

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

Кафедра органической и биоорганической химии

Многокомпонентный синтез полизамещенных пиразолов и пиролизидинов  
на основе арилиденовых соединений

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы  
направления 04.03.01 – «Химия»  
Институт химии

Плотникова Никиты Андреевича

Научный руководитель  
профессор, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Сорокин В.В.

Зав. кафедрой  
профессор, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Егорова А.Ю.

Саратов 2026

## Введение

**Актуальность работы.** Производные аминопиразолкарбонитрилов как и спиропирролизидинов 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, протекающих без использования катализатора.

**Цель работы:** изучение многокомпонентных и постадийных реакций 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:

- Подбор условий и проведение трёхкомпонентного превращения гидразинов, замещённых карбонильных соединений и амида цианоуксусной кислоты.
- Подбор условий и проведение постадийных превращений альдегидов арилидовыми замещёнными, а после с изатином и L-пролином.
- Установление состава и строения полученных соединений спектральными методами.
- Оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

**Научная новизна.** Впервые проведено сравнительное изучение трёхкомпонентного взаимодействия N,N-бинуклеофилов (орто-, мета-нитробензгидразиды), динитрилом малоновой кислоты/цианоацетамидом и карбонильных соединений (замещённые бензальдегида) и последовательных двухстадийных синтезов ролизамещённых пиразолов и постадийного синтеза сиропирролизидинов из азличных метиленовых компонент, замещённых безальдегида, изатина и пролина.

Получены ранее неизвестные соединения:

5-Амино-1-(2-нитробензоил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-1-(3-нитробензоил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-1-(2-нитробензоил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил +(Са-(Е)-2-нитро-N'-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензогидразид), 5-амино-3-(3-метоксифенил)-1-(3-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрил, 2-оксо[2'-(1-тиофен-2-ил)пропан-2-он-1'-(4-хлорфенил)]-индоли-3,3'-пирролизидин-спиро-[4,4]-ундекан.

Предложены пути их образования.

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

**Апробация работы.** Результаты представлялись на конференциях: Ежегодная студенческая конференция Института Химии (Саратов, 2025, 2026); SFM-2024 (Саратов, 2024); Saratov Fall Meeting 2025; X Всероссийская молодежная конференция (Уфа, 2025).

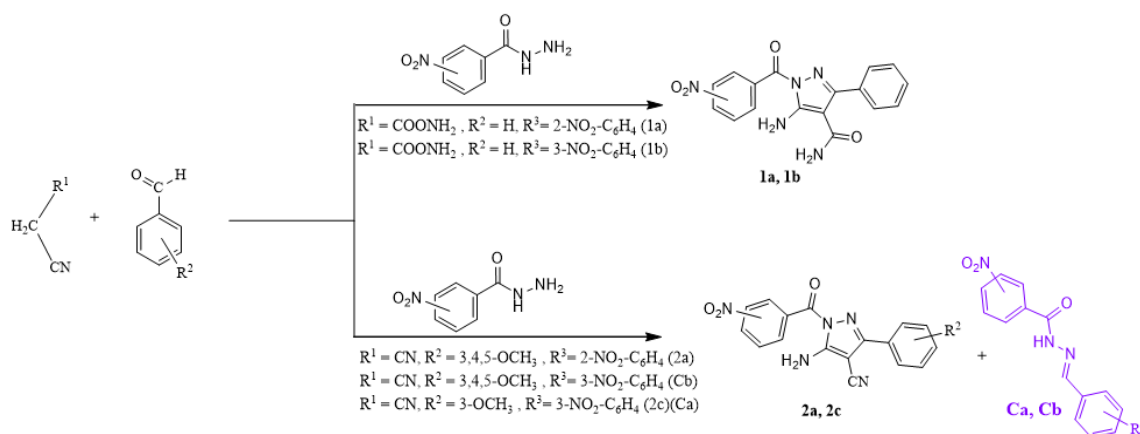
## Основное содержание работы

Ключевая особенность изученных превращений – использование арилиденовых соединений в качестве исходных субстратов либо интермедиатов. Это важно для выяснения реакционной способности и комбинаторной химии.

