

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**БРОМИРОВАНИЕ 2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНОВ**  
**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студента IV курса 421 группы  
по направлению 44.03.01-«Педагогическое образование»

Института химии

Горностаева Дмитрия Петровича

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_

Я.Г.Крылатова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

О.В. Федотова

Саратов 2016

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и цель работы.

В настоящее время одной из современных проблем в органической химии является получение веществ обладающих заданными свойствами. Получение таких веществ, процесс трудоемкий и очень дорогостоящий. Замещение галогена в органических соединениях позволяет довольно легко получить различные функциональные производные, обладающие разнообразными свойствами.

Органические вещества, имеющие в своем составе атом или атомы галогенов, обладают высокой химической активностью. Часто это используется для дальнейшего синтеза определенных групп веществ, например замена атома галогена на функциональную группу или образование металлоорганических соединений.

Органические галогениды, помимо химической активности обладают и биологической активностью. Это связано с высокой растворимостью в липидах и жировых тканях. В частности: арилгалогениды имеют антибактериальные свойства, а галогениды алифатического ряда – наркотические. Поэтому в состав лекарств, входят соединения, содержащие один или несколько атомов галогена, но наряду с этим увеличение в молекуле атомов галогена повышает, как правило, его токсичность.

Поэтому целью дипломной работы является синтез бромзамещенных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нонан-9-онов и поиск путей их практического применения.

В соответствии с целью решались следующие задачи:

- 1) синтез исходных соединений;
- 2) синтез бромзамещенных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нонан-9-онов и установление их структуры;
- 3) выявление вероятной биологической активности синтезированных соединений.

## Структура работы.

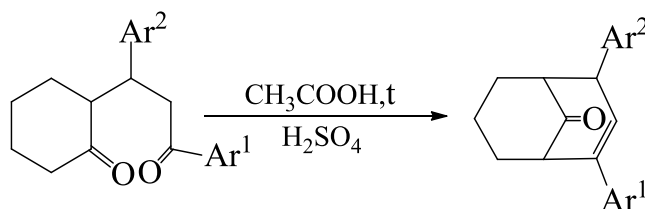
Выпускная квалификационная работа состоит из 3 глав:

1. Галогенирование кетонов (Литературный обзор )
2. Обсуждение результатов
3. Экспериментальная часть

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Объекты исследования

На первом этапе исследования нами были синтезированы исходные бициклические кетоны по известной методике, исходя из полуциклических 1,5-дикетонов **1а-в**. Реакция проводилась в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты. Нагревание проводили на кипящей водяной до исчезновения исходного дикетона по данным ТСХ. При охлаждении выпадали белые игольчатые кристаллы 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов **2а-в** с выходом 89-99%, которые отфильтровывали, промывали ледяной уксусной кислотой и перекристаллизовывали из пропанола-2.



**1а-г**

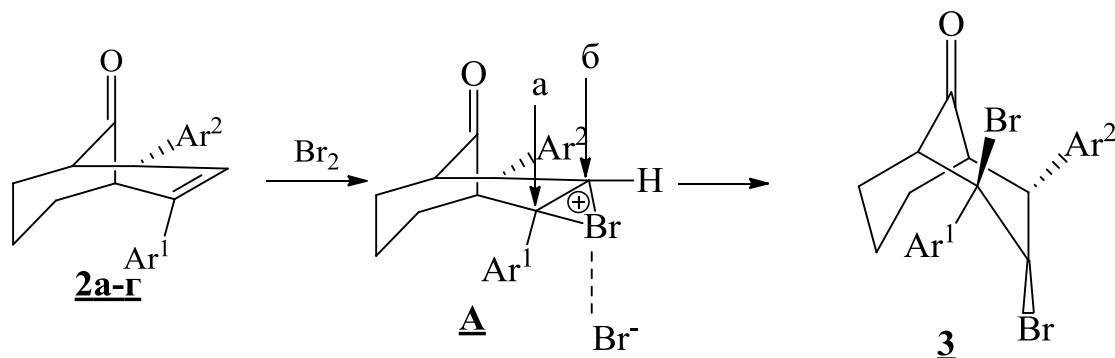
**2а-в**

Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**а**); Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, (**б**); Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4; Ar<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**в**)

