

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

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез аминопиразолинов на основе различных метиленовых
компонент

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

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

Болквадзе Кирилла Романовича

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

подпись, дата

Сорокин В.В.

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

подпись, дата

Егорова А.Ю.

Саратов 2025

Введение

Актуальность работы. Производные аминопиразолов и аминопиразолинов обладают различными видами биологической активности: антимикробной, противовоспалительной, миорелаксантной, противоопухолевой, противовирусной, нейролептической и др. Использование, в ходе синтеза, различных метиленовых, карбонильных компонент и гидразидов с фармакофорными группами в своём составе позволяет модифицировать структуру пиразола и придать данным гетероциклическим системам дополнительную биологическую активность.

Цель работы: исследование синтетических возможностей в области получения аминопиразолов и аминопиразолинов путём трёхкомпонентных и постадийных превращений различных метиленактивных соединений, N-N-бинуклеофилов и карбонильных компонент

При этом были установлены следующие задачи:

1. Установление стадийности и побочных продуктов конденсации карбонильных соединений с разными метиленовыми компонентами и замещёнными гидразинами
2. Установление структуры и состава полученных соединений
3. Оценка биологической активности полученных соединений при помощи ресурса PASS

Научная новизна. Получены новые производные пиразола, содержащие в своем составе различные фармакофорные фрагменты. Получить данные соединения удалось путём многокомпонентных реакций в условиях ультразвукового и микроволнового воздействия.

Выделены и изучены следующие соединения:

3-амино-1,2-дiazаспиро[4,4]нон-3-ен-4-карбонитрил, 3-амино-2-(2,4-динитрофенил)-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрил,
5-амино-1-изоникотиноил-3-(2-нитрофенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид,
5-амино-1-изоникотиноил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-1-(2-нитробензоил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

пиразол-4-карбоксамид

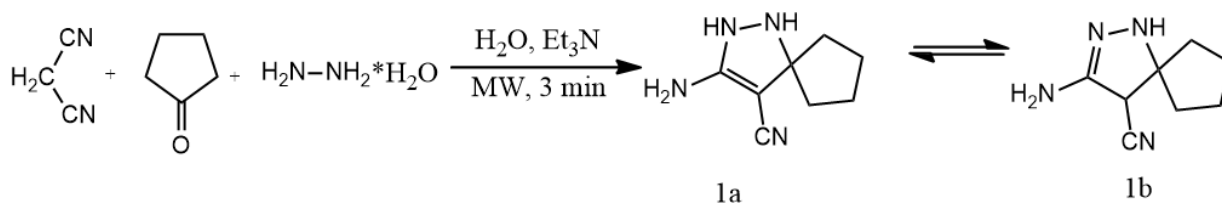
Практическая значимость. Предложены простые методики синтеза новых конденсированных гетероциклических систем, содержащих в своём составе пиразольные и пиразолиновые фрагменты, в том числе имеющие спиросочленение. Данный ряд веществ пополнил библиотеку биологически активных гетероциклических соединений и является перспективным для дальнейшего изучения области применения.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Проблемы оптической физики и биофотоники. Материалы Международного симпозиума Saratov Fall Meeting – 2024. – Саратов, Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 21–22 ноября 2024 года. – Уфа: Уфимский университет науки и технологий, 2024.

