцепторных нитрильной и амидной групп при кратной связи C=C делает их удобными субстратами для изучения

тонких кинетических и электронных закономерностей реакций циклоприсоединения под влиянием различных заместителей в ароматическом ядре.

Целью данной работы является изучение реакционной способности серии замещенных 2-циано-3-арилакриламидов в качестве диполярофилов в реакциях трехкомпонентного 1,3-диполярного циклоприсоединения с изатином и L-пролином в условиях конвекционной активации, а также установление строения полученных спиропирролизидинов комплексом физико-химических методов исследования.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать и оптимизировать методику синтеза серии исходных 3-арил-2-цианоакриламидов, содержащих заместители различной электронной природы в арильном фрагменте.
2. Исследовать закономерности протекания трехкомпонентного [3+2]-циклоприсоединения полученных алкенов с изатином и L-пролином при термической (конвекционной) активации в среде изопропилового спирта.
3. Оценить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей (электроноакцепторных, электронодонорных, галогенов и гидроксигрупп) на кинетику процесса и изолированные выходы целевых спирогетероциклов.
4. Выделить полученные соединения и осуществить детальный анализ их структуры с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и элементного анализа.

Научная новизна. В работе исследована реакционная способность ряда функционализированных 3-арил-2-цианоакриламидов в реакциях с

лабильными азометинидами. Обнаружены фундаментальные закономерности электронной дезактивации кратной связи $C=C$ при введении сильных донорных групп (на примере 4-диметиламинопроизводного), приводящие к обратимости процесса и требующие специфических подходов к характеристике реакционных смесей.

Практическая значимость. Разработаны удобные лабораторные методики получения серии новых функционализированных спиропирролизидинов, которые могут быть использованы в качестве полупродуктов для органического синтеза и платформы для скрининга потенциальной биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты исследований представлялись и обсуждались на следующих конференциях:

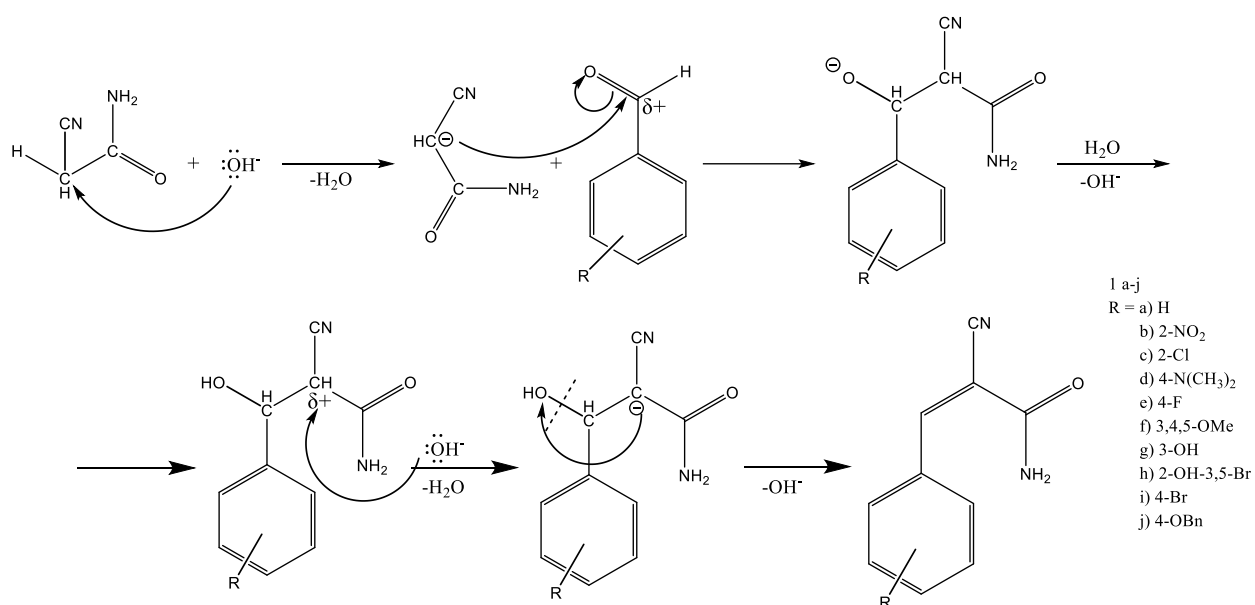
1. XIII Международный симпозиум «Проблемы оптической физики и биофотоники», 29-я Международная молодежная научная школа Saratov Fall Meeting 2025 (г. Саратов, 2025 г.).
2. VIII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2024 г.).
3. XII Международный симпозиум «Проблемы оптической физики и биофотоники», 28-я Международная молодежная научная школа Saratov Fall Meeting 2024 (г. Саратов, 2024 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с целью работы нами изучены трёхкомпонентные взаимодействия диполярофилов (2-циано-3-арилакриламидов с различными заместителями в арильном кольце) с L-пролином и изатином. Реакции проводились при постоянном перемешивании на магнитной мешалке с нагревательным элементом при температуре 60–70 °С.