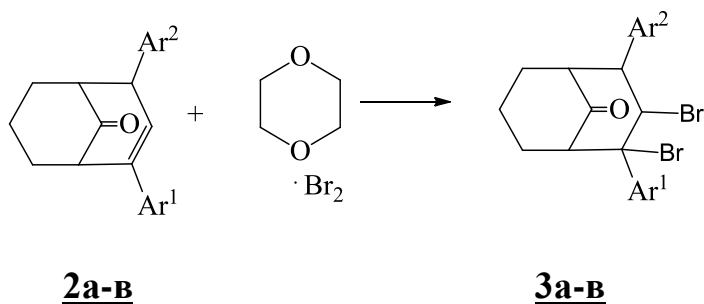
Ранее было проведено бромирование 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов бромом в тетрахлорметане. При этом основными продуктами выделяли дибромзамещенные продукты **3а-в**, замещения мостиковых атомов водорода у третичных углеродных атомов С-1 и С-5 в условиях реакции не происходило, даже при использовании пятикратного избытка брома.

Бромирование проходило как электрофильное присоединение катиона брома по кратной С=С связи алицикла с возникновением бромониевого катиона, с последующим образованием 2,3-дибромпродукта **3**.

Вероятная схема образования 2,3-дибром-2,4-диарилбициклонон[3.3.1]нонан-9-онов **3**:



Нами было проведено бромирование диоксандибромидом исходных бициклононенонов **2a-в**. Предварительно растворенные в тетрахлорметане исходные вещества смешивали при комнатной температуре, выпавшие ярко-окрашенные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2. После перекристаллизации цвет кристаллов - бесцветный.



Полученные ранее действием брома и вновь синтезированные с диоксандибромидом 2,3-дибромбициклононаноны имеют одинаковые значения Rf и температуры плавления. Также пробы смешивания не показали депрессию температуры плавления, что свидетельствует об идентичности соединений.

Доказательством строения полученных соединений **3a-в** является наличие в ИК спектрах полученных соединений имеются полосы поглощения в области 613-638 см<sup>-1</sup> и 695-703 см<sup>-1</sup> характерной для

колебаний связи C-Br, интенсивной полосы поглощения карбонильной группы при 1713-1720  $\text{cm}^{-1}$ , что свидетельствует о сохранении карбонильной группы при бромировании, полосы в области 2928-2940  $\text{cm}^{-1}$  для протонов алициклического фрагмента.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протонов ароматических заместителей при 6,8-7,8 м.д., в сильнополюной части спектра наблюдается сигнал протона при третичном углеродном атоме C-4 2,5-2,8 м.д., дублет протона при C-3 в слабом поле при 5,7-6,2 м.д.