Изучены трёхкомпонентные взаимодействия карбонильной компоненты (бензальдегид и его производные) с бензгидрамидами (нитрогруппы в ароматическом ядре) и метиленактивными соединениями (амид цианоуксусной кислоты и динитрил малоновой кислоты). Второе направление – реакции 1,3-диполярного присоединения илида изатина и L-пролина к диполярофилам с образованием пирролизидинов, спиросочленённых с индолоновым фрагментом.

Синтез пиразолов проводили в ультразвуковой ванне при 20-25°C или при нагревании до 50-55°C. Порядок добавления реагентов: сначала бензальдегид и бинуклеофил, активация в ультразвуковой ванне 30 мин, затем добавление бензгидридов. Увеличение времени реакции незначительно повышает выход.

Проведены реакции амида цианоуксусной кислоты и малононитрила, бензальдегидов с различными заместителями и 2- и 3-нитробензгидрамидами в условиях ультразвуковой активации:



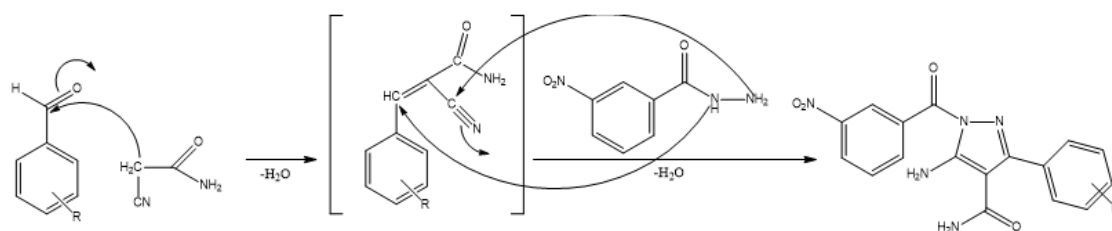
В результате нами были получены аминопиразолкарбоксамидов и аминопиразолкарбонитрилов (1a,1b,2a,2b,Ca) с выходами от 60 до 74 %.

Характеристики синтезированных соединений (Таблица 1):

Таблица 1

Продукты	Условия проведения реакции	Заместители	Тпл, °С	Выход, %
1a	H <sub>2</sub> O/EtOH (70/30),ultrasound, 2h, постадийный синтез	R-H, R <sup>1</sup> -2-NO <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> -CONH <sub>2</sub>	187-189	71
1b	H <sub>2</sub> O/EtOH (70/30),ultrasound, 1,5h	R-H, R <sup>1</sup> -3-NO <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> -CONH <sub>2</sub>	190-191	60
2a	H <sub>2</sub> O/EtOH (70/30),ultrasound, 3h	R-3,4,5-O-CH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> -3-NO <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> -CN	-	66
2b	IPA,ultrasound, 2,5h	R-3-O-CH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> -3-NO <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> -CN	217-220	74
Ca	H <sub>2</sub> O/EtOH (70/30),ultrasound, 3h	R-3,4,5-O-CH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> -3-NO <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> -CN	-	66

Предполагаемый механизм реакции включает первоначальную кротоновую конденсацию метиленовой и карбонильной компонент с образованием илденевого интермедиата, затем нуклеофильную атаку гидразида и гетероциклизацию:



Возможная стадийность процесса может включать продукт кротоновой конденсации с последующей гетероциклизацией. Другой вариант – первоначальная стадия с образованием основания Шиффа, которое реагирует в микроколичествах с бензгидразидами с образованием замещённых пиразолов (из-за донорных заместителей у бензальдегида основание Шиффа более устойчиво и менее реакционноспособно).

