

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез потенциально биологически активных комплексов на основе 5,5'-
(арилметил)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4H-1,3-диоксин-4-онов)**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 "Химия"
Института Химии
Мелконян Карины Александровны

Научный руководитель

Доцент кафедры органической и биоорганической химии

к.х.н.

Д.Н. Ибрагимова

Зав. кафедрой органической и биоорганической химии

д.х.н., профессор

А.Ю. Егорова

Саратов 2022 г.

Введение

Актуальность и цель работы. В современной науке существует множество способов синтеза биологически активных соединений, большинство из них сводится к многостадийным реакциям, в которых тратится большое количество реагентов, растворителей и времени на синтез, очистку и описание каждого из исходных соединений. Среди прочих реакций отдельный интерес вызывают взаимодействия на основе метиленактивных соединений (также их можно называть СН-кислотами за счёт высокой подвижности атомов водорода при метиленовом фрагменте). К таким соединениям относится 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума), производные которого обладают противомаларийной, антиоксидантной, антимикробной активностями, а также являются ингибиторами агрегации тромбоцитов. Построение бисструктур на основе кислоты Мельдрума является малоизученной темой, что весьма неоправданно ввиду относительно высокой реакционной способности данных соединений. Интересным представлялось также получение комплексов на основе таких бисструктур для расширения спектра их биологической активности.

Исходя из вышесказанного, **целью данной работы** является синтез 5,5'-(арилметилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов) и получение на их основе комплексов с Cu (II) и Pd (II).

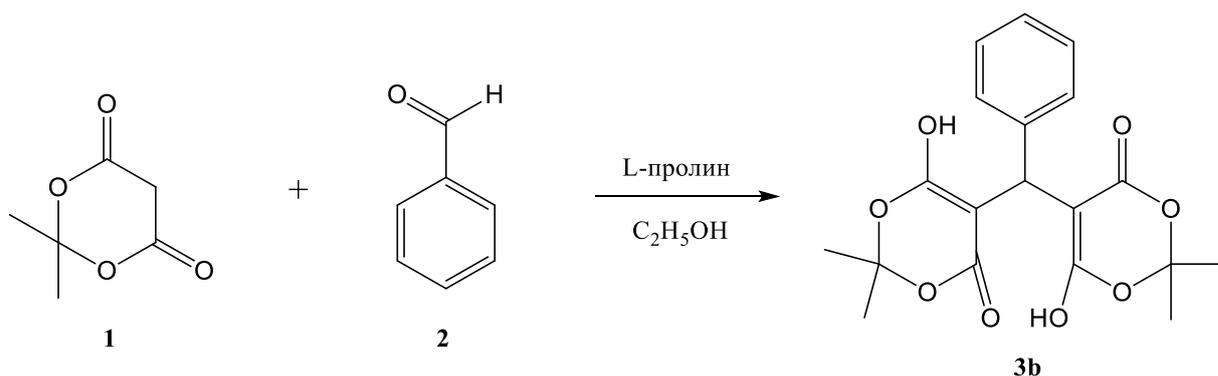
При этом решались следующие **задачи**:

1. Синтез 5,5'-(арилметилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов).
2. Получение комплексов 5,5'-(арилметилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов) с Cu (II) и Pd (II).
3. Установление строения вновь синтезированных соединений методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.
4. Прогноз биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS.

