

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез конденсированных спиропиразолинов на основе
производных малоновой кислоты и нуклеофильных агентов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 2 курса магистратуры 251 группы

Инструкции 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

_____ Коффи- Джозеф Айена _____

Научный руководитель
Профессор, д.х.н, профессор

подпись, дата

В.В. Сорокин

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Spiroциклические пиразолы и пиразолины играют роль фармакофоров в противоопухолевых и антибактериальных препаратах, обладают другими видами биологической активности. Разработка эффективных способов синтеза подобных соединений имеет большое теоретическое и практическое значение. В настоящей работе изучаются соединения, содержащие кроме пиразольного фрагмента также аминные, карбонитрильные и карбоксамидные группы. Подобное сочетание фрагментов встречается в природных соединениях и широко используется в синтетических фармацевтических препаратах.

Цель работы: изучение многокомпонентных и постадийных реакций N,N-бинуклеофилов (гидразидов и гидразинов) с малонитрилом или амидом циануксусной кислоты в качестве метиленактивного соединения и циклоалканами для построения новых потенциально биологически активных полизамещенных спиропиразолинкарбоксамидов, а также установление состава и строения продуктов.

При этом ставились следующие задачи:

- Проведение трехкомпонентной реакции гидразидов с циклоалканами и амидом циануксусной кислоты, исследование регионарности и стадийности реакций;
- Проведение встречных синтезов и установление характеристик двухстадийных реакций с использованием промежуточных соединений;
- Определение строения синтезированных соединений с использованием методов ИК и ЯМР спектроскопии.

Научная новизна. Исследования многокомпонентного синтеза спиропиразолинов имеет теоретическое значение, поскольку вносит вклад в такие разделы химии, как реакционная способность полизамещенных

соединений, многокомпонентные реакции, механизмы гетероциклизации. В работе впервые получены некоторые спиропиразолины с новыми фармакофорными заместителями и имеющими различный размер алициклического фрагмента.

Практическая значимость. Практическое значение обусловлено важностью продуктов для фармацевтической химии и других отраслей, связанных с синтезом биологически активных веществ.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция института химии, СГУ, г. Саратов, 2025, 2026; XIII международный симпозиум по оптике и биофотонике, конференция по спектроскопии и молекулярному моделированию SFM-2025, г. Саратов, 2025, XIX международный симпозиум по оптике и биофотонике, конференция по спектроскопии и молекулярному моделированию SFM-2026, г. Саратов, 2026, VIII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, 2024, Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, 2025.

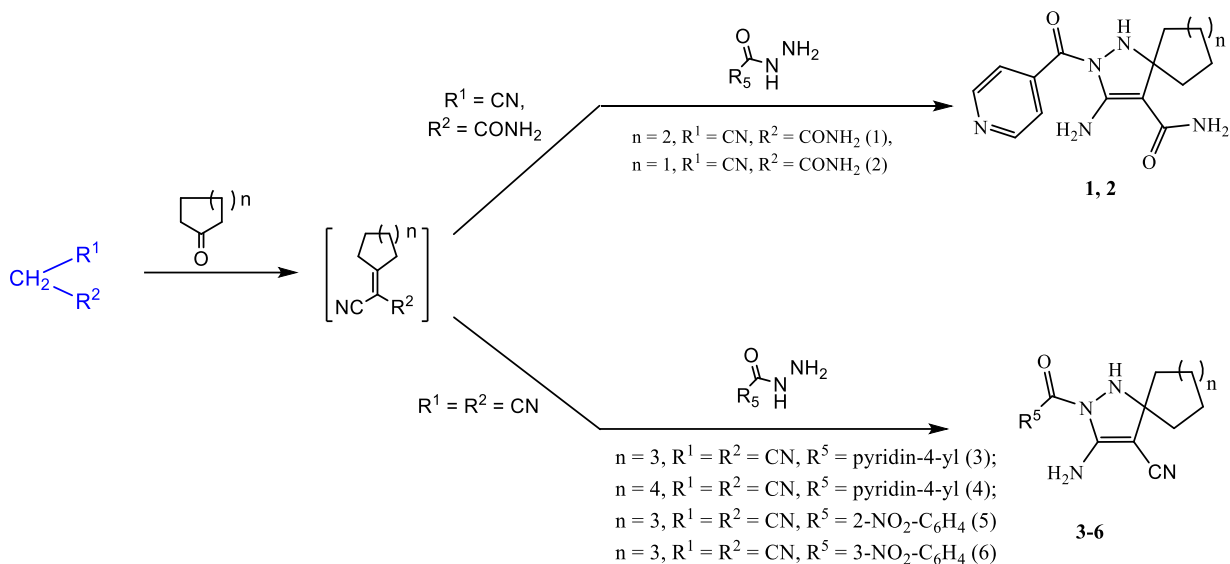
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Целевые соединения были синтезированы в различных условиях, с варьированием времени реакции, температуры и других дополнительных условий, таких как ультразвуковая и/или микроволновая активация. В качестве растворителя использовалась смесь воды и этанола (H₂O-EtOH) (70-30), а температура проведения реакции составляла от 45°C до 50°C.