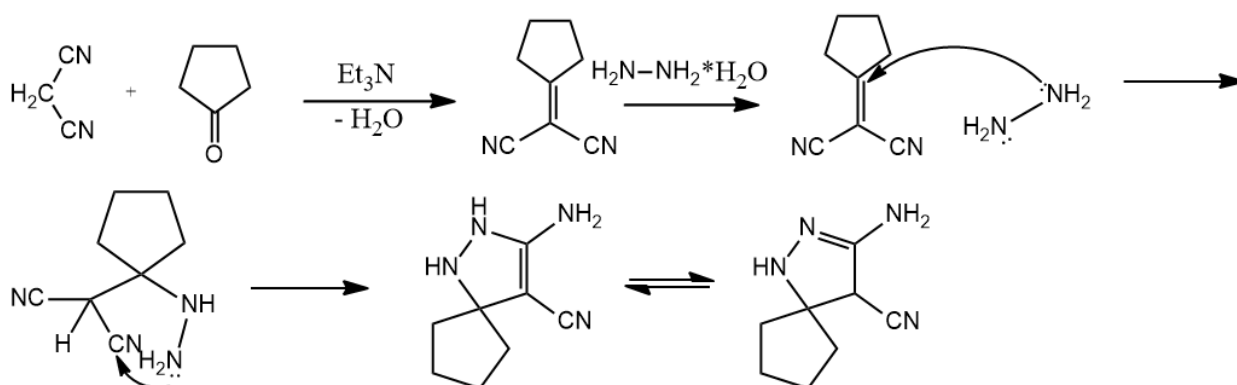
Основное содержание работы

Синтез спиропиразолиновых систем путём трехкомпонентных превращений циклоалканонов, малононитрила и замещённых гидразинов.

Нами были изучены синтетические возможности предельных алициклических кетонов в качестве субстрата для получения аминопиразолиновых соединений. Варьирование количества углеродных атомов в цикле (5,6,7) и использование замещённых гидразинов с разными фрагментами позволило получить новые спиросоединения с различными выходами и свойствами. Первоначально мы использовали цикlopentanон, малононитрил и гидразингидрат в эквимольных количествах (0,002 моль). Реакция проходила в водной среде, при микроволновом воздействии в течение 3 минут при комнатной температуре. Полученный 3-амино-1,2-дiazаспиро[4,4]нон-3-ен-4-карбонитрил может переходить в изомерный 3-амино-1,2-дiazаспиро[4,4]нон-2-ен-4-карбонитрил



Механизм данной реакции представляет собой первичную конденсацию Кневенагеля с последующей нуклеофильной атакой гидразина по продукту конденсации:



Данный механизм был доказан экспериментально, путём двухстадийного синтеза. Изначально проводили конденсацию цикlopentanона и малононитрила в присутствии катализатора, при нагревании до 60°C в присутствии основного катализатора – триэтиламина, в водной среде. Образовывалось соединение 2-циклопентилиденмалононитрил, которое далее было введено в реакцию с гидразином, также в присутствии триэтиламина в водной среде, синтез при нагревании в 40 градусов на протяжении 4 часов. Для подтверждения состава были применены такие физико-химические методы исследования как: элементный анализ, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Состав продукта реакции представляет собой смесь целевого продукта, его изомера и интермедиатов, что подтверждается данными ИК и ЯМР-спектроскопии.

Основными валентными колебаниями в ИК спектре являются полосы связей аминогрупп 3467,2; 3423.8; 3355.32, 3330.24, 3255.02 (NH), циано-2233.66, 2197.02 и метиленовых групп 2931.93;2940.61(CH₂)

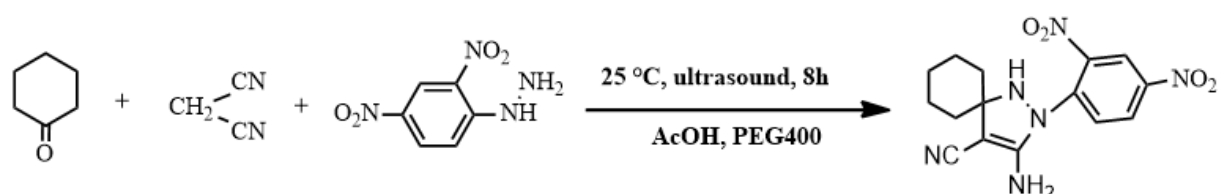
В анализе методом ЯМР-спектроскопии ключевыми являются следующие сигналы:

Таблица 1. Спектральные данные ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений

