

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе
полизамещённых спиропирролизидинов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Кочукова Андрея Сергеевича

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 2025

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Данная работа посвящена исследованию различных аспектов реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных на основе изатина и пролина, к диполярофилам различного строения – замещенным 3-арил-2-цианоакриламидам и производным диметилбензилиденмалоната.

Актуальность работы. Многие производные спиропирролизидинов обладают широким спектром биологической активности: антимикробной, противоопухолевой, нейроактивностью и др. В настоящее время актуальным является изучение многокомпонентных реакций, позволяющих получать сложные гетероциклические соединения в одну стадию, с минимальными расходами дорогостоящих реагентов и растворителей без побочных продуктов. Такими процессами являются взаимодействия различных α -аминокислот с карбонильными соединениями, приводящие к образованию *in situ* азометин-илидов, которые реагируют с заранее введенными диполярофилами с активированной двойной связью.

Цель работы: изучение многокомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов на основе изатина и L-пролина, приводящей к новым потенциально биологически активным спиропирролизидинам.

При этом ставились следующие задачи:

- Синтез исходных диполярофилов по реакции конденсации 2-цианоацетамида и замещенных бензальдегидов, а также диметилового эфира малоновой кислоты.
- Синтез производных спирооксоиндолинпирролизидинов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных *in situ* из изатина и пролина, а также синтезированных замещенных диполярофилов.
- Доказательство состава и строения полученных соединений с помощью разнообразных физико-химических методов (элементный анализ, спектроскопия ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , различные методы двумерной ЯМР спектроскопии).

- Обоснование механизма образования различных продуктов.
- Прогноз возможной биологической активности рассматриваемых соединений.

Научная новизна. Согласованные процессы 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов являются одними из самых востребованных методов синтеза замещенных пирролидинов и пирролизидинов. Доказательством чему является большое количество опубликованных обзоров. Одновременно сохраняется актуальность использования новых диполярофилов с разнообразными функциональными группами, поскольку это способно повлиять на биологические свойства конечных соединений либо повысить их эффективность. Помимо этого, разработка методов синтеза новых спироциклических молекул нуждается в углубленном изучении практического подхода и теории процесса: определение перспективных диполярофилов и обоснование причин образования конкретных продуктов.

Проведено сравнительное изучение взаимодействия пролинового илида изатина с замещенными 3-арил-2-цианоакриламидами и производными диметилбензилиденмалоната в качестве активированных диполярофилов. Изучено регио- и стереохимическое поведение соответствующих реакций [3+2]-циклоприсоединения.

Получены соединения: диметил-1'-(3-нитрофенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'Н)-дикарбоксилат, 2-оксо-2'-фенил-1'-циано-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индол-3,3'-пирролизин]-1'-карбоксамид, 2'-(2-нитрофенил)-2-оксо-1'-циано-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1'-карбоксамид, 2-оксо-2'-(2-хлорфенил)-1'-циано-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1'-карбоксамид. Предложены пути их образования и предполагаемые биологические свойства.

Практическая значимость. Предложены методики синтеза полизамещенных конденсированных спиропирролизидиновых систем с фармакофорны-

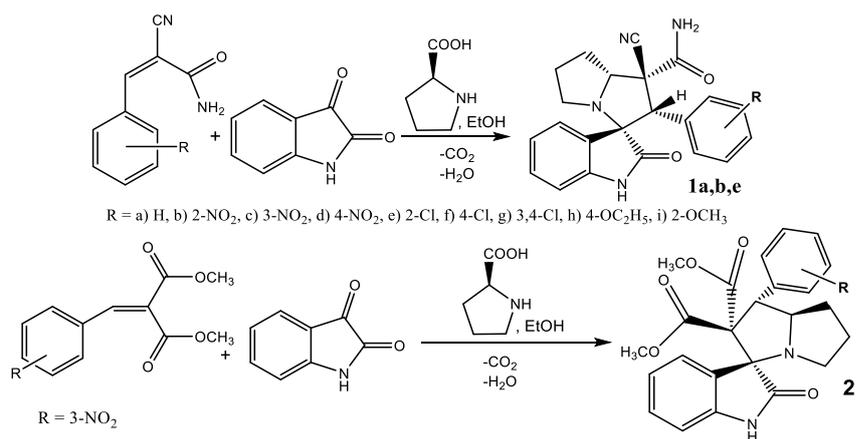
ми фрагментами, перспективные для углубленного изучения биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция института химии, СГУ (Саратов 2025), Международный симпозиум «Проблемы оптической физики и биофотоники SFM» (Саратов 2023, 2024), Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа 2022, 2024). VIII Международная научно-методическая конференция «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств» (Воронеж 2022).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

