

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и реакции с N-нуклеофилами 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-  
диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы  
направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Удаловой Анастасии Павловны

Научный руководитель  
доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

Д. Н. Ибрагимова

Зав. кафедрой  
д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2022

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и цель работы.** 2,2-Диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума, изопропилиденмалонат) обладает уникальными структурными особенностями, которые делают ее чрезвычайно привлекательным соединением с практической и теоретической точек зрения. Двойственный характер реакционной способности кислоты Мельдрума (как электрофильного, так и/или нуклеофильного реагента) обуславливает синтетическую ценность при построении новых гетероциклических систем с практически значимыми свойствами.

В ряду соединений, содержащих в своей структуре 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионовый фрагмент, выявлены противомаларийная, антиоксидантная, антибактериальная и антимикробная активности, кроме того, данные системы являются ингибиторами агрегации тромбоцитов. Высокая лабильность диоксандионового цикла используется в синтезе различных гетероциклических соединений с потенциальной фармакологической активностью, такой как противопаразитарная, кардиотоническая и ингибирующая активности интегразы ВИЧ-1.

Использование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных ароматических кетонов (халконов) в построении 1,5-дикарбонильного каркаса предполагает дополнительное включение в структуру их фармакологических свойств. Кроме того, исследуемые соединения представляют большой интерес с точки зрения их функционализации и возможной гетероциклизации за счет взаимодействия 1,5-диоксофрагмента с различными азануклеофильными реагентами, приводящего к системам с потенциально высокой биологической активностью.

Таким образом, **целью** настоящей работы явился синтез 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов, а также исследование их поведения в реакциях с моно- и биазануклеофильными реагентами.

Задачами исследования явились:

1. синтез 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионон;
2. введение 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионон в реакции с моно- и биазануклеофильными реагентами (гидроксиламин гидрохлорид, (тио)мочевина, семикарбазид солянокислый);
3. установление состава и строения синтезированных соединений методами элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC;
4. проведение виртуального скрининга биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS;
5. осуществление молекулярного докинга синтезированных соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

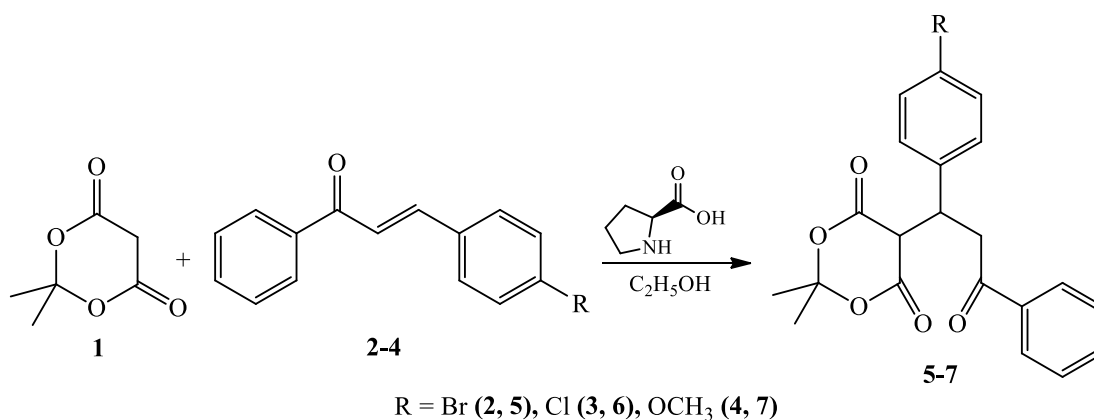
Анализ периодической печати свидетельствует о крайне малом объеме литературы по получению и химическим свойствам 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов, а также исследованию их биологической значимости, что является значительным упущением.

Представлялось интересным получение 1,5-дикарбонильных соединений на основе кислоты Мельдрума как удобных субстратов дальнейших нуклеофильных превращений в системы, обладающие биологической активностью.