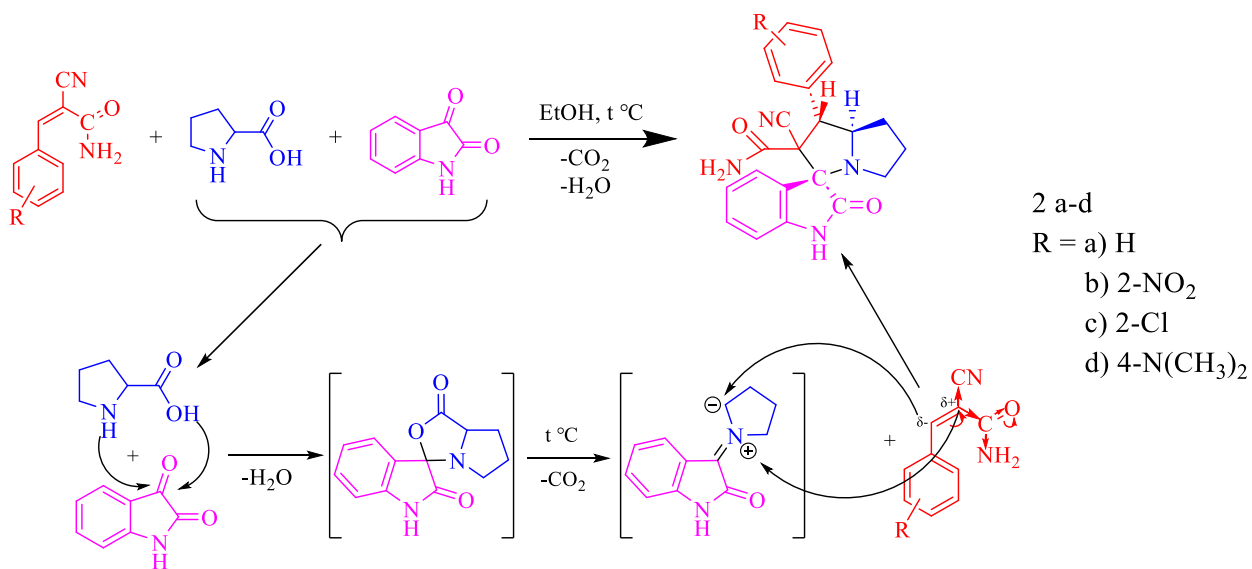
Увеличение времени реакции незначительно влияет на выход продуктов реакции.

Синтез исходных диполярофилов 1a–j проводился по реакции Кнёвенагеля в изопропаноле (ИПС) при 60–70 °С в присутствии катализатора гидроксида натрия. В реакцию вступали замещённые бензальдегиды (карбонильная компонента) и цианоацетамид. Полученные 3-арил-2-цианоакриламиды 1a–j охлаждали в холодильнике отфильтровывали и высушивали в эксикаторе.



В результате реакции получены исходные диполярофилы 1 a–j.

Образование азометинового илида из изатина и L-пролина происходит при термической активации в результате конденсации с последующей декарбоксилизацией. Синтез целевых продуктов 2a–d проводился путём перемешивания эквимольных количеств диполярофила, изатина и L-пролина в этиловом спирте при температуре 60–70 °С до исчезновения исходных веществ на ТСХ.