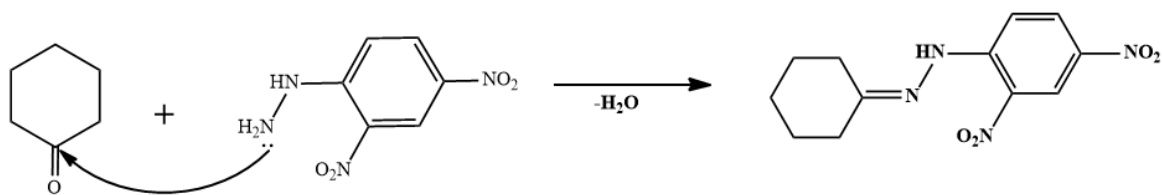
№	ЯМР ¹ H			ЯМР ¹³ C		
	NH	NH ₂	CH	C ₃	C ₄	C ₅
1a	6,69;7,76	5,85	-	144,01	110,62	66,27
1b	4,94	5,87	4,71	142,66	49,77	62,63

В данном опыте у нас получилось скомбинировать одни из основных задач современной органической химии: провести синтез в мягких условиях, исключить стадии выделения промежуточного продукта и его очистку, прибегнув к методу однореакторного синтеза, сделать шаг в сторону зелёной химии, исключив из своей работы использование органических растворителей.

Варьирование различных нуклеофильных и карбонильных агентов позволяет вводить новые реакционные или биологически активные центры. Для следующей реакции мы заменили цикlopentanон на циклогексанон, а в качестве N-N-бинуклеофила взяли 2,4-динитрофенилгидразин. Наличие нитрогрупп в ароматическом кольце данного производного гидразина позволяет предположить, что данное соединение может получить некоторые биологически активные свойства нитроароматических соединений, например такие как противоопухолевую, антибиотическую, антигипертензивную, антигипертензивные, противопаразитарные некоторые другие свойства [35]. Также данный заместитель легко преобразуется в другой, немаловажный биологически активный фрагмент – аминогруппу, путём её восстановления.



Для данного синтеза мы также взяли выбранные вещества в эквимольных количествах (0,003 моль), ввиду трудной растворимости 2,4-динитрофенилгидразина в обычных растворителях нами была выбрана смесь полиэтиленгликоля (средняя молярная масса 400 г/моль) и ледяной уксусной кислоты. Ввиду присутствия в реакционной среде кислоты использование основного катализатора получается нецелесообразным. Синтез длился на протяжении 8 часов, в качестве активатора реакции мы использовали ультразвуковое воздействие. Полученные выходы (69 и 54%) ниже в сравнении с основно-катализируемым вариантом. Также помимо снижения общего выхода продукта увеличивается образование побочного продукта – основания Шиффа, ввиду большого времени протекания реакции.



Использование постадийного метода привело только к снижению общего выхода продукта реакции. Состав полученных веществ был подтверждён при помощи элементного анализа, методов ЯМР и ИК-спектроскопии.

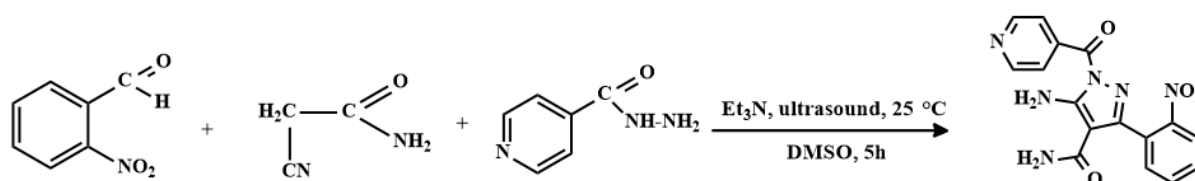
Основными валентными колебаниями в ИК спектре являются сигналы колебаний аминогрупп 3439,23; 3340,85; 3329,28 (N-H); протонов бензольного кольца 3047,66 (Ar-H); sp^3 углерода 2872,13 (C_{sp^3} -H); цианогруппы 2193,76 (CN);

Основными сигналами в ЯМР- спектроскопии послужили следующие сигналы: ЯМР 1H , δ , ppm., (acetone- d_6): 1.40-2.54 (8H, m, C6-C9), 4.86 (2H, s, NH2), 7.91 (1H, d, H11), 8.28 (1H, d, H12), 8.94 (1H, s, H14), 9.85 (1H, NH). ^{13}C 1.71 (C6), 1.88 (C9), 1.99 (C8), 2.04 (C7), 51.03 (C6), 84.96 (C4), 116.11 (CN), 134.09 (C10), 150.60 (C3). В двумерном спектре HSQC присутствуют следующие коллерации: δ , (acetone- d_6): 7.91/115.53 (H11/C11), 8.28/129.49 (H12/C12), 8.94/123.28 (H14/C14). В спектре HMBC: 2.00/51.03(H8-H8'/C6), 2.25/134.09 (H6-H6'/C10), 4.86/150.60 (NH2/C3).