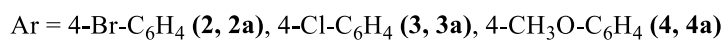
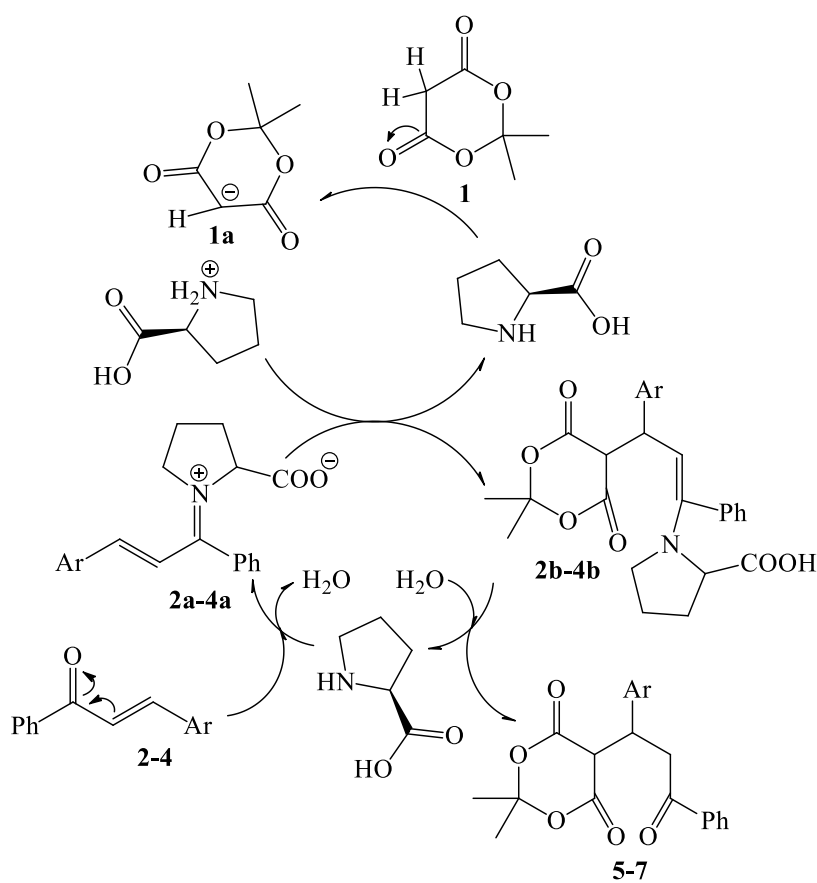
### **Синтез 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов**

Наличие в молекуле 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола метиленовой группы, активированной действием электроноакцепторных сложноэфирных фрагментов, позволяет ему вступать во взаимодействие с разнообразными электрофилами по С5-атому углерода. Примером такого взаимодействия является конденсация Михаэля, приводящая к построению несимметричных 1,5-дикарбонильных систем на основе кислоты Мельдрума и различных  $\alpha,\beta$ -непредельных ароматических кетонов.

Так, нами впервые проведена реакция 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола **(1)** с 3-арил-1-фенилпроп-2-ен-1-онами **(2-4)** при перемешивании при комнатной температуре в среде этилового спирта в присутствии каталитического количества L-пролина, в результате которой получены и охарактеризованы соответствующие 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы **(5-7)**.



Предполагаемый механизм реакции включает депротонирование кислоты Мельдрума (**1**) и взаимодействие катализатора с халконом (**2-4**) с образованием реакционноспособного иминиевого интермедиата **2a-4a**, который реагирует как акцептор с карбанионом **1a**, давая енаминный интермедиат **2b-4b**. Гидролиз последнего способствует высвобождению молекулы L-пролина, включающейся в следующий каталитический цикл, и формированию целевых соединений **5-7**.



Структура полученных соединений **5-7** установлена на основании данных элементного анализа, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC.

В сильнополюсной области ЯМР  $^1\text{H}$  спектра 5-(1-(4-бромфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**5**) наблюдаются два сигнала при 1.51 и 1.71 м.д., характерные для двух метильных групп кольца кислоты Мельдрума. Два протона метиленовой группы проявляются в виде двух дублетов дублетов в интервалах 3.55-3.61 м.д. и 4.19-4.26 м.д. Дублет при 4.36 м.д. и мультиплет в области 4.44-4.47 м.д. отвечают метиновым звеньям молекулы диоксандионового и ациклического фрагмента продукта, соответственно. Сигналы ароматических протонов лежат в слабой области спектра в интервале 7.33-7.99 м.д.