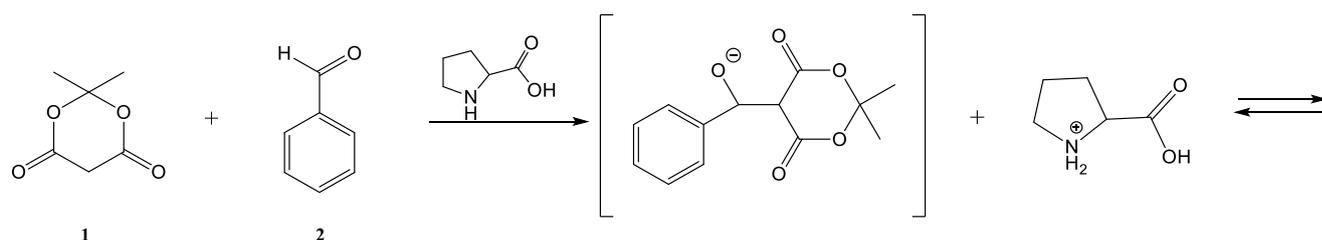
Основное содержание работы

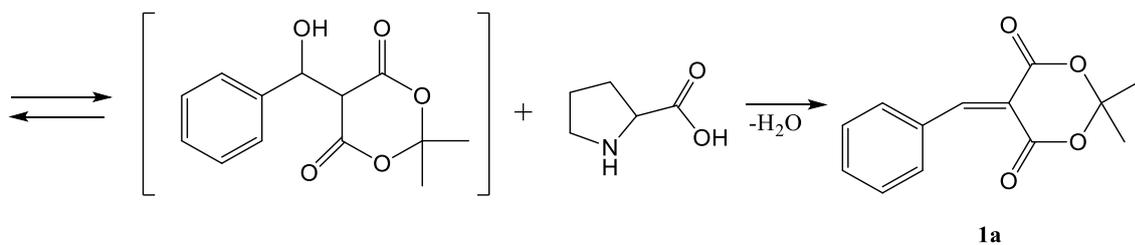
Анализ данных периодической печати свидетельствует о том, что системы, содержащие 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион, представляют колоссальный интерес для исследования специалистами различного профиля как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения. Целью данной работы является синтез 5,5'-(арилметилден)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов) и получение на их основе комплексов с Cu (II) и Pd (II).

Установлено, что взаимодействие кислоты Мельдрума **1** с бензальдегидом (**2**) в этаноле в присутствии L-пролина сопровождается образованием 5,5'-(фенилметилден)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она) (**3b**) с выходом 66%.