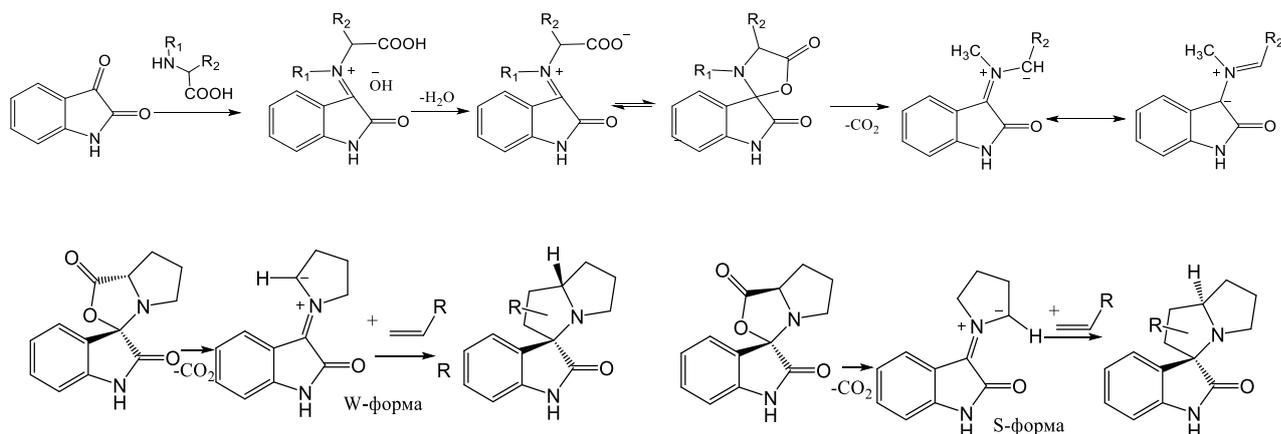
1. Трехкомпонентное циклоприсоединение замещенных диполярофилов, пролина и изатина

Проведена и изучена трехкомпонентная реакция взаимодействия замещенных диметилбензилиденмалонатов и 3-арил-2-цианоакриламидов с азометин-илидом на основе изатина и пролина.