Предложенное строение продукта **5** также согласуется со спектральными данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Спектральная картина 5-(1-(4-хлорфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**6**) аналогична таковой для соединения **5**.

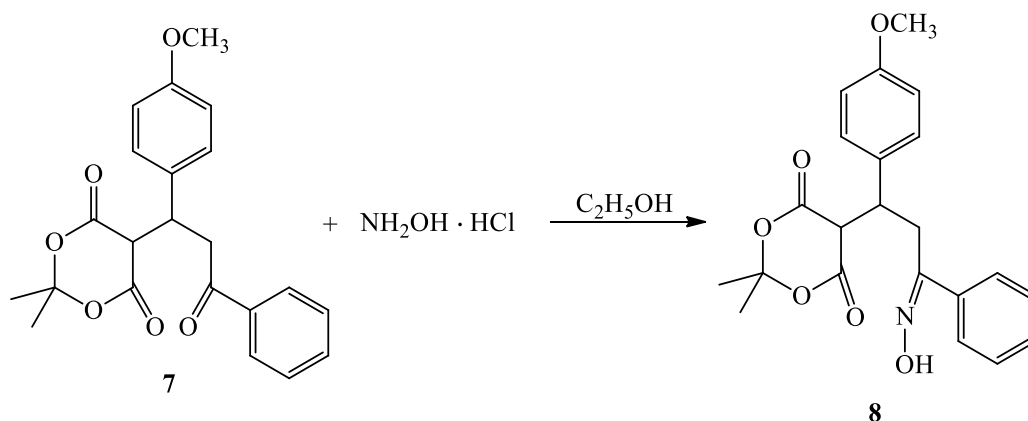
В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7**) помимо вышеописанных сигналов, наблюдается синглет трех метильных протонов при 3.75 м.д. характерный для  $\text{CH}_3\text{O}$ -замещения продукта. Сигналы метиновых звеньев молекулы в протонном спектре сливаются в мультиплет в области 4.48-4.52 м.д. интегральной интенсивностью в два протона и идентифицированы в HSQC спектре отдельными кросс-пиками при 4.50/38.60 м.д. и 4.50/50.20 м.д.

### **5-(1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион в реакциях с N-нуклеофильными реagenтами**

Анализ литературных данных по исследованию взаимодействия несимметричных 1,5-дикарбонильных соединений на основе кислоты Мельдрума с азануклеофильными реагентами показал, что нуклеофильное присоединение осуществляется по карбонильной функции ациклического

фрагмента субстрата с сохранением диоксандионового цикла в структуре продуктов реакции.

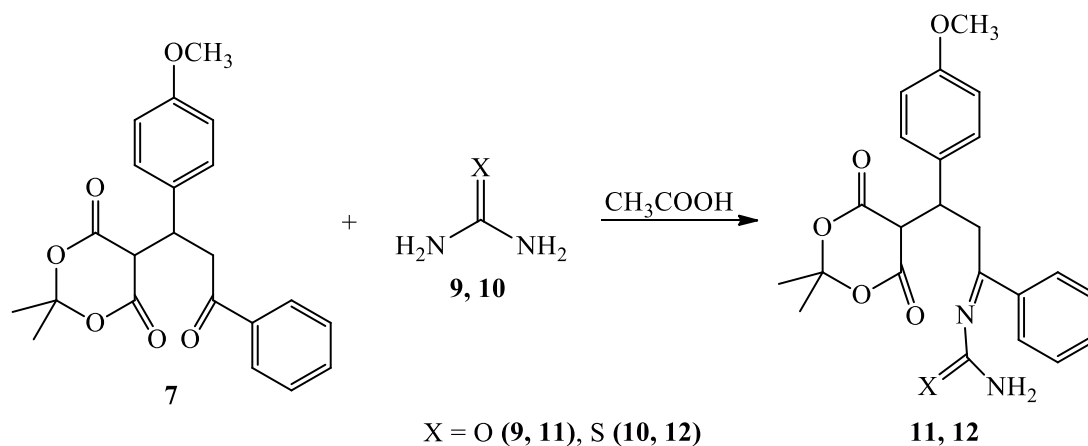
Так, при введении 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7**) в реакцию с солянокислым гидроксиламином в среде этилового спирта при перемешивании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов происходит образование 6-(гидроксиимино)-5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-она (**8**) с выходом 58%.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре оксима **8** наблюдаются сигналы двух метильных групп при 1.41 м.д. и 1.76 м.д., свидетельствующие о сохранении в структуре продукта кольца кислоты Мельдрума. Присутствие в спектре двух дублетов дублетов в области 3.46-3.68 м.д. метиленовой группы и дублета при 3.90 м.д. и мультиплета в интервале 4.08-4.14 м.д. метиновых групп, указывают на отсутствие протекания возможной внутримолекулярной N-гетероциклизации. В слабopольной области спектра помимо сигналов ароматических протонов в области 6.76-7.95 м.д. обнаружен синглет протона OH-группы оксимного фрагмента при 7.33 м.д.