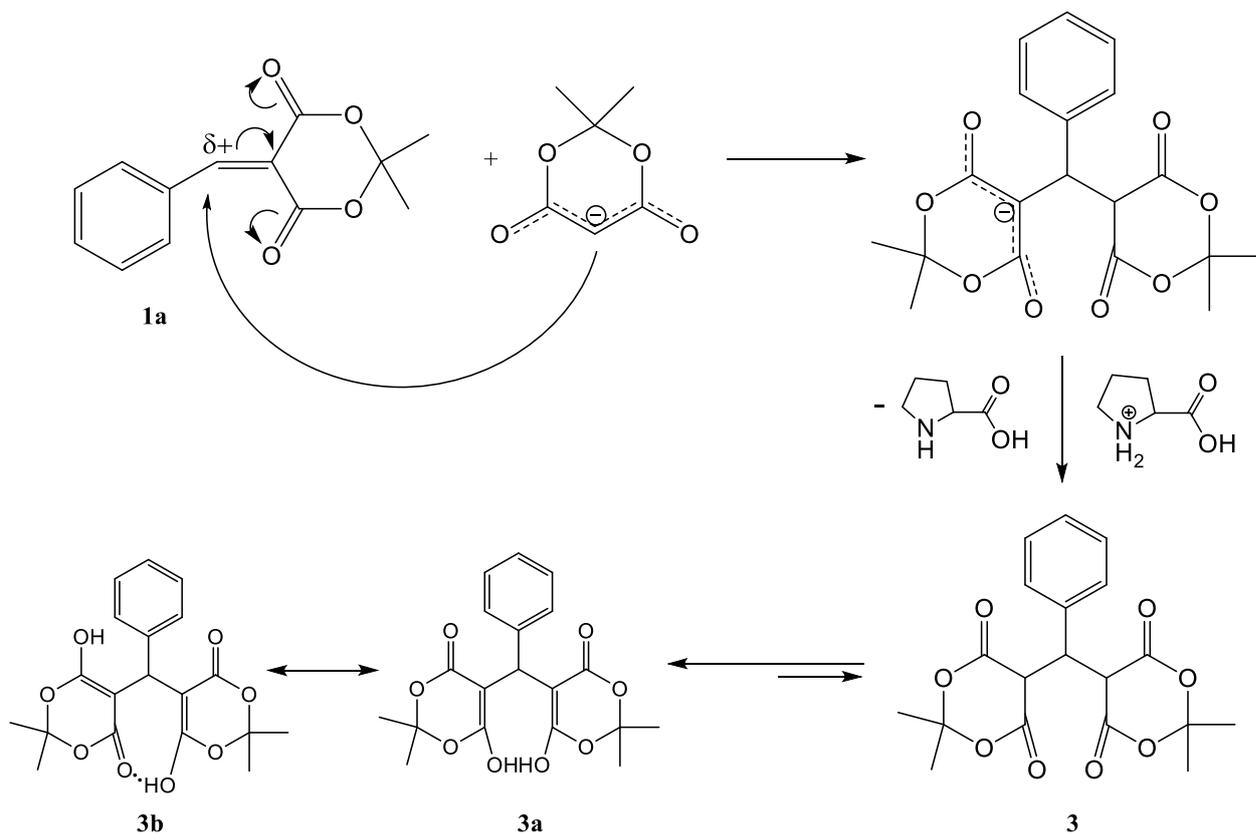


Первая стадия реакции - конденсация Кневенагеля. В качестве основного катализатора был использован L-пролин, который активирует метиленовую компоненту (кислоту Мельдрума), отщепляя протон от её метиленовой группы. Образовавшийся карбанион реагирует с карбонильной группой бензальдегида с возникновением интермедиата – бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**1a**).





Вторая стадия реакции - конденсация Михаэля. Карбанион, генерируемый из метиленовой компоненты (кислоты Мельдрума) под действием L-пролина, атакует сопряженную с карбонильными группами двойную связь C=C интермедиата **1a**. Образующийся в результате енолят-анион протонируется в присутствии катиона аминокислоты с получением конечного продукта, стабилизированного в диенольной форме **3b**, что подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

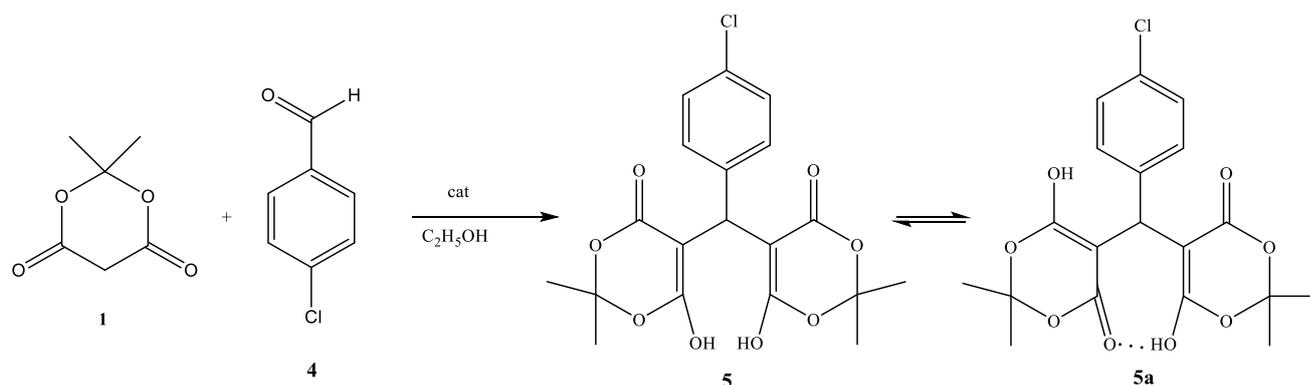


В ЯМР ^1H спектре соединения **3b**, зарегистрированном в ДМСО- d_6 , наблюдаются синглеты протонов СН-группы в области 8.32 м.д., енольного гидроксила - 3.93 м.д., метильных групп - 1.58, 1.66 и 1.72 м.д. Ароматические протоны проявляются дублетом при 7.92 м.д. ($J = 8$ Гц) и двумя триплетами в области 7.55 ($J = 8$ Гц), и 7.46 ($J = 8$ Гц) м.д.