Получение производных аминопиразола путём взаимодействия ароматических альдегидов и гидразидов с цианоацетамидом

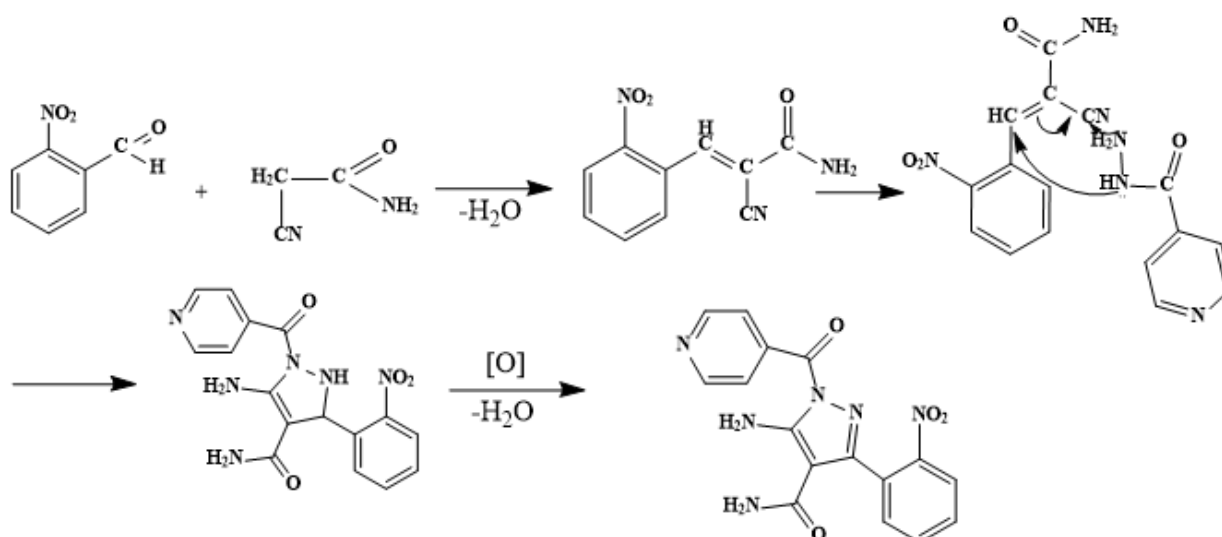
После получения ряда производных аминопиразолина мы акцентировали своё внимание на ароматических производных данного гетероцикла. Ранее уже было доказано, что производные п-аминопиперазина ($n=3,4,5$) обладают широким спектром биологической активности [16-32]. Мы решили ещё сильнее расширить биологический активный потенциал нашей молекулы, ввиду чего был введён пиридиновый фрагмент, который является одним из сильнейших фармакофоров. Например, препараты на основе

гидразида изоникотиновой кислоты обладают высокой активностью против микобактерий туберкулёза, подавляя синтез миконево́й кислоты и тем самым разрушая их клетку.



Для синтеза были взяты эквимольные количества изониозида (2,18 ммоль), цианоацетамида и 2-нитробензальдегида. Ввиду трудной растворимости альдегида и гидразида в воде и спиртах, в качестве растворителя был выбран диметилсульфоксид. Реагенты вводили поэтапно, сперва эквимольные количества альдегида и цианоацетамида растворили в ДМСО в присутствии основного катализатора – триэтиламина, а далее, при интенсивном перемешивании постепенно добавляли раствор изоникотингидразида в ДМСО. Реакцию проводили при помощи ультразвуковой активации в течение 5 часов при комнатной температуре (25°C). После добавления воды к полученному раствору мы смогли выделить желто-коричневые кристаллы.