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре наблюдается исчезновение сигнала карбонильной функции ациклического фрагмента, а также зарегистрированы сигналы при 168.51 м.д. и 169.32 м.д. не задействованных в превращении C=O групп диоксандионового цикла продукта **8**. Сигнал углерода C=N связи обнаружен при 155.66 м.д.

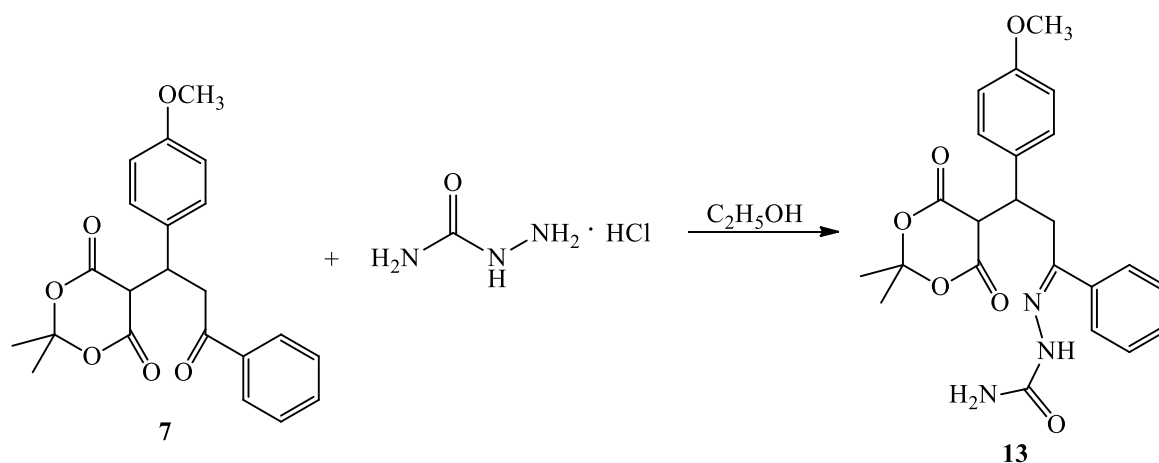
При проведении реакции с биазануклеофильным реагентами – мочевиной (9) и тиомочевиной (10) в среде ледяной уксусной кислоты происходит формирование 1-(3-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропилен)мочевины (11) и его тиоаналога (12).



Спектральная картина продуктов **11** и **12** аналогична таковой для 6-(гидроксиимино)-5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-она (**8**), за исключением отсутствия сигнала протона оксимного гидроксила и появлением сигналов первичных аминогрупп при 5.37 м.д. и 5.82 м.д. в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **11** и **12**, соответственно. Также в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре зарегистрированы сигналы C=O группы при 146 м.д. и C=S группы при 194.4 м.д., характерных для (тио)карбамидного фрагмента продуктов.