В ИК спектре биспродукта найдены две полосы поглощения карбонильных групп при 1775 см^{-1} и 1739 см^{-1} , что говорит о вероятной стабилизации молекулы в форме **3b** посредством возникновения водородной связи. Доказательством тому является также уширение полосы валентных колебаний ОН-группы в области 3460 см^{-1} .

При наличии электроноакцепторного заместителя в ароматическом кольце карбонильной компоненты (-Cl, -NO₂) общая тенденция к протеканию конденсации сохраняется.

Так, при взаимодействии кислоты Мельдрума **1** с 4-хлорбензальдегидом (**4**) в аналогичных условиях образуется 5,5'-((4-хлорфенил)метилен)бис(6-гидрокси-4H-1,3-диоксин-4-он) (**5a**). Выход продукта составил 85%.



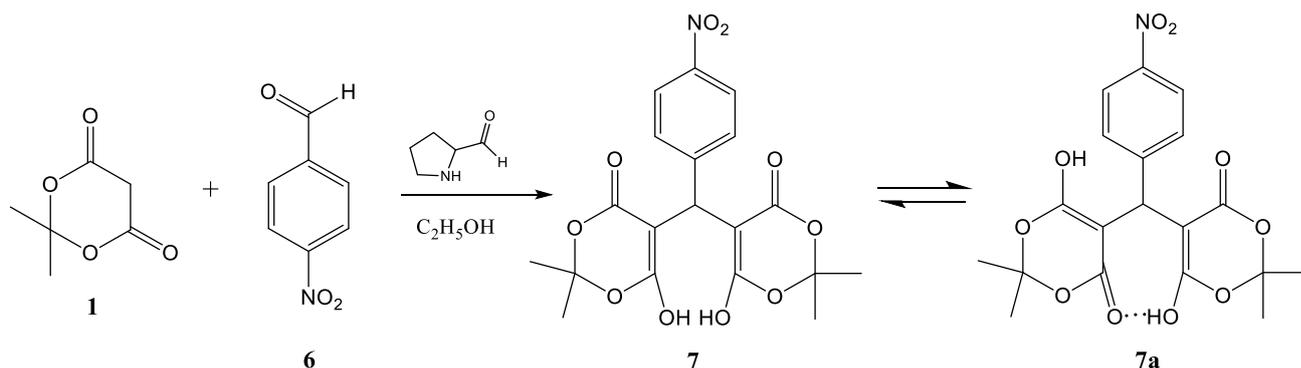
Строение полученного соединения в диенольной форме установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ЯМР ¹H спектре продукта **5a**, зарегистрированном в ДМСО-*d*₆, отмечены: синглеты протонов метиновой и гидроксильной групп в области 8.31 м.д. и 3.94 м.д. соответственно, а также метильных групп при 1.57, 1.67 и 1.72 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца представляют собой два дублета в области 7.94 (J = 8 Гц), 7.53 (J = 8 Гц) м.д., что характерно для пара-замещения бензола.

В ИК спектре соединения **5a**, аналогично продукту **3b**, наблюдаются две полосы поглощения карбонильных групп при 1772 см^{-1} и 1739 см^{-1} и уширенная

полоса валентных колебаний гидроксильной группы в области 3465 см^{-1} . Исходя из этого можно также предположить стабилизацию молекулы в форме **5a**.

При использовании в качестве реагента 4-нитробензальдегида (**6**) также был получен продукт симметричного строения - 5,5'-((4-нитрофенил)метилена)бис(6-гидрокси-4*H*-1,3-диоксин-4-он) (**7a**) с выходом 74%, строение которого доказано методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.