Варьирование реагентов и заместителей в исходных соединениях диктовался целесообразностью получения новых представителей спиропиразолинов. Также мы попытались определить степень влияния

размера цикла в кетоне на результат синтеза. Известно, что для целей комбинаторного синтеза потенциально биологически активных соединений методика должна быть универсальной, а используемая реакция должна иметь общий характер для определённого спектра исходных соединений.

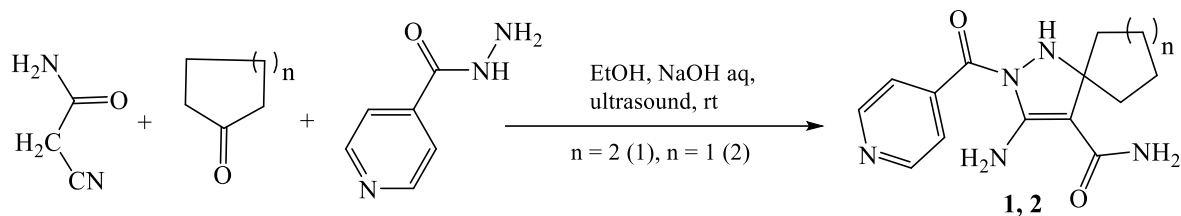
Общая схема изученных превращений:



Трехкомпонентная конденсация изониазида, амида циануксусной кислоты и циклоалканонов

В качестве основного катализатора для активации метиленового компонента использовался гидроксид натрия. Реакцию проводили в эквимольном соотношении реагентов в условиях ультразвуковой активации в смеси воды и этилового спирта в соотношении 30:70. Использование ультразвуковой активации реакционной смеси позволяет существенно сократить время реакции. Нами получены следующие соединения ряда спиропиразолинов: 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбоксамид **1**, 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбоксамид **2**.

Структура целевых соединений была установлена с помощью одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также ИК-спектроскопии.



В спектре ЯМР ^1H соединения **1** (рис. 1) характерными сигналами являются мультиплет циклогексанового кольца (1,12–2,07 м.д.), синглеты первичных (6,80 и 7,05 м.д.) и вторичных (4,43 м.д.) аминогрупп и дублеты пиридинового кольца (7,84, 7,74, 8,46, 8,55 м.д.).