Аналогичная реакция с солянокислым семикарбазидом в этаноле сопровождается образованием 2-(5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-6-оксо-1,3-диоксан-4-илиден)гидразинкарбоксиамида (**13**) с 70% выходом.





Отличительной особенностью спектральных данных полученного соединения **13** в сравнении с вышеупомянутыми сигналами продуктов нуклеофильного присоединения является наличие в слабopольной области ЯМР  $^1\text{H}$  спектра синглетов протона NH-группы при 9.17 м.д. и протонов  $\text{NH}_2$ -группы при 7.20 м.д. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре сигнал карбонильной функции гидразинкарбоксамидного фрагмента обнаружен при 173.52 м.д.

### Прогнозирование биологической активности синтезированных соединений

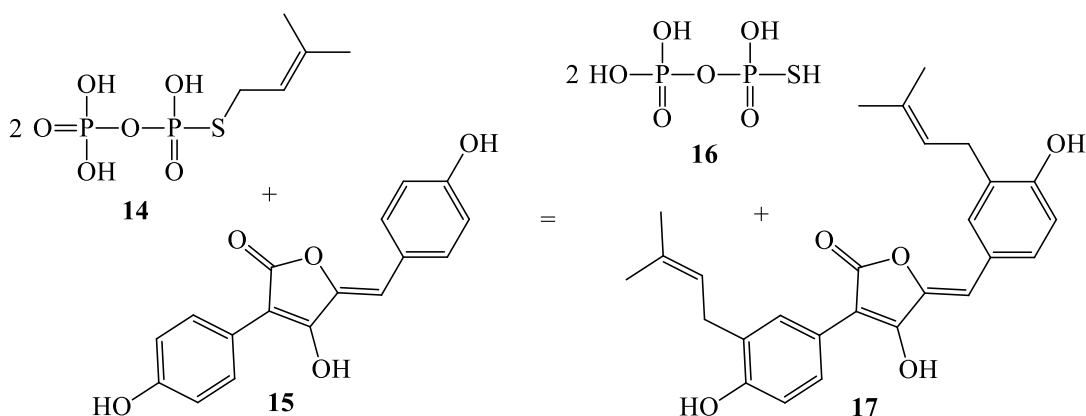
Нами была впервые предпринята попытка прогнозирования биологической активности синтезированных соединений **5-8** и **11-13** в рамках QSAR (Quantitative structure-activity relationship – поиск количественных соотношений структура-активность). Первоначальный этап поиска какой-либо биологической активности возможен с помощью интернет-ресурса PASS Online, позволяющий проводить виртуальный скрининг по двумерной структуре органической молекулы без явного учёта ее стерических размеров и особенностей на основе базы данных об экспериментально известных видах активности.

В результате прогнозирования спектра биологической активности с помощью виртуального сервиса PASS online выявлено, что для данных соединений **5-8**, **11-13** характерно в основном ингибирующее действие в отношении ряда ферментов, а также предполагается возможность выступать в качестве CYP2H субстрата.

Следующий этап эксперимента заключался в исследовании ингибирующей способности синтезированных соединений **5-8** и **11-13** по отношению к ферменту аспульвион диметилаллилтрансферазе (ароматическая пренилтрансфераза, AtaPT) с возможным учетом стерических и конформационных особенностей в трехмерном пространстве при помощи молекулярного докинга в программе Nex 8.0.0, позволяющий также вычислить энергию взаимодействия лиганда с центром связывания фермента и наглядно проиллюстрировать, за счёт каких фрагментов молекул происходит образование комплекса.

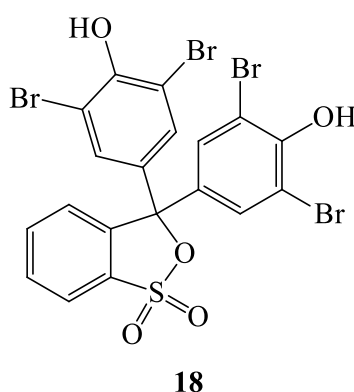
Ароматические пренилтрансферазы являются важными ферментами, ответственными за перенос пренильных фрагментов на ароматические соединения, что приводит к биосинтезу модифицированных природных продуктов по механизму электрофильного алкилирования. Пренилирование ароматических соединений осуществляется во время вторичного метаболизма бактерий, грибов и растений.