Путь протекания данной реакции также представляет собой первичную конденсацию Кневенагеля с последующей нуклеофильной атакой изоникотингидразида по полученному 2-циано-3-(2-нитрофенил)акриламиду:



В подобных условиях непереходное пиразолиновое кольцо легко переходит в ароматическое пиразольное кольцо.

Строение и состав полученного вещества было подтверждено методом ЯМР спектроскопии:

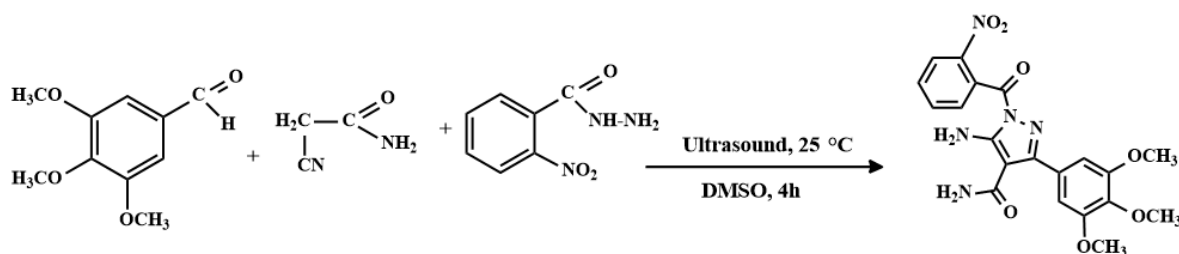
Ключевыми сигналами в ЯМР ^1H спектроскопии являются следующие сигналы: (400 MHz, Acetic Acid- d_4 : 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H pyridine ring), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.60 (s, 2H, NH_2), 8.91 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 9.96 (s, 2H, NH_2 amid)

В двумерном спектре HSQC присутствуют следующие корреляции: 7.67/131.29 (ArH/ArC); 7.79/133.69 (ArH/ArC); 8.09/124.96 (ArH/ArC); 8.19/123.39 (pyridine ring); 8.32/128.69 (ArH/ArC); 8.91/147.29 (pyridine ring)

В спектре HMBC присутствуют следующие корреляции: 8.19/86.84 (Hpyridine/C4- CONH_2); 8.91/86.84 (Hpyridine/C4- CONH_2); 8.91/142.89 (Hpyridine/C5- NH_2)

В ИК-спектре наблюдаются полосы валентных колебаний следующих групп: N-H (3435 ; 3387 ; 3202 cm^{-1}), C=O (1668 cm^{-1}), N-O (1522 cm^{-1}), Ar-H (2889 cm^{-1})

Варьирование заместителей в ароматическом кольце альдегидов и гидразидов позволяет вводить новые фармакофорные группы, а также реакционные центры. Так, для следующего синтеза нами был выбран 3,4,5-триметоксибензальдегид.



Многие природные соединения, обладающие лечебными свойствами, содержат в своём составе метоксильные группы. Метокси-группы широко распространены в природных соединениях, что делает их частыми

компонентами природоподобных лекарств. Также данные группы могут усиливать взаимодействие лиганда с биологической мишенью за счёт гидрофобных взаимодействий и водородных связей, особенно когда они расположены в подходящих позициях ароматического кольца. Добавление метокси-групп может изменять липофильность, кислотно-основные свойства и растворимость соединений, что, в свою очередь, влияет на их фармакокинетику и биодоступность. Метокси-группы могут быть метаболически стабильными или, наоборот, служить метаболическими "мягкими местами", в зависимости от контекста молекулы.