Состав и строение полученных новых соединений установлены данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

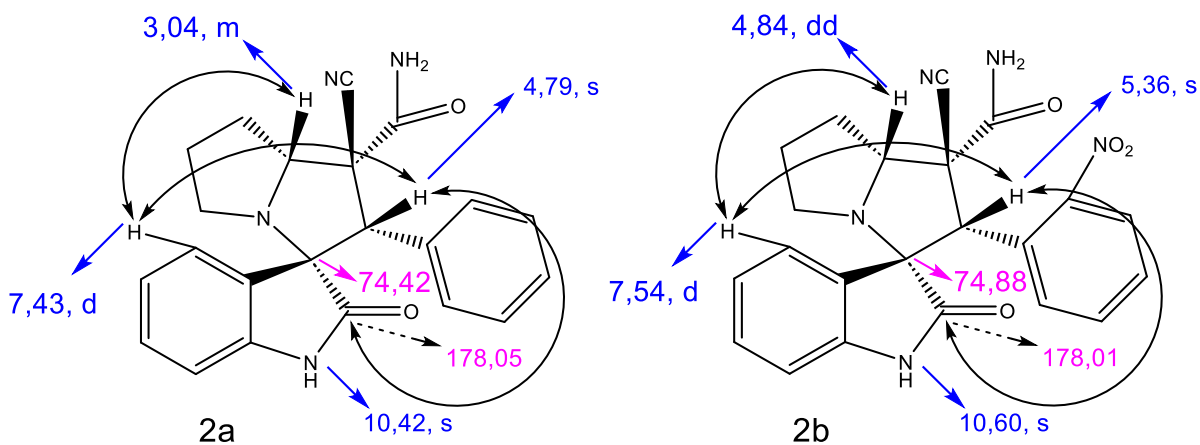


Рис. 2 Основные сигналы ЯМР ¹H и ¹³C в спектре соединения 2a и 2b

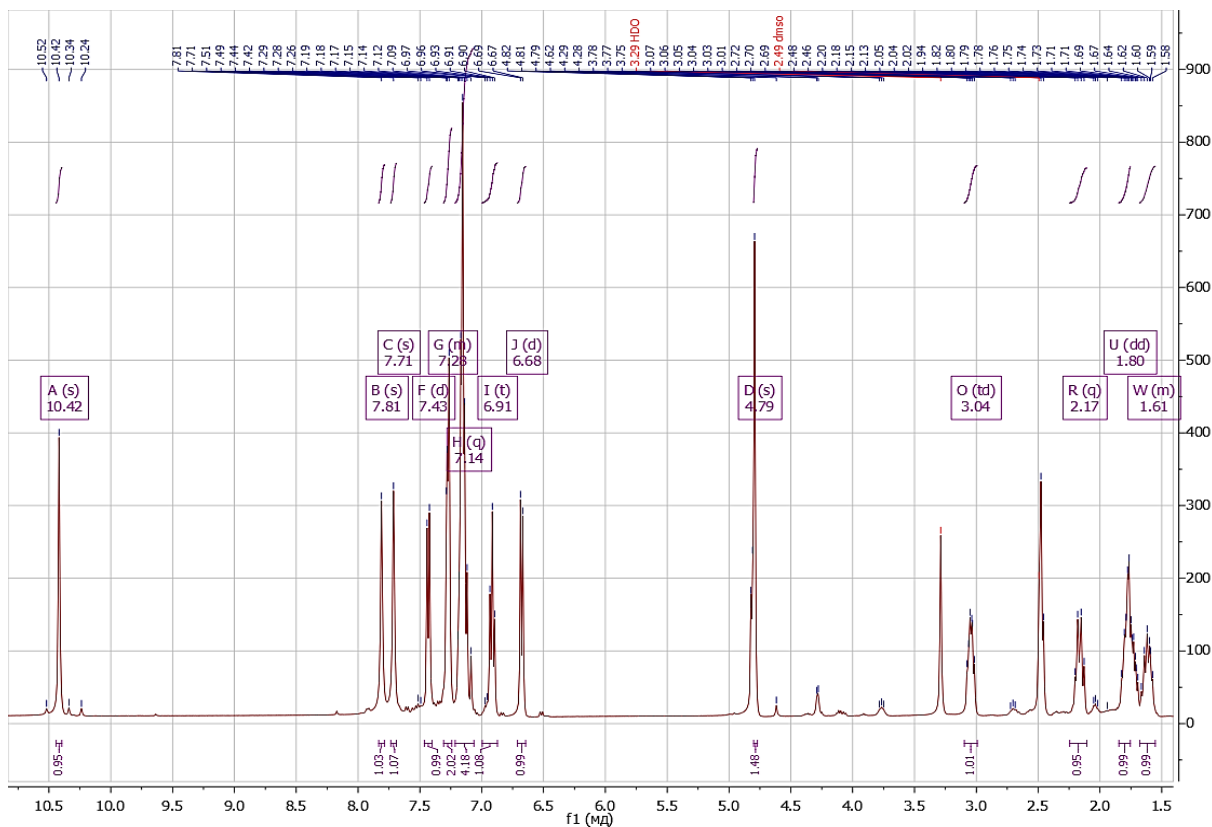


Рис. 3 ЯМР ^1H спектр соединения 2a



Рис. 4 ЯМР ^1H спектр соединения 2b

Нами установлено, что выход продукта зависит от природы заместителя в ароматическом кольце. Так, при наличии в орто-положении нитрогруппы, обладающей сильными электроакцепторными эффектами ($-I$, $-M$), выход

продукта составляет 73%. Наличие орто-хлора, проявляющего отрицательный индуктивный (-I) и слабый положительный мезомерный (+M) эффект (в целом — слабый акцептор), приводит к снижению выхода до 65%. Для незамещённого производного (R = H) реакция также протекает успешно.

Из всего синтезированного ряда 1a–j (a = H, b = 2-NO₂, c = 2-Cl, d = 4-N(CH₃)₂, e = 4-F, f = 3,4,5-OMe, g = 3-OH, h = 2-OH-3,5-Br, i = 4-Br, j = 4-OBn) в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения вступили только соединения 1a–c. В случае 4-N(CH₃)₂ (1d) по данным ЯМР-спектроскопии выделялся исключительно исходный диполярофил.

Основной причиной такой ограниченной реакционной способности является электронный фактор. Реакция протекает согласованно. Азотиновый илид выступает в качестве относительно электроно-обогащённого 1,3-диполя. Для эффективного циклоприсоединения требуется достаточно электроно-дефицитный диполярофил. Сильные электроноакцепторные заместители (например, NO₂) понижают энергию НСМО (LUMO) двойной связи 2-цианоакриламида, сближая энергии граничных орбиталей (НОМО_диполя — LUMO_диполярофила) и повышая реакционную способность.