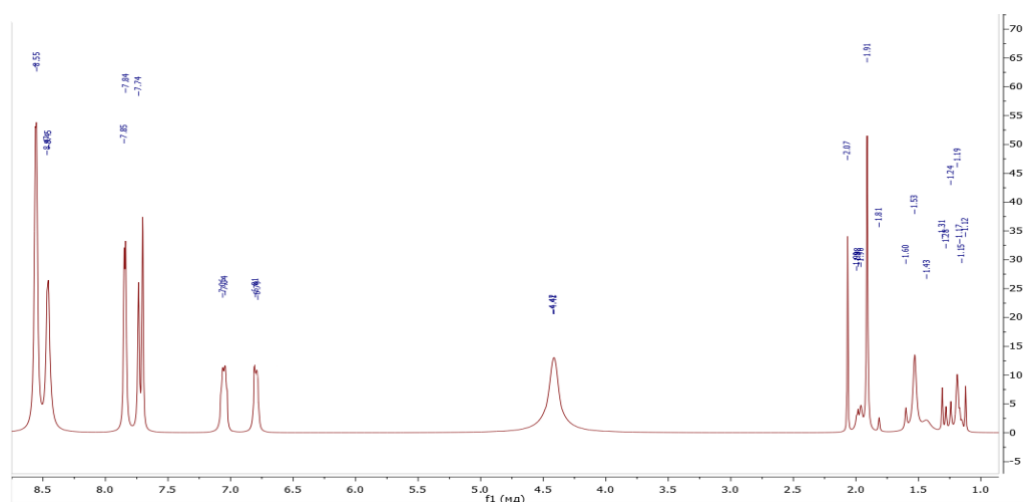


Рисунок 1 – Спектр ЯМР ^1H 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-диазаспиро[4,5]дец-3-ен-4-карбоксамид (1) (ДМСО d_6)

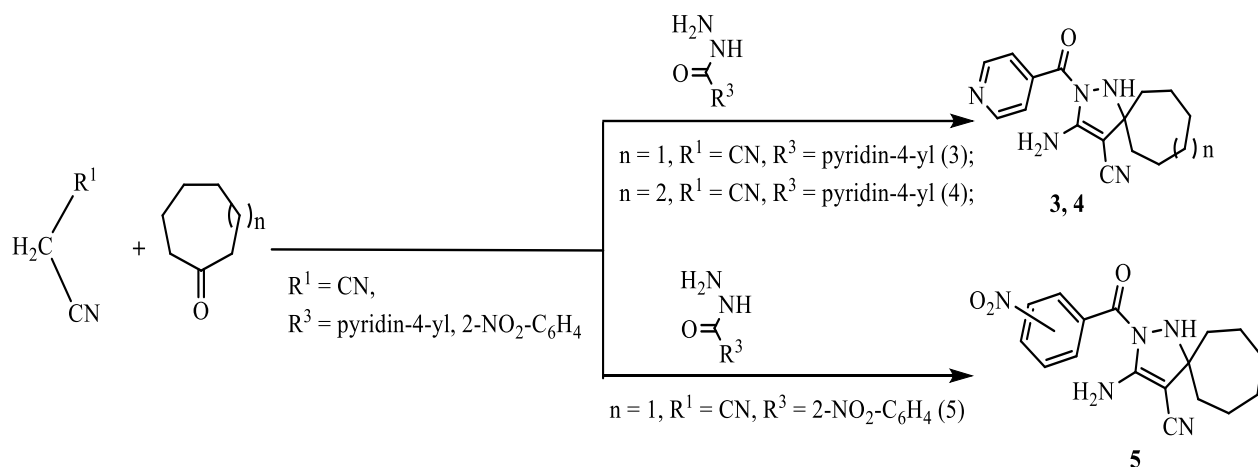
В ИК-спектре соединения **2** ключевыми полосами являются валентные колебания NH ($3305,17$, $3293,59$, $3175,93$ cm^{-1}), ароматический фрагмент ($3032,23$ cm^{-1}), связь sp^3HC ($2935,78$, $2858,63$ cm^{-1}), а также полоса карбонильной группы ($1663,68$ cm^{-1}).

Выходы составили: 76% для соединения **1** и 69% для соединения **2**. Таким образом, что размер цикла существенно не влияет на время образования и выход продукта реакции. Это является ценным качеством методики, поскольку говорит о её универсальности в определённых пределах.