Реакцию проводили в похожих условиях, для этого были взяты эквимольные количества (1,1 ммоль) о-нитробензгидразида, 3,4,5-триметоксибензальдегида и цианоацетамида, растворитель был выбран ДМСО, ввиду трудной растворимости о-нитробензгидразида в воде. Методика получения данного вещества аналогична предыдущей, альдегид и цианоацетамид совместно растворили в ДМСО в присутствии основного катализатора – триэтиламина, а далее добавляли порциями, заранее приготовленный раствор о-нитробензгидразида в ДМСО. Реакцию проводили при помощи ультразвуковой активации в течение 4 часов. Исследования полученного продукта проводились при помощи методом ИК и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа

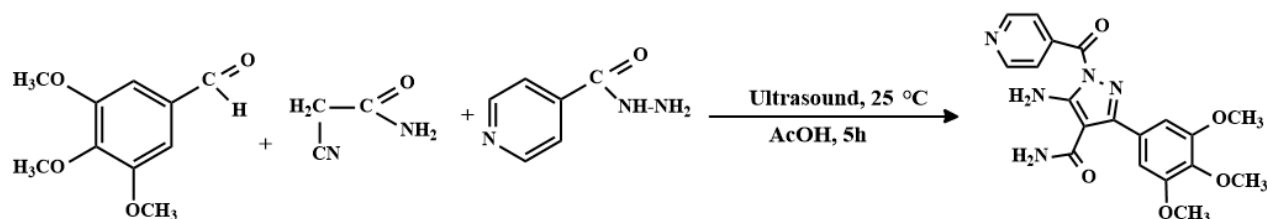
В ЯМР ^1H спектроскопии 5-амино-1-(2-нитробензоил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида ключевыми являются следующие сигналы:

δ , м.д. (Acetic Acid- d_4): 9,81 протоны амидной группы; 7,73-7,75 – протоны 3,4,5-триметоксибензольного кольца; 6,73 протоны аминогруппы; 7,91-8,19 – протоны нитробензольного кольца; 3.99 – 3.85 Протоны метокси ($-\text{OCH}_3$) групп.

Основные полосы валентных колебаний в ИК-спектре являются: N-H (3209 см^{-1}), C=O (1651 см^{-1}), N-O (1576 см^{-1}), Ar-H (3063 см^{-1})

Для сравнения влияния замены 1 компонента на протекание реакции и

биологическую активность нами был проведён аналогичный синтез, но с использованием изоникотингидразида. Ввиду малой растворимости изоникотингидразида в ДМСО, в качестве растворителя нами была выбрана ледяная уксусная кислота, реакцию проводили в аналогичных условиях, по уже отработанной ранее методике.



При этом общий выход продуктов реакции (65%) значительно снизился по сравнению с предыдущей реакцией (80%). Данное соединение также было проанализировано при помощи методов ЯМР и ИК-спектроскопии, элементного анализа.

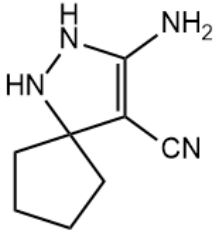
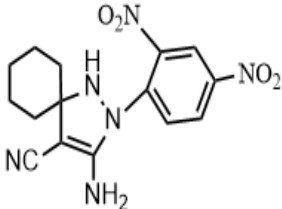
В ЯМР ^1H спектроскопии ключевыми являются сигналы: δ , м.д. (Acetic Acid- d_4): 9,93 протоны амидной группы; 8,17 и 8,16 – протоны 3,4,5-триметоксибензольного кольца; 8,35 протоны аминогруппы; 8,17-8,91 – протоны пиридинового кольца; 3,81-3,84 Протоны метокси ($-\text{OCH}_3$) групп.

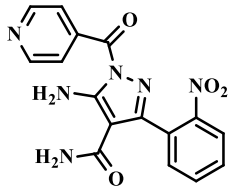
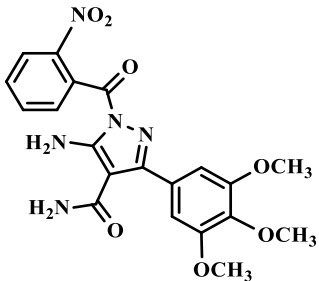
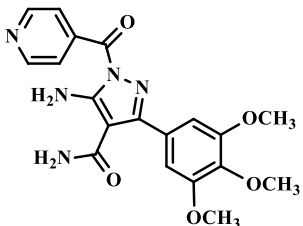
Основные полосы валентных колебаний в ИК-спектроскопии послужили следующие группы: 3570; 3424 (N-H) 1668 (C=O), 1581 (N-O), 3071; 2963; 2839 (Ar-H)

Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Возможная биологическая активность синтезированных соединений была нами предсказана с помощью программы PASS. Данные, полученные в ходе виртуального скрининга представлены в таблице №6.