В энзимологии аспульвион диметилаллилтрансфераза представляет собой фермент, принадлежащий к семейству трансфераз, в частности тех, которые переносят арильные или алкильные группы, отличные от метильных групп. Аспульвион диметилаллилтрансфераза катализирует химическую реакцию между диметилаллилдифосфатом (**14**), выступающим в качестве донора, и аспульвионом E (**15**) – акцептором молекулярного остатка. Продуктами такого взаимодействия являются дифосфат (**16**) и аспульвион H (**17**).



В качестве мишени нами была выбрана ароматическая пренилтрансфераза (AtaPT), выделенная из *Aspergillus terreus* (патогенный гриб-сапрофит из рода *Aspergillus*) в комплексе с диметилаллил-S-тиолодифосфатом (**14**). Структурные данные рецептора были взяты в международной базе данных белков Protein Data Bank с идентификационным кодом 5KCL.

В качестве лиганда-сравнения был взят 3',3'',5',5''-тетрабромфенолсульфонфталеин, также называемый бромфеноловый синий (**18**) с выявленной авторами статьи высокой ингибирующей активностью по отношению к аспульвинон диметилаллилтрансферазе. Для лучшего сопоставления результатов вычислена энергия ферментативной реакции пренилирования 4-гидрокси-5-(4-гидроксибензилиден)-3-(4-гидроксифенил)-фуран-2(5*H*)-она, метаболит которой (аспульвинон Н) также был выделен из плесени *Aspergillus terreus*.



Необходимо отметить некоторое структурное сходство синтезированных нами соединений **5-8** и **11-13** с лигандами-сравнения, в частности, имеются два фенильных заместителя, карбонильная функция и O-содержащая циклическая система.

Рассчитанные данные свидетельствуют о том, что исследованные лиганды **5-8**, **11-13** обладают лучшей ингибирующей способностью каталитического действия аспульвинондиметилаллилтрансферазы в сравнении с бромфеноловым синим (**18**), соединения **6** и **7** приближаются по энергии к лиганду-сравнения. Наблюдается тенденция к улучшению связывания в

комплекс при переходе к продуктам N-превращения 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**8**, **11-13**), при этом наименьшую энергию из исследованных молекул имеет комплекс лиганда **12**.

Из рисунка 1 видно, что координация аспульвинона Е (**15**) и бромфенолового синего (**18**) в макромолекулярной структуре рецептора аналогична, и они имеют одинаковое аминокислотное окружение: LEU 83, ASN 172, CYS 175, SER 192, ARG 396 и TRP 397.

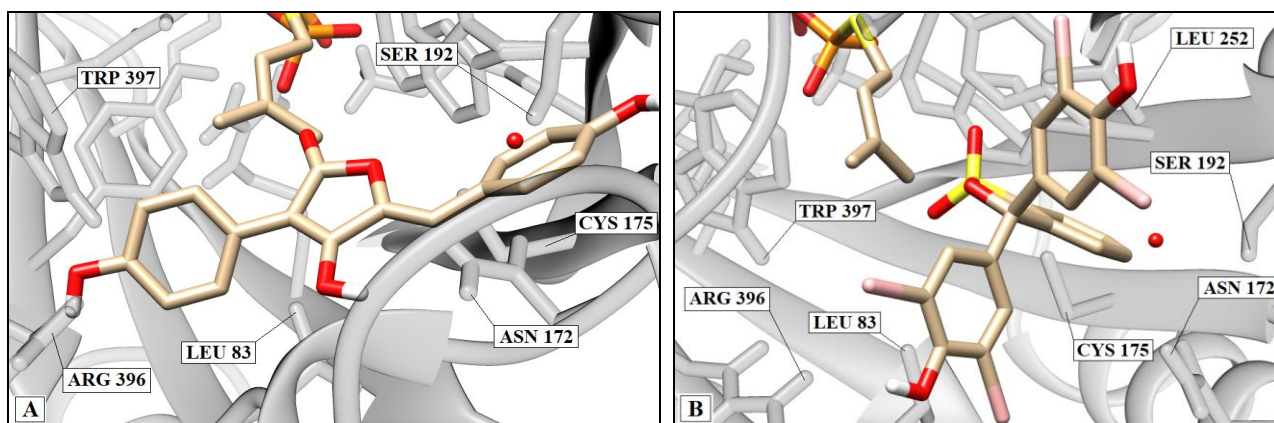


Рисунок 1 – Аспульвинон Е (**15**) (A) и бромфеноловый синий (**18**) (B) в сайте связывания фермента 5KCL.