Нами было проведено постадийное превращение. На первой стадии выделили продукт кротоновой конденсации и установили его строение с помощью ЯМР<sup>1</sup>Н спектроскопии. Затем провели вторую стадию синтеза с бензиггидами. Полученный продукт оказался идентичным по температуре плавления и Rf продукту трёхкомпонентной реакции.

Результаты постадийного изучения реакции подтверждают первоначальное предположение о схеме её протекания.

Состав и строение полученных новых соединений установлены данными ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии.

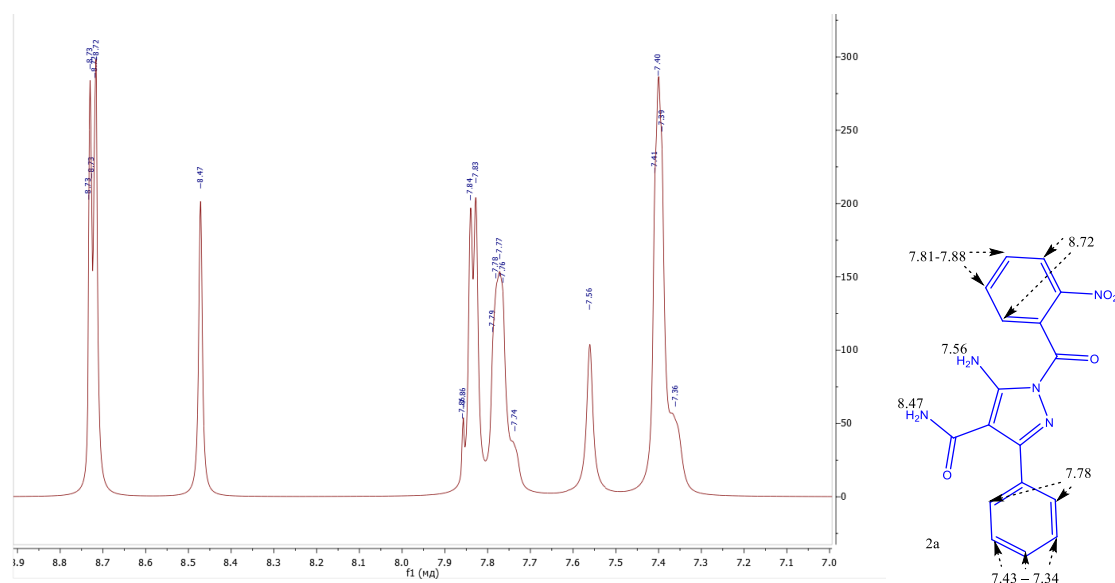
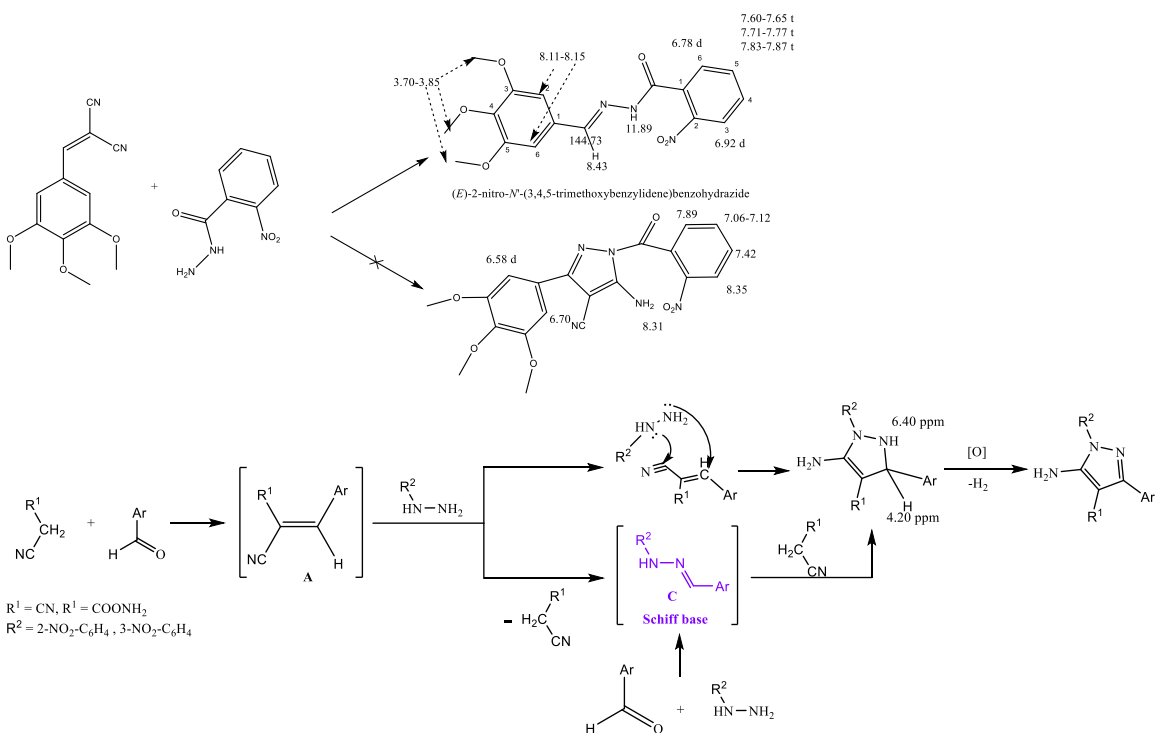