Таблица 6. Биологическая активность полученных соединений

Формула	Pa	Pi	Активность
 1	0,844	0,004	Антигипертензивное средство
	0,770	0,004	Лечение алопеции
	0,750	0,007	Ингибитор птериндезаминазы
	0,650	0,011	Противовирусное средство (Пикорнавирус)
	0,648	0,014	Цитопротектор
	0,620	0,025	Ингибитор захвата нейромедиаторов
	0,619	0,041	Противоопухолевое средство
Формула	Pa	Pi	Активность
 2	0,655	0,010	Противовирусный (пикорнавирус)
	0,589	0,018	Усилитель экспрессии HMGCS2
	0,533	0,032	Лечение алопеции
	0,516	0,012	Ингибитор CDK9/циклина T1
	0,605	0,105	Ингибитор убихинол-цитохром-с редуктазы
	0,544	0,059	Лечение острых неврологических расстройств

Формула	Pa	Pi	Активность
 3	0,787	0,005	Противоаллергическое средство
	0,750	0,006	Противоастматическое средство
	0,538	0,008	Лечение рассеянного склероза
	0,541	0,020	Лечение аутоиммунных заболеваний
	0,536	0,076	Ингибитор таурин-дегидрогеназы
Формула	Pa	Pi	Активность
 4	0,787	0,005	Противоаллергическое средство
	0,701	0,008	Противоастматическое средство
	0,564	0,036	Ингибитор гастрина
Формула	Pa	Pi	Активность
 5	0,861	0,005	Противоаллергическое средство
	0,834	0,005	Противоастматическое средство
	0,607	0,014	Лечение рассеянного склероза
	0,644	0,091	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор)
	0,590	0,014	Лечение аутоиммунных заболеваний
	0,510	0,008	Ингибитор агрегации тромбоцитов

Полученные нами соединения с высокой долей вероятности способны проявлять самую разную активность. Наиболее интересными свойствами являются: противоаллергическая активность (соединения **4**, **5**), лечение аллопеции (облысения) (**1**, **2**), противоастматическая активность (**3**, **4**, **5**).

Выводы

1. В ходе трёхкомпонентных и постадийных реакции различных карбонильных и метиленовых компонент с гидразинами и гидразидами образуются аминопиразолины различного строения.
2. Строение и состав полученных соединений изучены при помощи методов ИК и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа.
3. Проведение встречных синтезов позволило установить путь протекания реакции, включающий в себя: первоначальную конденсацию Кневенагеля при участии карбонильной и метиленовой компоненты, последующую нуклеофильную атаку полученного соединения N-N-бинуклеофилом.
4. Полученные соединения были проанализированы при помощи сервиса PASS, использующегося для оценки потенциальной биологической активности молекул. Полученные соединения являются перспективными в следующих областях: лечение аллопеции (облысения), противоаллергические и противоастматические препараты.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Трёхкомпонентный синтез поллизамещённых спиропиразолинов и спиропирролидинов / А. А. Мещерякова, С. В. Борисова, Е. А. Константинова, К.Р. Болквадзе [и др.] // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений : Сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 21–22 ноября 2024 года. – Уфа: Уфимский университет науки и технологий, 2024. – С. 50-51. – EDN OOFQWT.

2. Мещерякова А.А., Болквадзе К.Р., Сорокин В.В. [и др.] Исследование структуры поллизамещённых (поли)гетероциклических спиросоединений методами ЯМР и ИК спектроскопии // Проблемы оптической физики и биофотоники. Материалы Международного симпозиума Saratov Fall Meeting – 2024. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2024. – С. 59–65.