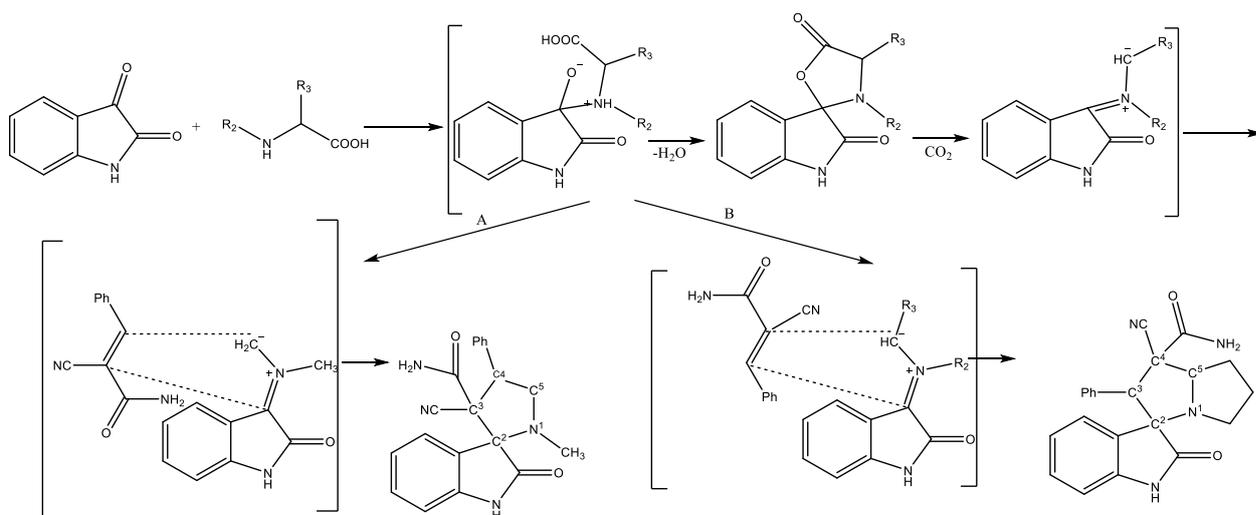


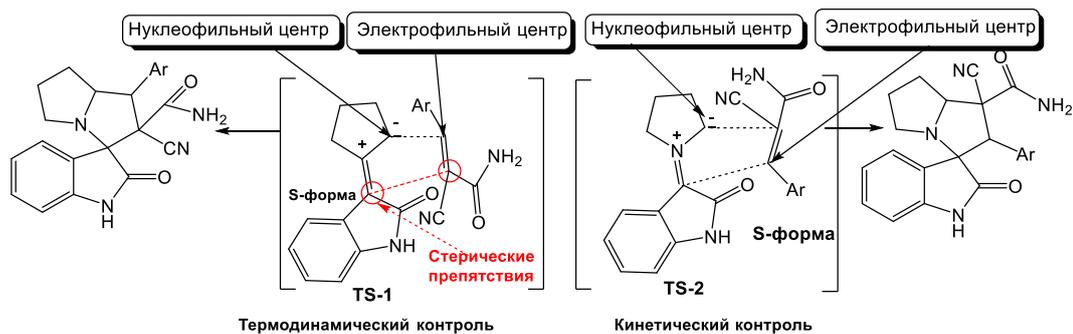
Исходные диполярофилы получены реакцией конденсации замещенных бензальдегидов с диметилэфиром малоновой кислоты или 2-цианоацетамидом. Реакция циклоприсоединения пролиновых азометин-илидов к полученным замещенным диполярофилам проводилась в среде эти-

Генерация азометин-илидов *in situ* взаимодействием изатина и пролина, как и любой аналогичной α -аминокислоты, представлена на схеме.



Азометин-илид может существовать в W- и S-формах, что, в конечном итоге, влияет на положение заместителей в пирролидиноновом кольце продуктов. Имеющиеся данные по квантовохимическим расчетам подтверждают участие S-формы в исследованных реакциях, как более термодинамически устойчивой, так как W-форма илида имеет стерические затруднения в реакции циклизации из-за сближения пролинового и индольного фрагментов. В ходе циклоприсоединения с участием пролинового илида возможны два варианта процесса – по путям А и В, отличающимся расположением заместителей в положениях 3 и 4 цикла.





В условиях, определяемых кинетикой, решающую роль играет отсутствие стерических затруднений – реализуется переходное состояние TS-B, тогда как в состоянии TS-A возникают пространственные препятствия при формировании связи между β -атомом углерода диполярофила и спироциклическим фрагментом диполя. Повышение температуры способствует ускорению молекулярного движения, уменьшая значимость указанного фактора, в результате чего преобладающее значение приобретает термодинамический фактор. Формируется переходное состояние TS-A, характеризующееся соответствующей ориентацией наиболее электрофильного и нуклеофильного центров диполярофила и диполя.