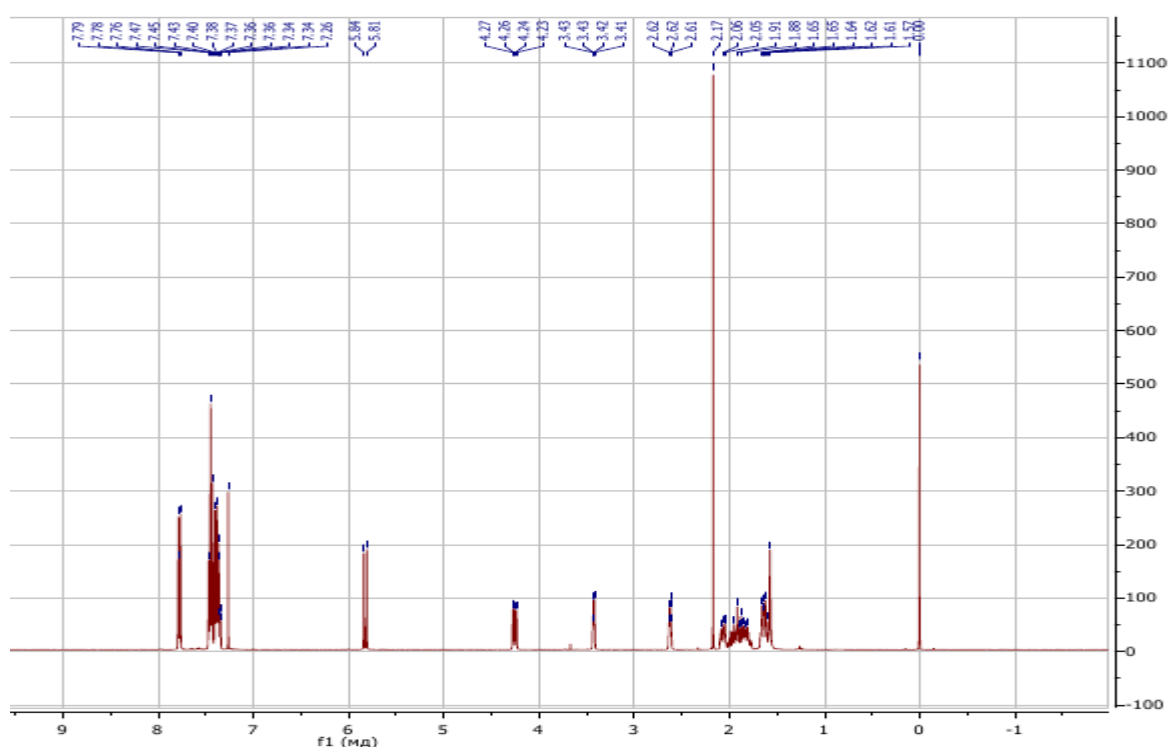


Рис.1 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2,4-дифенилбicyclo[3.3.1]нонан-9-она

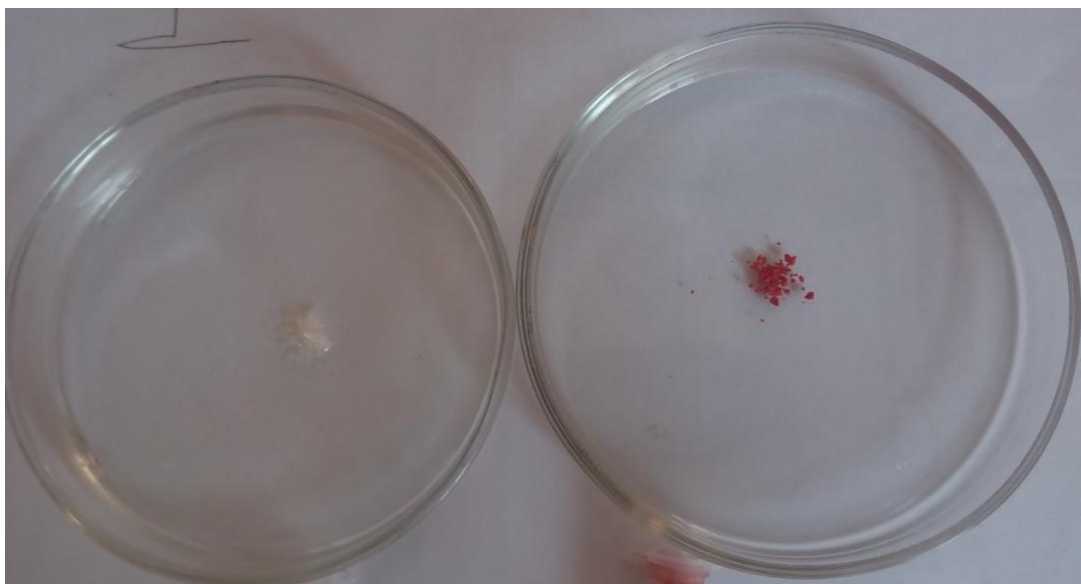


Рис.2 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он **2a** (слева) и 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он дибромид **4a**