Трехкомпонентная конденсация гидразидов (изониазида, 2-, 3-нитробензгидразидов), малононитрила и циклоалканонов

Следующим этапом нашей работы были проведены трехкомпонентные реакции малононитрила с циклоалканами (циклогептанон, циклооктанон) и гидразидами (изониазид, 2-, 3-нитробензгидразиды).

Реакции проводились в эквимольном соотношении реагентов в условиях ультразвуковой активации в смеси воды и этилового спирта в соотношении 30:70.



В результате нами впервые были получены спиропиразолины с подобными заместителями и имеющие представленный размер циклоалканового фрагмента.

Строение целевых соединений было установлено с помощью одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также ИК-спектроскопии.

В ИК-спектре соединения **4** (рис. 2) ключевыми полосами являются валентные колебания цианогруппы (2272,24 см⁻¹), аминогрупп NH (3407,40; 3305,17; 3112,28 см⁻¹), ароматический фрагмент (3050,55; 3016,80 см⁻¹), связь Csp³-H (2975,33; 2966,65; 2936,75 см⁻¹), а также полоса карбонильной группы (1670,43 см⁻¹).

В спектре ЯМР ¹H соединения **4** (рис. 3) характерными сигналами являются мультиплет циклооктанового кольца (1,12–1,57 м.д.), синглеты первичной (8,54 м.д.) и вторичной (4,65 м.д.) аминогрупп и дублеты пиридинового кольца (7,61, 8,44 м.д.).

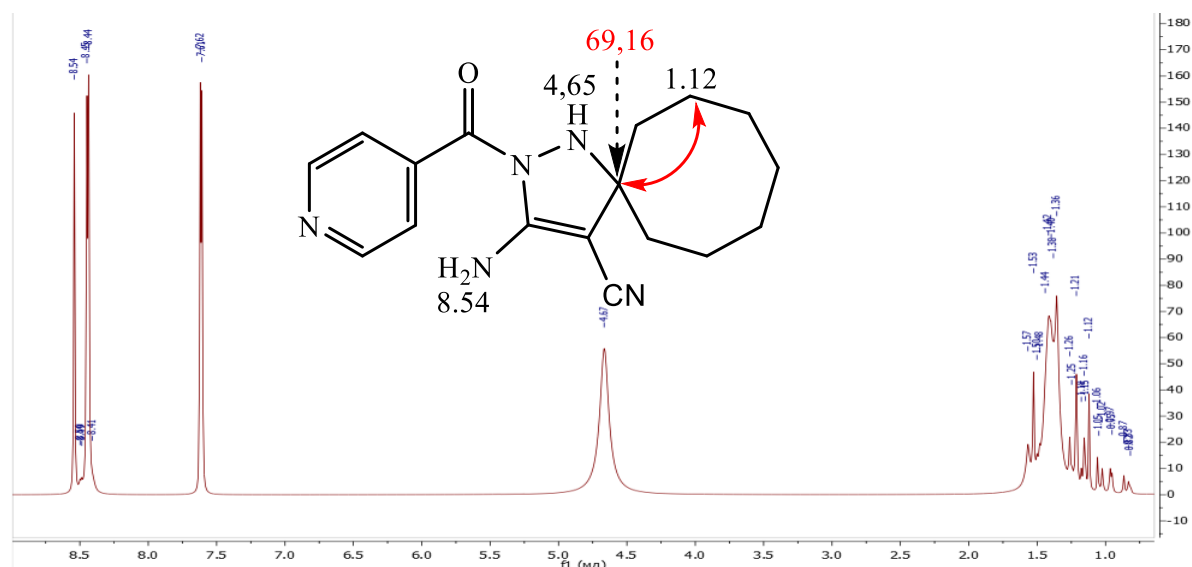


Рисунок 2 – Спектр ЯМР ^1H 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-диазаспиро[4.7]додека-3-ен-4-карбонитрила (4) (ДМСО d_6)