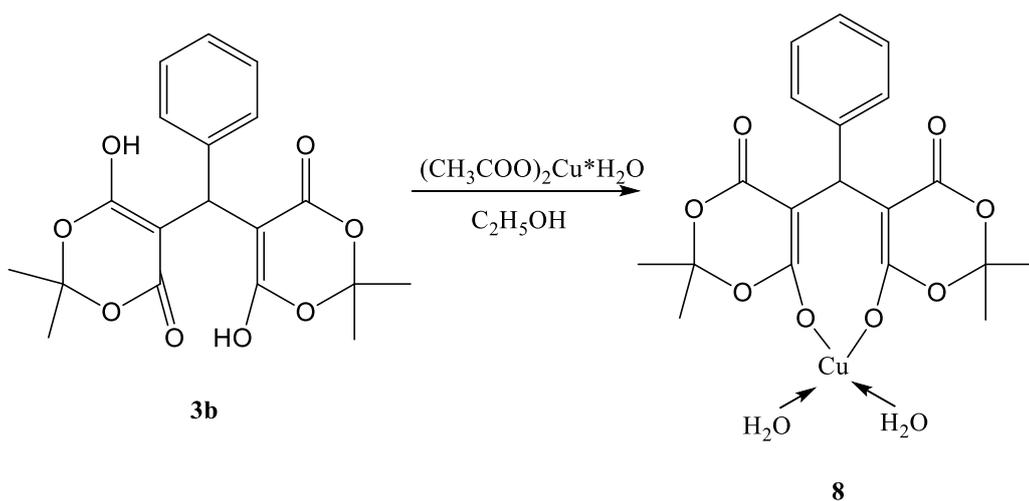
В ЯМР ^1H спектре соединения **7a**, зарегистрированном в ДМСО- d_6 , сигнал протона СН-группы отмечен в области 8.44 м.д., синглет енольного гидроксила найден при 3.94 м.д., а метильных групп - при 1.61, 1.67 и 1.75 м.д. Сигналы ароматических протонов аналогично таковым для соединения **5a** проявляются двумя дублетами в области 7.98 ($J = 8$ Гц) и 8.24 ($J = 8$ Гц) м.д.

В ИК спектре продукта **7a**, наблюдаются две полосы поглощения карбонильных групп при 1773 и 1735 см^{-1} и уширенная полоса валентных колебаний гидроксильной группы в области 3461 см^{-1} . Исходя из этого можно также предположить стабилизацию молекулы в форме **7a**.

Наличие в молекулах 5,5'-((арилметилена)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов) двух карбонильных и двух гидроксильных групп, потенциально способных к образованию координационных и ионных связей с металлом соответственно, позволяет использовать их в качестве лигандов в реакциях комплексообразования.

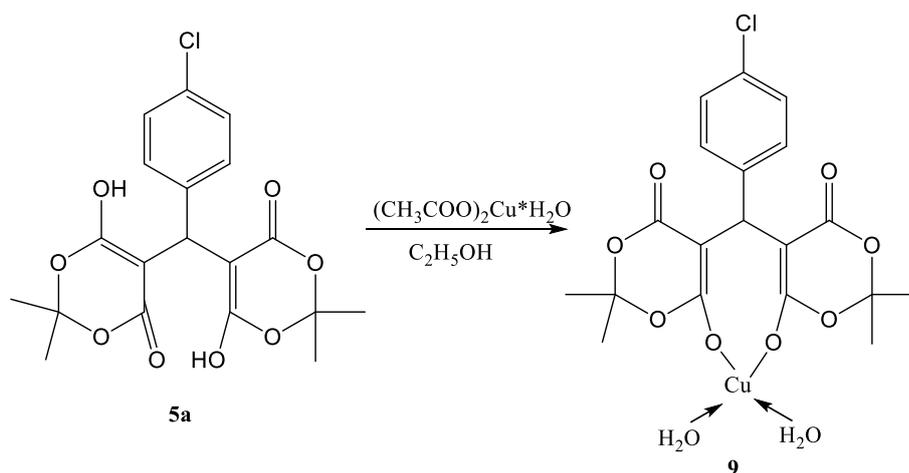
Взаимодействие их, например, с солями таких переходных металлов, как Cu (II) и Pd (II) могло бы привести к получению практически ценных веществ, в том числе обладающих биологической активностью.

Нами проведена реакция 5,5'-(фенилметилден)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она) (**3b**) с ацетатом меди (II) в этаноле с образованием 5,5'-(фенилметилден)бис(2,2-диметил-4-оксо-4*H*-1,3-диоксин-6-олато)диаквамеди (II) (**8**). Состав и строение продукта доказаны данными элементного анализа и ИК спектроскопии. В ходе реакции ион меди связывается с одной молекулой бидентатного лиганда посредством депротонирования двух его гидроксильных групп. Восполнение неиспользованных координационных возможностей металла реализуется включением во внутреннюю сферу двух молекул воды.