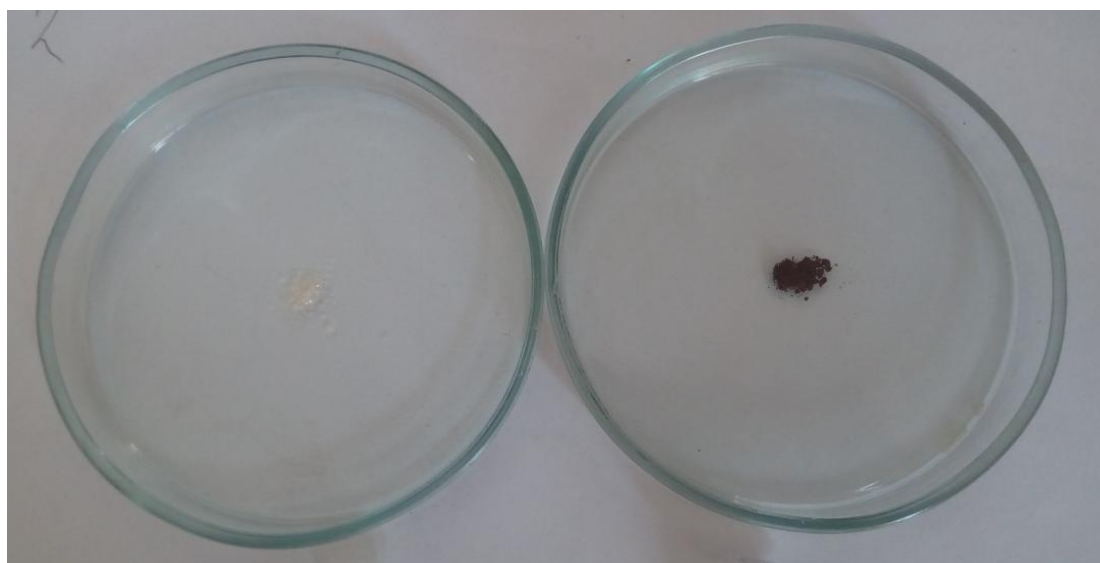


Рис.3 2-фенил-4-(4'-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он **2b** (слева) и 2-фенил-4-(4'-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он дибромид **4b**

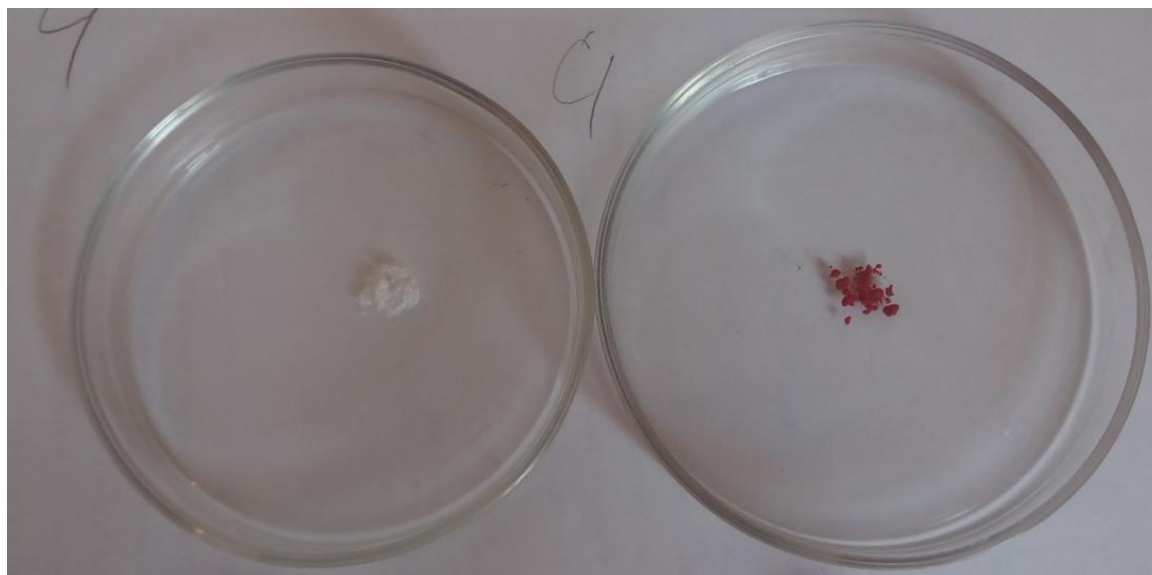
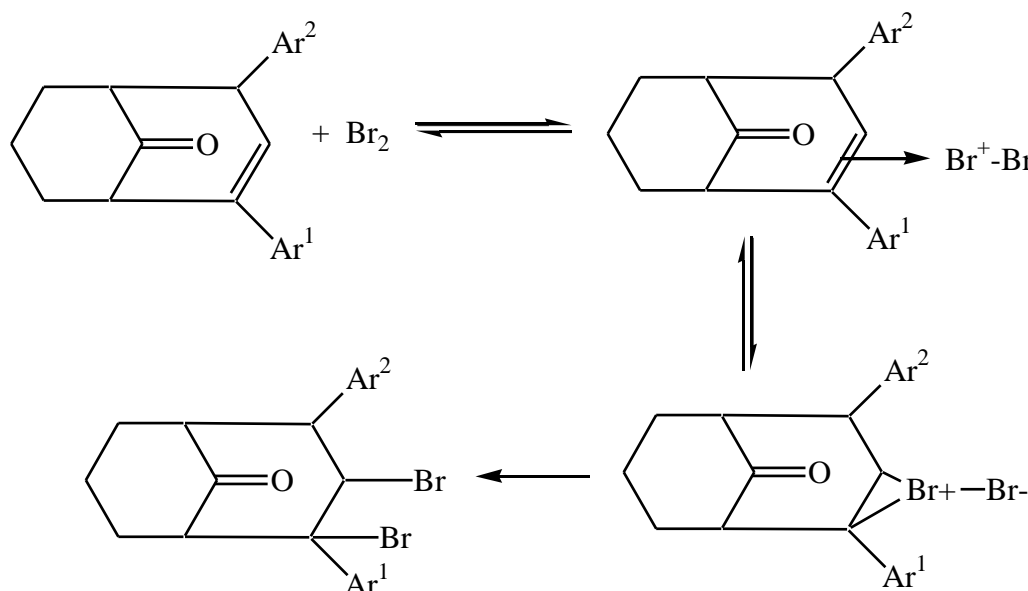