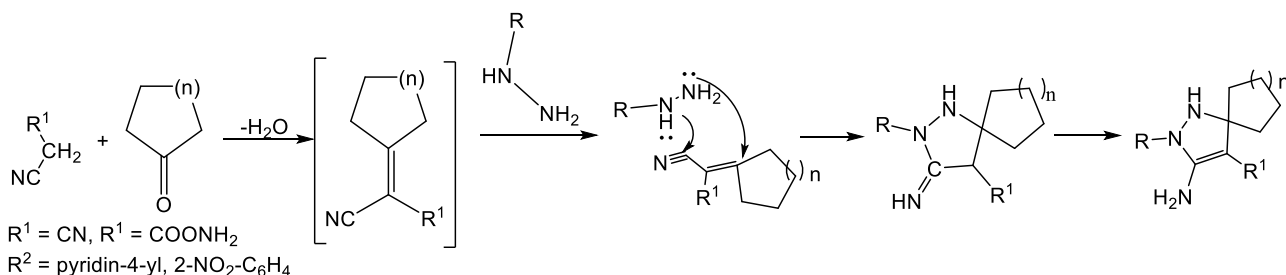
В двумерном спектре соединения **4** НМВС $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (рис. 4) наблюдаются корреляции протонов циклоалканового кольца со спироатомом (1.12/69.49 м.д.), а также корреляции протонов пиридинового кольца с углеродами при цианогруппе (7,59/96,69 м. д.) и аминогруппе (7,62/166,94 м. д.).

Основные сигналы соединений **1-5** в спектрах ^1H и ^{13}C представлены в сводной **таблице 4 и 5**. Характерными являются сигналы первичной (7,08-8,54 м. д.) и вторичной (4,65-5,80 м. д.) аминогрупп, а также сигнал спироциклического углерода (63,95-69,49 м.д.) и углеродных атомов при амина (150-166 м. д.) и цианогруппах (92,81-96,69).

Таблица 5. Ключевые сигналы в спектре ЯМР ^1H и ^{13}C спиропиразолинкарбонитрилов **3-5**

№	ЯМР ^1H , м.д.		ЯМР ^{13}C , м.д.		
	NH_2	NH	$\text{C}^5_{\text{спиро}}$	$\text{C}^4\text{-CN}$	$\text{C}^3\text{-NH}_2$
3	7,08	5,60	63,95	93,51	149,96
4	8,54	4,65	69,49	96,69	166,94
5	7,35	5,80	66,68	92,81	160,51

Вероятная схема образования замещенных ароильных и арильных спиропиразолинов может быть представлена как начальная конденсация Кнёвенагеля-кродона метиленового компонента (амида циануксусной кислоты, малононитрила) и циклического кетона до промежуточного илидена, который затем претерпевает реакцию нуклеофильного присоединения, последующую гетероциклизацию с амином и енамин-иминную таутомерию.



Таким образом, новые аминоспиропиразолины синтезированы трехкомпонентной реакцией в условиях ультразвуковой активации из малононитрила или амида циануксусной кислоты, циклоалканов и ароматических гидразидов. Такой подход экономичен и экологичен.

Как и в случае реакции с амидом циануксусной кислоты, размер цикла кетона существенно не влияет на время образования и выход продукта реакции, который составил 68-68%.

4. Выводы

1. В результате трехкомпонентной конденсации циклоалканонов, метиленовых компонентов и гидразидов ароматических и гетероароматических кислот образуются ранее неизвестные diaзоспиро- и аминопиразолкарбонитрильные и карбоксамидные соединения.

2. Установлено, что размер цикла циклоалканона существенно не влияет на время реакции и выход продукта.

3. Состав и строение полученных новых соединений установлены методами элементного анализа, ИК-спектроскопии и ЯМР ^1H .

По материалам исследований опубликованы следующие работы:

1. Мещерякова А.А., Плотников Н.А., Болквадзе К.Р., Айена К.Д., Возягин Д.П., Сорокин В.В. Синтез и изучение антимикробной активности 5-амино-3-арил-1-(арил/ароил)-1H-пиразолов // Достижения молодых ученых: химические науки. Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2025. С. 112-113.
2. 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.

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. 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.

4. 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.