Рис. 1. ЯМР <sup>1</sup>Н 5-амино-1-(2-нитробензоил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамида 1a (acetone-d<sub>6</sub>)

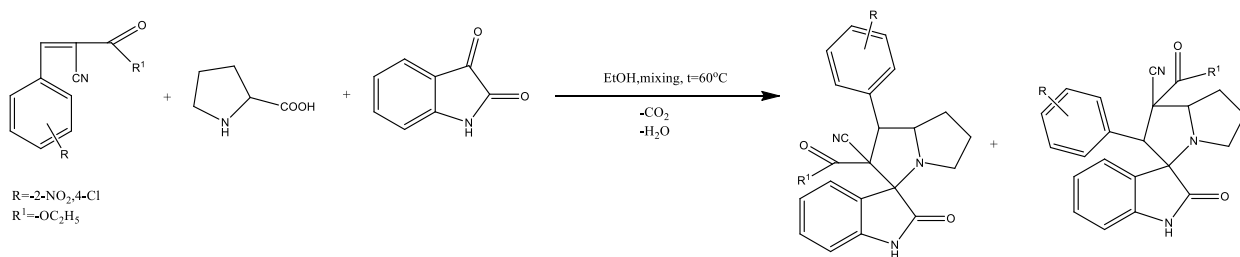
В реакции замещённых бензальдегидов, метиленовых компонент и бензиггидов возможно образование основания Шиффа, как промежуточного и побочного продукта. Основание Шиффа преимущественно образуется при использовании бензальдегидов с электронодонными заместителями в ароматическом кольце (3,4,5-ОСН<sub>3</sub>), так как снижается активность данного интермедиата.



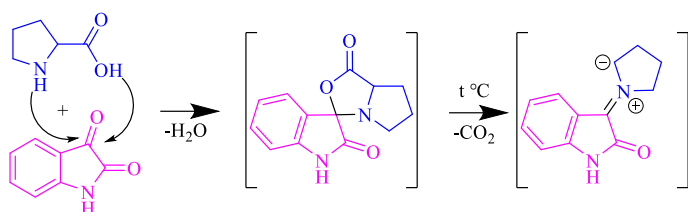
Следующим этапом нашей работы было изучение реакции 1,3-диполярного присоединения. Эта реакция проводилась в плоскодонной колбе на магнитной мешалке с нагревом до 60°C. Среднее время реакции составило около 8 часов.