Напротив, сильные электронодонорные заместители, такие как 4-N(CH₃)₂, значительно повышают энергию LUMO диполярофила, делая реакцию энергетически невыгодной. Аналогично можно ожидать низкой реакционной способности у соединений с донорными группами 3,4,5-триметокси- и 4-бензилокси- (продукты 1,3 диполярного циклоприсоединения последних двух арилцианоакриламидов еще не получены и находятся на стадии доработки). Для галогензамещённых в пара положении (4-F, 4-Br) электронный эффект умеренный, однако в условиях эксперимента реакция также не наблюдалась, что может быть связано с меньшей активацией двойной связи по сравнению с орто-заместителями, а также с особенностями растворимости.

Гидроксилсодержащие производные (например, 2-ОН-3,5-Br₂) могут образовывать сильные водородные связи, что дополнительно снижает электрофильность двойной связи.

Изучение реакционной способности 3-(4-диметиламинфенил)-2-цианоакриламида в трехкомпонентном [3+2]-циклоприсоединении с изатином и L-пролином показало, что данный алкен обладает существенно пониженной активностью в качестве диполярфила. Реакция протекает в жестких условиях (кипячение в изопропилового спирте в течение 4 ч) и характеризуется низким изолированным выходом технического продукта (12%). Данный факт обусловлен мощным мезомерным донорным эффектом диметиламиногруппы, находящейся в пара положении ароматического ядра. Хромофорное сопряжение донора с акцепторным цианоакриламидным фрагментом вызывает эффект внутримолекулярного переноса заряда (ICT), что приводит к избыточной электронной плотности на двойной связи C=C и значительно увеличивает энергию активации при атаке генерируемого *in situ* азометинилида.