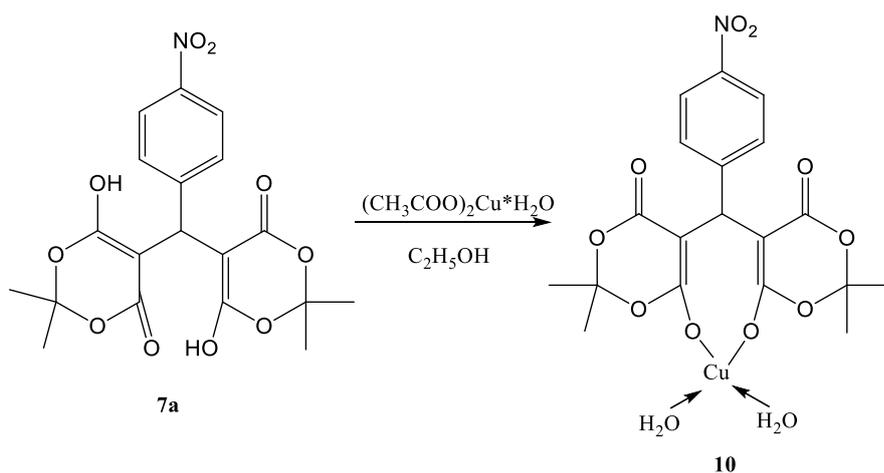
В ИК спектре продукта **8**, в отличие от спектра его лиганда, найдена одна полоса поглощения карбонильных групп при 1739 см^{-1} , что говорит о симметричном строении молекулы. Также отсутствует полоса валентных колебаний ОН-группы, но появилась уширенная полоса при 3429 см^{-1} , соответствующая поглощению гидроксильных групп кристаллизационной воды.

По такому же принципу протекает реакция 5,5'-((4-хлорфенил)метилден)бис(6-гидрокси-4*H*-1,3-диоксин-4-она) (**5a**) с ацетатом меди (II). Полученный комплекс **9** также имеет плоскоквадратное строение, что доказано данными элементного анализа и ИК спектроскопии.