Исходные арилиды были получены альдольно-кетоновой конденсацией между замещёнными бензальдегида (карбонильная компонента) и этилцианоацетатом, метилтиофенкетон, метилпирролкетон (метиленовая компонента).

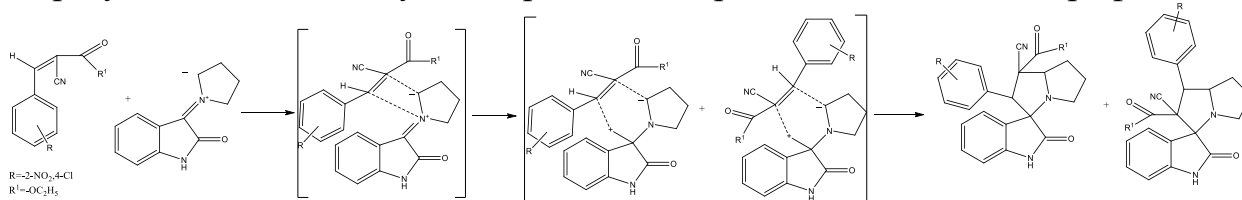
Далее они вводились в реакцию 1,3-диполярного присоединения с изатином и пролином:



В ходе данного процесса промежуточно образуется илид из изатина и альфа-аминокислоты L-пролина:



Образующийся илид вступает в реакцию с кратной связью диполярофила:



Вне зависимости от времени синтеза и методики выделения продуктов существует проблема стереоселективности реакции вследствие образования диастереомеров. В литературе не приводятся данные об их разделении, зато есть способ влияния на их соотношение. Именно по этой причине нами был использован этиловый спирт в качестве растворителя – исходя из литературных данных [24] у него самые лучшие качества по соотношению выход/отношение содержания диастереомеров в смеси.

Состав и строение полученных новых соединений установлены данными ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии (Рисунок 2):

Рис.2

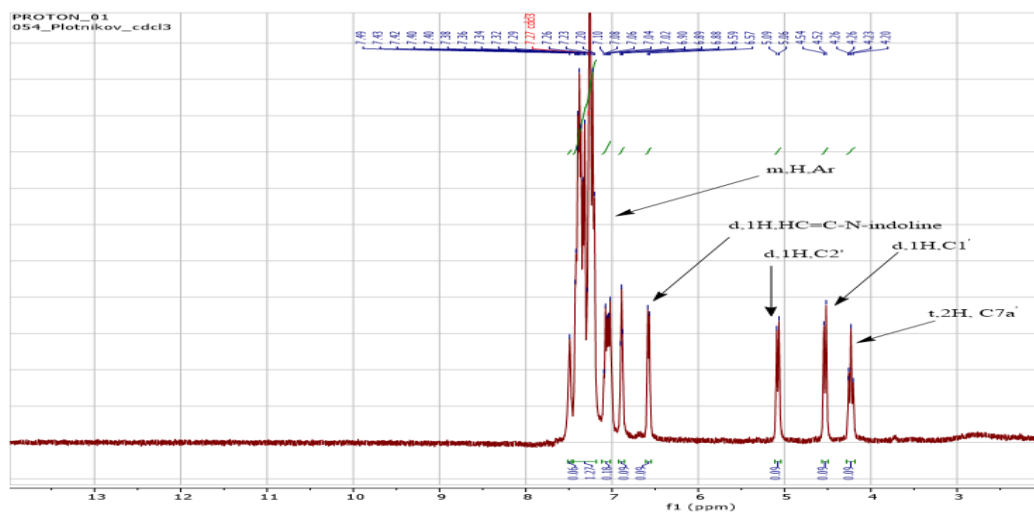
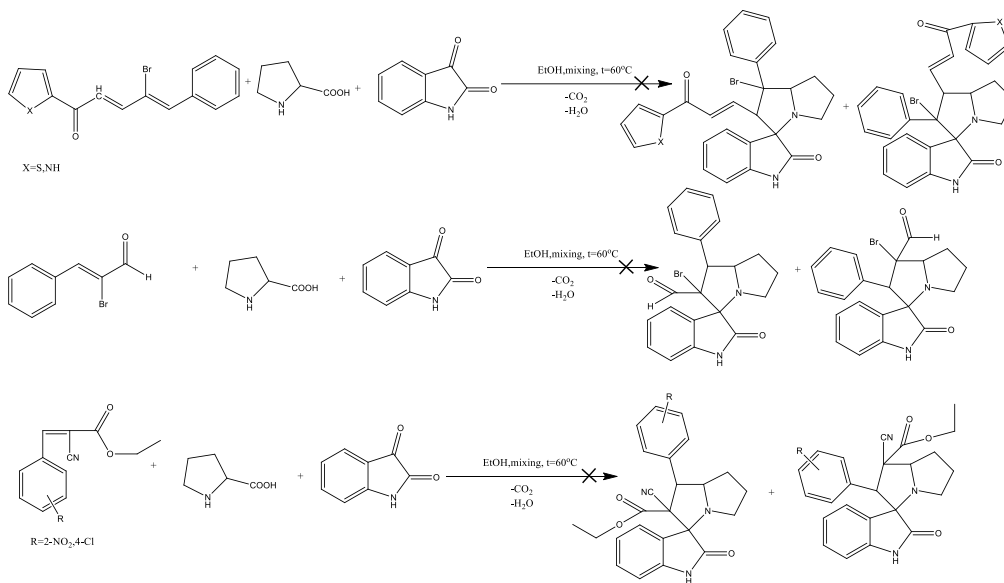