Выделенный мелкодисперсный порошок зеленого цвета по данным спектроскопии ЯМР ¹H в CDCl₃ представляет собой смесь целевого спиропирилизидинового аддукта и исходного акриламида. Необычное изменение окраски кристаллической фазы (с ярко-оранжевой у исходного амида на зеленую у полученного технического образца) носит исключительно физико-химический характер и вызвано хроматографическим соосаждением компонентов либо формированием лабильных межмолекулярных комплексов с переносом заряда (КПЗ) между донорным акриламидом и

микрочислами продуктов частичной деструкции изатина.

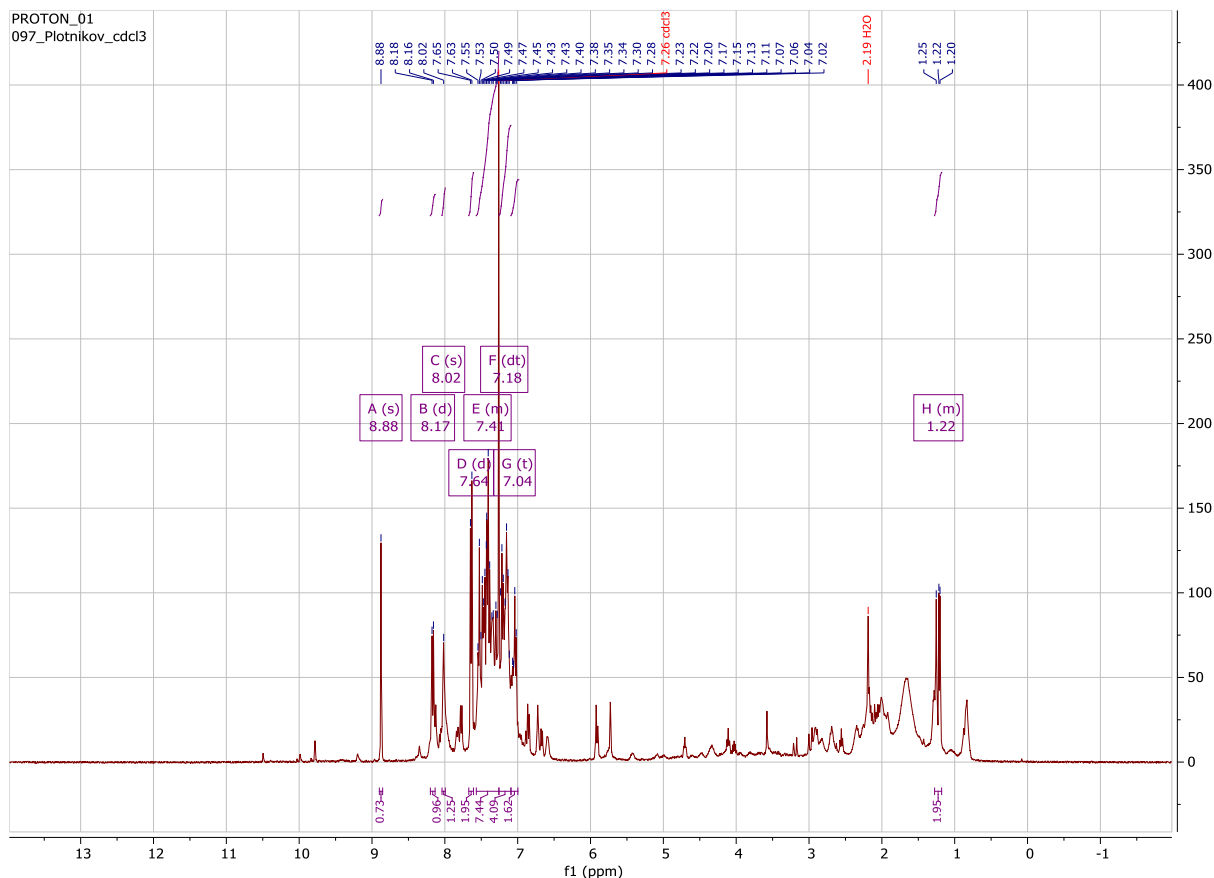


Рис. 3 ЯМР ^1H спектр соединения 2d

В пользу протекания циклоприсоединения свидетельствует появление в спектре ЯМР ^1H характерного мультиплета алифатических протонов пролинового кольца в сильном поле при $\delta = 1,28\text{--}1,18$ м.д., что доказывает раскрытие кратной связи $\text{C}=\text{C}$ и формирование пирролизидинового остова. При этом синглеты этиленового протона при $\delta = 8,88$ м.д. и узлового протона при $\delta = 8,02$ м.д. указывают на присутствие в анализируемом образце непрореагировавшего исходного субстрата. Наличие чётких орто-дублетов ароматических протонов с константами спин-спинового взаимодействия $J = 7,8$ и $8,0$ Гц подтверждает сохранение целостности бензольных ядер в составе компонентов реакционной смеси. При растворении образца в CDCl_3 межмолекулярные комплексы диссоциируют, позволяя надёжно зафиксировать спектральные маркеры целевого гетероцикла.

Таким образом, однореакторный синтез продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе 3-арил-2-цианоакриламида, изатина и L-

пролина является удобным способом получения сложнопостроенных спиропирролизидинов, однако применим преимущественно к электронодефицитным диполярофилам.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и оптимизирована общая лабораторная методика синтеза серии исходных 3-арил-2-цианоакриламидов, содержащих в ароматическом ядре заместители различной электронной природы. Конденсацией Кневенагеля соответствующих бензальдегидов и 2-цианоацетамида в среде изопропилового спирта в присутствии щелочного катализатора получен целевой ряд алкенов с высокими выходами (61–84%).