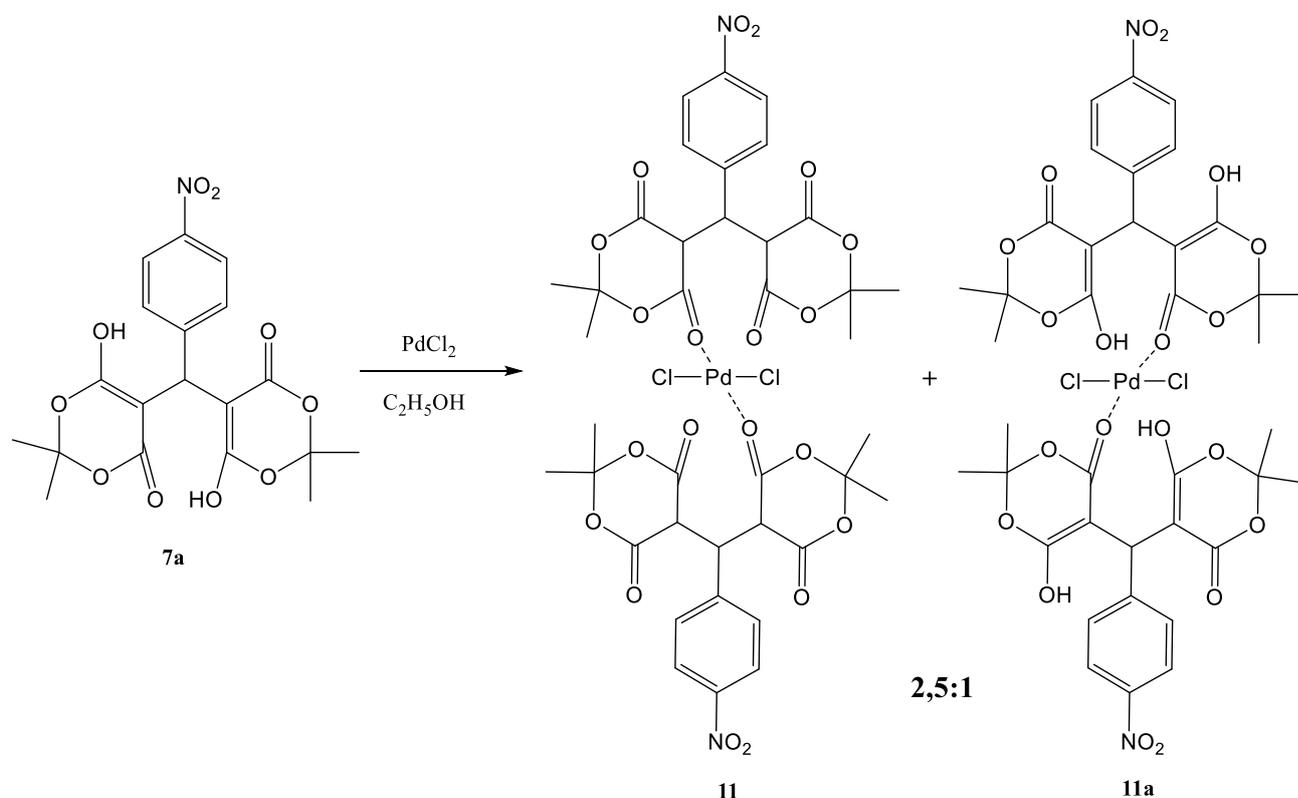
В ИК спектре 5,5'-((4-хлорфенил)метилден)бис(2,2-диметил-4-оксо-4*H*-1,3-диоксин-6-олато)диаквамеді (II) (**9**), в отличие от спектра субстрата **5a**, найдена одна полоса поглощения карбонильной группы при 1739 см^{-1} , уширенная полоса валентных колебаний ОН-групп кристаллизационной воды в области 3429 см^{-1} ; отсутствует полоса поглощения енольных гидроксильных групп.

Реакция комплексообразования 5,5'-((4-нитрофенил)метилден)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она) (**7a**) с ацетатом меди (II) приводит к образованию 5,5'-((4-нитрофенил)метилден)бис(2,2-диметил-4-оксо-4*H*-1,3-диоксин-6-олато)диаквамеді (II) (**10**).



В ИК спектре комплекса **10** найдена одна полоса поглощения карбонильной группы при 1739 см^{-1} , уширенная полоса валентных колебаний ОН-групп кристаллизационной воды в области 3429 см^{-1} ; отсутствует полоса поглощения енольных гидроксильных групп.

При взаимодействии 5,5'-((4-нитрофенил)метилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она) (**7a**) с хлоридом палладия (II) получена смесь комплексов **11** и **11a** в соотношении 2,5:1.



В ЯМР ^1H спектре смеси найден синглет СН-группы комплекса **11** при 8.50 м.д., интенсивность которого в 2,5 раза ниже интенсивности триплета (4.75 м.д., $J = 8$ Гц) аналогичного протона в комплексе **11a**. Сигналы двух метиновых протонов диоксандионовых фрагментов соединения **11a** проявляются одним дублетом в области 4.88 м.д. ($J = 8$ Гц). Синглеты гидроксильных групп комплекса **11** найдены при 3.31 и 3.88 м.д., а сигналы метильных групп – при 1.73, 1.77, 1.84 и 1.87 м.д. Дублеты ароматических протонов обнаружены в области 7.87, 8.17 и 8.33 м.д.

Строение комплекса также подтверждено сохранением в ИК спектре большинства характерных полос поглощения субстрата **7a**.

Выводы

1. Нами синтезированы 5,5'-(арилметилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оны), стабилизированные в диенольной форме.
2. На основе 5,5'-(арилметилен)бис(6-гидрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов) получены комплексы с Cu (II) и Pd (II).
3. Состав и строение вновь синтезированных соединений установлены методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.
4. Осуществлен прогноз биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS. Выявлена потенциально высокая противоопухолевая активность комплекса палладия (II).