Рис.4 2-(4'-хлорфенил)-4-фенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он **2в** (слева) и 2-(4'-хлорфенил)-4-фенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он дибромид **4в**

Механизм реакции можно представить следующим: на первой стадии образуется ярко-окрашенный  $\pi$ -комплекс, который выпадает в осадок, при перекристаллизации из пропанола-2 происходит дальнейшее образование бромониевого катиона, с последующим образованием 2,3-дибромпродукта

**3а-в.**



Все синтезированные соединения были исследованы на вероятную биологическую активность с помощью программы PASS.

Прогноз спектров биологической активности химических соединений программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) выполняет по их структурным формулам, и работает с так называемыми лекарственноподобными (drug-like) молекулами, которые введены в обучающую выборку, база данных которой содержит более 43000 веществ. Программа была разработана в Институте биомедицинской химии РАМН им. В.Н. Ореховича (г. Москва <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>).

Для компьютерного прогнозирования был использован демонстрационный вариант программы PASS в Интернет.

С использованием программы был выполнен компьютерный прогноз биологической активности всех синтезированных соединений. На основании компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью вероятности ( $90\% > P_a > 50\%$ ) проявления различных видов биологической активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов ( $P_i \text{ min}$ ). Результаты расчёта представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных веществ, рассчитанный с использованием программы PASS**

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	$P_a$	$P_i$	
<b><u>3а</u></b>	0,819	0,021	Ингибитор тестостерона бета-дегидрогеназы (НАДФ+)
	0,801	0,033	Лечение фобических расстройств
	0,790	0,021	Стимулятор трансферазы
<b><u>3б</u></b>	0,867	0,012	Лечение фобических расстройств
	0,740	0,036	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы
	0,635	0,049	Противосеборейная
<b><u>3в</u></b>	0,797	0,017	Ингибитор глюконат 2-дегидрогеназы



	0,672 0,028 Ингибитор лиазы
	0,691 0,080 Лечение фобических расстройств

Установлено, что с наибольшей вероятностью прогнозируются такие виды биологической активности, как ингибиторы различных ферментов (74-81%), лечение фобических расстройств (69-80%).

## ВЫВОДЫ

1. На основании обзора литературных данных было отмечено, что один или несколько атомов галогена можно ввести в молекулу органического соединения с помощью различных галогенирующих агентов: свободного галогена, галогенимидов, галогенидов аммония.
2. Установлено, что при бромировании диоксандибромидом 2,4-арилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов образуются дибромзамещенные бицикло[3.3.1]нонан-9-оны.
3. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS. Показано, что для бромзамещенных 2,4-арилбицикло[3.3.1]нонан-9-онов с наибольшей вероятностью прогнозируются такие виды биологической активности действие как стимулятор трансферазы (82%) и ингибитор глюконат дегидрогеназы (74%)