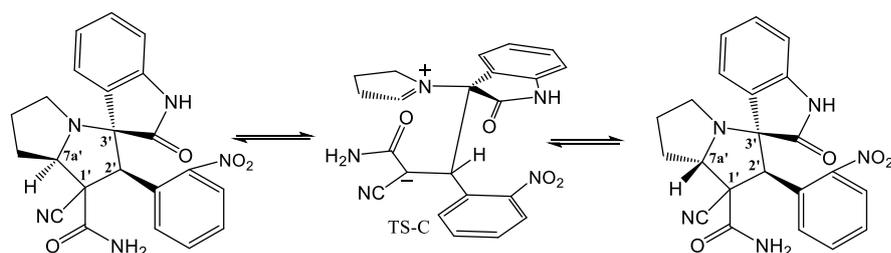
Наиболее нуклеофильными являются нециклические концы диполя – на пролиновом цикле, что подтверждается рассчитанными индексами нуклеофильности Фукуи. Наиболее электрофильный центр диполярофила, в соответствии с сопряжением, находится на противоположном конце двойной связи относительно сильных электроноакцепторных групп.

Наличие цианогруппы в исходных 3-арил-2-цианоакриламидах создает стерические препятствия при ориентации диполя с диполярофилом (TS-1), быстрее реализуется реакция, протекающая через переходное состояние TS-2. При отсутствии ориентации наиболее нуклеофильного центра диполя (наибольшая заселенность ВЗМО) относительно наиболее электрофильного центра диполярофила (наибольшая заселенность НСМО) в значительной степени реализуется зарядовый контроль. В исследуемых 3-арил-2-цианоакриламидах имеется лишь одна циангруппа, как сильный электроноакцепторный заместитель, амидный фрагмент обладает меньшей способностью стягивать заряд. Это должно приводить к увеличению времени реакции, что

подтверждается более ранними экспериментами: при использовании в качестве диполярфилов бензилиденмалондинитрилов (с двумя цианогруппами) циклоприсоединение протекает активнее. В значительном количестве синтезированы лишь спиропирролизидины исходными для которых являлись 3-арил-2-цианоакриламидами с заместителями в орто-положении, которые в большей степени активируют двойную связь диполярфила. Использование 3-арил-2-цианоакриламидов с сильными электронодонорными группами не давало ожидаемых продуктов циклоприсоединения, ввиду недостаточной активации двойной связи диполярфила. Применение же в качестве диполярфила замещенного диметил-2-бензилиденмалоната снимает пространственные ограничения и реализуется переходное состояние TS-1.

Отмечено, что при использовании диполярфила с наиболее сильной электроноакцепторной группой (нитрогруппа в орто-положении) проявляются следы присутствия диастереомера спиропирролизидина, отличающегося ориентацией протона 7a'. Это подтверждается наличием дублирующего сигнала в виде триплета при 4,31 м.д., соответствующего 7a'-СН протону. Кроме того, об этом свидетельствуют и двойные сигналы в спектре ^{13}C .

Диастереомер образуется в результате осуществления реакции ретро-Манниха, в процессе которой разрушается связь между атомами углерода 7a'-C и 1'-C, формируя переходное состояние TS-C. Отрицательный заряд сосредотачивается на атоме углерода 1'-C, имеющем электроноакцепторные группы, обеспечивающие стабилизацию переходного состояния, в частности электроноакцепторная нитрогруппа в орто-положении фенильного заместителя. Далее возможно повторное циклоприсоединение, сопровождающееся изменением или сохранением конфигурации 7a'-C.



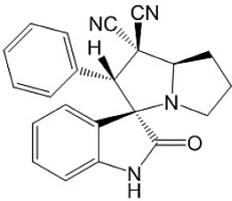
2. Прогноз биологической активности рассматриваемых соединений

Исследованные ранее спиросоединения показали наличие антибактериальной активности *in vitro* в отношении штаммов *P. aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC 25923, сравнимой с активностью коммерческого препарата «Ципрофлоксацин». Таким соединением оказался 2-оксо-2'-фенил-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил.