То же пространственное положение занимают полученные нами соединения **5-8** и **11-13**. На рисунке 2 представлено изображение комплекса 5KCL с 1-(3-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропили-ден)тиомочевинной (**12**). Высокоаффинное связывание лиганда **12** вероятно происходит в результате дополнительного окружения аминокислотными остатками GLU 91, TYR 268 и 413.

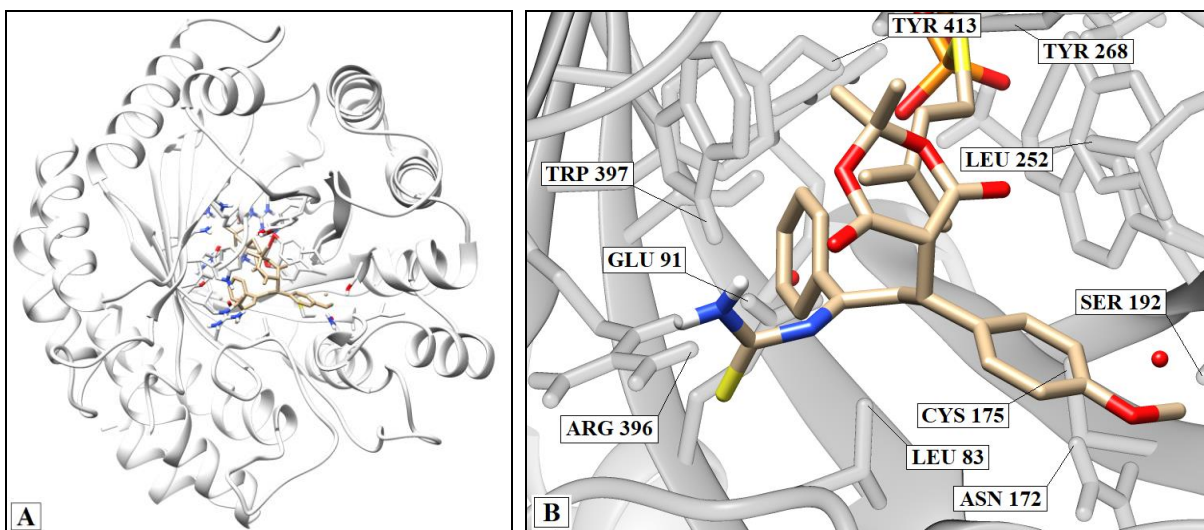


Рисунок 2 – Структура энергетически наиболее выгодного комплекса 5KCL с лигандом **12**: общий вид комплекса (A); увеличенная область, показывающая координацию лиганда **12** (B).

Таким образом, синтезированные нами соединения **5-8** и **11-13** показывают выраженную аффинность к выбранному рецептору, причем большинство из них превосходят по ингибирующей способности бромфеноловый синий и могут быть перспективны для дальнейших исследований противогрибковой активности по отношению к *Aspergillus terreus*.

## ВЫВОДЫ

1. Осуществлен синтез 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов с использованием органокатализатора L-пролина;
2. Изучены реакции 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола с моно- и биазануклеофильными реагентами (гидроксиламин гидрохлорид, (тио)мочевина, семикарбазид солянокислый);
3. Показано, что независимо от природы нуклеофила атака осуществляется по карбонильной функции ациклического фрагмента субстрата;
4. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBC.
5. Проведен предварительный скрининг биологической активности синтезированных соединений;
6. Методом молекулярного докинга была показана выраженная ингибирующая активность полученных соединений по отношению к ферменту аспульвинон диметилаллилтрансферазе.