2. Изучено протекание трехкомпонентного [3+2]-циклоприсоединения синтезированных 3-арил-2-цианоакриламидов с изатином и L-пролином при термической активации в кипящем изопропиловом спирте. Показано, что реакция идет по согласованному механизму с декарбокисированием интермедиатов *in situ* и приводит к образованию новых замещенных спиропирролизидинов.
3. Установлена закономерная зависимость выхода целевых спиропирролизидинов от электронных эффектов заместителей в исходных диполярофилах. Введение электроноакцепторных групп (нитрогруппы, атома хлора) активирует кратную связь C=C, обеспечивая протекание реакции за 1,5–2 часа с высокими выходами продуктов (61–84%).
4. Обнаружен эффект электронной дезактивации кратной связи под влиянием сильных донорных заместителей. На примере парадиметиламинопроизводного показано, что внутримолекулярный перенос заряда (ICT) существенно увеличивает энергию активации циклоприсоединения. Это приводит к замедлению процесса до 4 часов и снижению выхода технического продукта до

12%, что требует привлечения специфических методов контроля реакционной смеси.

По материалам исследований опубликованы следующие работы:

1. Кочуков А.С., Мещерякова А.А., Никулин А.В., Скляр А.Е., Константинова Е.А., Айена К.Д., Давыдов Н.И., Плотников Н.А., Возягин Д.П., Оприщенко Н.В., Борисова С.В., Кривенько А.П., Сорокин В.В. Спектральные методы в исследовании строения хроменкарбонитрилов, спироиндолинопирролизидинкарбонитрилов и продуктов их превращений // Проблемы оптической физики и биофотоники SFM-2025. Материалы 13-го Международного симпозиума, 29-ой Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2025. Саратов, 2025. С. 47-57.
2. Мещерякова А.А., Борисова С.В., Константинова Е.А., Болквадзе К.Р., Плотников Н.А., Давыдов Н.И., Кочуков А.С., Айена К.Д., Сорокин В.В. Трёхкомпонентный синтез полизамещённых спиропиразолинов и спиропирролидинов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2024. С. 50-51..
3. Мещерякова А.А., Борисова С.В., Константинова Е.А., Болквадзе К.Р., Плотников Н.А., Давыдов Н.И., Кочуков А.С., Айена К.Д., Сорокин В.В. Исследование структуры полизамещённых (поли)гетероциклических спиросоединений методами ямр и ик спектроскопии // Проблемы оптической физики и биофотоники SFM-2024. Материалы 12-го Международного симпозиума, 28-ой Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2024 и Международной молодежной научной школы по флуоресцентным красителям, белкам и приборам в области наук о жизни. Саратов, 2024. С. 65-71.