Спиропирролизидины проявляют активность против фермента тирозин-тРНК-лигазы золотистого стафилококка. Данная лигаза осуществляет реализацию генетического кода внутри живой клетки. Его блокировка приводит к остановке жизнедеятельности бактерий.

Первоначально проведено прогнозирование биологической активности при помощи сервиса PASS Online (таблица 1).

Таблица 1 – Прогнозируемая активность в отношении *S. aureus*

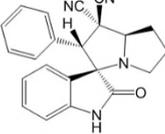
Соединение	Коэффициент вероятной активности
	0,0591
1a	0,1320
1b	0,0589
1e	0,1523
2	0,1457

Полученные результаты говорят о том, что соединения 1a, 1e, 2 потенциально могут обладать схожей или превосходящей активностью по сравнению с уже протестированным веществом.

Проведен молекулярный докинг синтезированных соединений с использованием приложений AutoDock Tools (ADT) версии 1.5.6 и AutoDock версии 4.2.5.1. Конформационные характеристики рассчитанных комплексов – значе-

ния конечной межмолекулярной энергии (E_i) и показателя сродства лиганда к ферменту (E_a) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты молекулярного докинга

Соединение	E_i , ккал/моль	E_a , ккал/моль
	-28,215	-7,192
1a	-34,743	-7,716
1b	-30,925	-7,101
1e	-30,457	-7,281
2	-30,104	-7,280

Анализ данных молекулярного докинга свидетельствует о достаточно высокой степени взаимодействия исследуемых спироиндолинопирролизидинов с тирозин-тРНК-лигазой золотистого стафилококка.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие азометин-илида на основе изатина и пролина с 3-арил-2-цианоакриламидами и диметил-2-(3-нитробензилиден)малонатом, как диполярфилами, в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, как выбор диполярфила и условия синтеза влияют на изомерный состав продукта.
2. Затруднения в пространственной ориентации илида и диполярфила влияют на устойчивость соответствующих переходных состояний, что определяет регионаправление реакции.
3. При использовании в качестве диполярфилов 3-арил-2-цианоакриламидов образуются продукты преимущественно единственного строения, однако в случае сильных зарядовых взаимодействий возможно образование смеси изомеров.

4. Выполнено доказательство состава и строения полученных соединений с помощью физико-химических методов ЯМР ^1H , ^{13}C , НМВС, NOESY-2D.
5. С помощью прогноза PASS и молекулярного докинга предсказана возможность использования синтезированных продуктов в качестве анти-микробных соединений.

По материалам исследований опубликованы следующие работы:

1. Кочуков А. С., Борисова С. В., Сорокин В. В. ЯМР спектроскопия в установлении состава смеси изомерных спиропирролизидинов // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2023: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2023. / Под ред. Г.В. Симоненко, В. В. Тучина. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2024. – С. 40–42.
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 (г. Уфа, 21 – 22 ноября 2024 г.) / отв. ред. Э.Р. Латыпова. / Уфимский университет науки и технологий – Уфа: РИЦ УУНиТ, 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 Международного симпозиума, Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2024 и Международной молодежной научной школы по флуоресцентным красителям, белкам и приборам в

области наук о жизни / под ред. Г.В. Симоненко, В. В. Тучина.– Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2024. – С. 65–71.

4. Борисова С. В., Кочуков А. С., Сорокин В. В. Особенности синтеза новых спироциклических структур с использованием 11Н-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-онов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2022. С. 13.
5. Мещерякова А. А., Борисова С. В., Абдуллаева С. Ч., Кочуков А. С., Неумоина К. С., Ивонин М. А., Сорокин В. В. Синтез конденсированных соединений ряда хроменопиразола, хроменопиридопиримидина, пиридопиримидина // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств. Сборник трудов 8-й международной научно-методической конференции. Под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж, 2022. С. 353–356.
6. Борисова С. В., Кочуков А. С., Абдуллаева С. Ч., Сорокин В. В. Илиден-малонитрилы в трёхкомпонентном синтезе новых гетероциклических систем // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. Межвузовский сборник научных трудов. – Саратов, 2021. С. 57–58.