Рис.2.0.1: ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2-оксо[2'-(1-тиофен-2-ил)пропан-2-он-1'-(4-хлорфенил)]-индоли-3,3'-пирролизидин-спиро-[4,4]-ундекана.

На спектрах видны характерные сигналы (метиновые водороды при  $\text{C}^{1'}$ ,  $\text{C}^{2'}$ ,  $\text{C}^{7a'}$ ) и ряду из ароматических сигналов. Также по двумерному

спектру ЯМР НМВС были выявлены корреляции протонов  $H^5$ ,  $H^{7a}$  с спирос-атомом углерода, сигнал которого находится в районе 68,35 м.д.. Также отдельно можно выделить протон при  $C^8$ , который стоит перед большим ароматическим мультиплетом.

Кроме илиденов функциональных производных малоновой кислоты нами также были исследованы потенциальные диполярофилы на основе гетероциклов и альфа-бромкоричного альдегида:



В случае первых трёх диполярофилов реакция не приводила к значимым результатам. Причины не прошедших должным образом реакций:

В первом случае нами было получено исходное соединение с размытой электронной плотностью, что усложняет присоединение. Также большой вклад вносит наличие атома брома при одной из кратных связей и оказывает уже стерические затруднения к прохождению данной реакции,

Во втором случае причины ровно те же самые что и в первом случае (разве что цепь сопряжения короче), но к ним добавляется ещё и активность альдегидной группы, которая может вступать в альдольно-кетоновую конденсацию с L-пролином.

В третьем случае стерическое препятствие было из-за цианогруппы.

Оказалось, что из исследованных новых диполярофилов к целевому продукту привёл лишь 1-тиофен-2-ил-4(4-хлорфенил)бут-3-ен-2-он. Выход

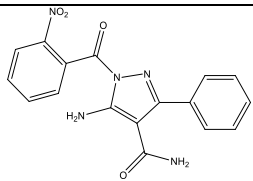
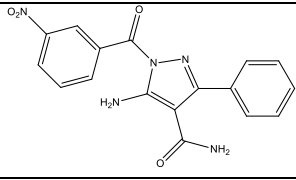
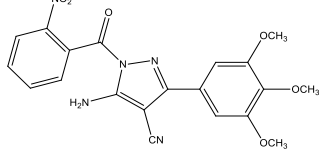
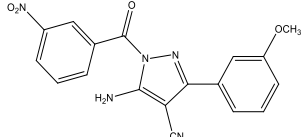
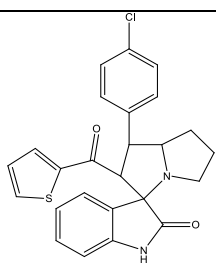
составил 48%. Состав и строение были подтверждены данными ЯМР-спектроскопии.

### Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений 1-6а, рассчитанный с использованием программы PASS.

Таблица 2:

№	Формула	Pa	Pi	Активность
1		0,602	0,01	Антипсориатическое средство
		0,62	0,04	Ингибитор бензоат-КоА-лигазы
		0,558	0,031	Ингибитор простагландин-E2-9-редуктазы
2		0,612	0,009	Антипсориатическое средство
		0,591	0,051	Ингибитор орнитинэстеразы Фузаринин-С
		0,498	0,015	Ингибитор CDK9/циклина Т1
3		0,385	0,01	Противоопухолевый (рак головного мозга)
		0,433	0,072	Ингибитор бензоат-КоА-лигазы
		0,405	0,045	Субстрат UGT2B12
4		0,419	0,04	Субстрат UGT2B12
		0,446	0,04	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,405	0,008	Противоопухолевый (рак головного мозга)
5		0,72	0,035	Противоневротическое средство
		0,633	0,016	Обезболивающее средство
		0,496	0,022	Для лечения расстройств настроения

Таким образом, трёхкомпонентное взаимодействие в условиях ультразвуковой активации позволяет получать замещённые пиразолы в одну стадию с хорошим выходом, а также спиропиirroлизидины. Соединения проявляют различную биологическую активность.

## Выводы

1. Синтезированы ранее неизвестные спиропирролизидинкарбоксаамидные и пиразолкарбонитрильные соединения посредством последовательных синтезов и многокомпонентных реакций соответственно.

2. Состав и строение полученных новых соединений установлены данными элементного анализа, и ЯМР  $^1\text{H}$ , HSQC, HMBC - спектроскопии.

3. С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают различными видами биологической активности: антипсориатическое средство, ингибитор бензоат-КоА-лигазы, борьба с ожирением.

### Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Синтез и изучение антимикробной активности 5-амино-3-арил-1-(арил/ароил)-1H-пиразолов. Мещерякова А.А., Плотников Н.А., Болквадзе К.Р., Айена К.Д., Возягин Д.П., Сорокин В.В. В книге: Достижения молодых ученых: химические науки. Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2025. С. 112-113.

2. Трёхкомпонентный синтез полизамещённых спиропиразолинов и спиропирролидинов. 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. В книге: Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2024. С. 50-51.

3. Исследование структуры полизамещённых (поли)гетероциклических спиросоединений методами ЯМР и ИК спектроскопии. 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. В сборнике: 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. Посвящается 115-летию Саратовского государственного университета 75-летию дипломатических отношений России и Китая. Саратов, 2024. С. 65-71.

4. Спектральные методы в исследовании строения хроменкарбонитрилов, спироиндолинопирролизидинкарбонитрилов и продуктов их превращений. А. С. Кочуков, А. А. Мещерякова, А. В. Никулин, А. Е. Складар, Е. А. Константинова, К.-Д. Айена, Н. И. Давыдов, Н.А. Плотников, Д. П. Возягин, Н. В. Оприщенко, С. В. Борисова, А. П. Кривенько, В. В. Сорокин. Сборник по материалам 13-го Международного симпозиума «Проблемы оптической физики и биофотоники» Saratov Fall Meeting 2025.