



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 4. С. 404–410

*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 4, pp. 404–410

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-404-410>, EDN: CPGXYP

Научная статья

УДК 547.841

## 5-(1-Арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы: синтез и реакции с N-нуклеофилами



Д. М. Мухомодьярова , Д. Н. Ибрагимова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Мухомодьярова Динара Маратовна, студент Института химии, [dina2002@list.ru](mailto:dina2002@list.ru), <https://orcid.org/0009-0005-3331-5476>

Ибрагимова Диана Нуржановна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, [kumargalieva.diana@yandex.ru](mailto:kumargalieva.diana@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8196-7587>

**Аннотация.** 2,2-Диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума, изопропилиденмалонат) благодаря структурным особенностям широко используется химиками-синтетиками. 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, выявлен широкий спектр биологической активности. 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, 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. Нами впервые проведена реакция 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона с 3-арил-1-фенилпроп-2-ен-1-онами при перемешивании в среде этилового спирта в присутствии каталитического количества L-пролина, в результате которой получены соответствующие 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы. Введение 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона в реакцию с N-нуклеофилами (солянокислым гидросиламином, мочевиной, тиомочевиной и солянокислым семикарбазидом) привело к образованию продуктов нуклеофильной атаки карбонильной группы ациклического фрагмента субстрата. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC.

**Ключевые слова:** кислота Мельдрума, диметилдиоксандион, изопропилиденмалонат, 1,5-дикарбонильные соединения, N-нуклеофил, спектроскопия

**Для цитирования:** Мухомодьярова Д. М., Ибрагимова Д. Н. 5-(1-Арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы: синтез и реакции с N-нуклеофилами // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 4. С. 404–410. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-404-410>, EDN: CPGXYP

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

### 5-(1-Aryl-3-oxo-3-phenylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones: synthesis and reactions with N-nucleophiles

D. M. Mukhomodyarova , D. N. Ibragimova

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Dinara M. Mukhomodyarova, [dina2002@list.ru](mailto:dina2002@list.ru), <https://orcid.org/0009-0005-3331-5476>

Diana N. Ibragimova, [kumargalieva.diana@yandex.ru](mailto:kumargalieva.diana@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8196-7587>

**Abstract.** 2,2-Dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum acid, isopropylidene malonate) is widely used by synthetic chemists due to its structural features. The dual nature of the reactivity of Meldrum acid (both electrophilic and/or nucleophilic reagent) determines the synthetic value in the construction of new heterocyclic systems with practically significant properties. A wide range of biological activity has been revealed in a number of compounds containing a 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione fragment in their structure. Analysis of periodicals indicates an extremely small volume of literature on the preparation and chemical properties of 5-(1-aryl-3-oxo-3-phenylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones, which is a significant omission. It has seemed interesting to obtain 1,5-dicarbonyl compounds based on Meldrum acid as convenient substrates for further nucleophilic transformations into systems with biological activity. For the first time, we have carried out the reaction of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione with 3-aryl-1-phenylprop-2-en-1-ones by stirring in an ethyl alcohol medium in the presence of a catalytic



amount of L-proline, which resulted in the corresponding 5-(1-aryl-3-oxo-3-phenylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones. The introduction of 5-(1-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-phenylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione in reaction with N-nucleophiles (hydroxylamine hydrochloride, urea, thiourea and semicarbazide hydrochloride) has led to the formation of nucleophilic attack products of the carbonyl group of the acyclic fragment the substrate. The composition and structure of the obtained compounds have been established on the basis of elemental analysis and NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  spectroscopy, heteronuclear correlation of HSQC.

**Keywords:** Meldrum's acid, dimethyldioxanedione, isopropylidene malonate, 1,5-dicarbonyl compounds, N-nucleophile, spectroscopy

**For citation:** Mukhomodyarova D. M., Ibragimova D. N. 5-(1-Aryl-3-oxo-3-phenylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones: Synthesis and reactions with N-nucleophiles. *Izvestiya Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 4, pp. 404–410 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-404-410>, EDN: CPGXYP

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

Согласно литературным данным соединения, включающие в свою структуру 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионовый фрагмент, обладают антиоксидантной [1, 2], противомаларийной [3], антибактериальной [4–7] активностями, а также могут служить ингибиторами агрегации тромбоцитов [8].

1,5-Дикарбонильные соединения на основе кислоты Мельдрума и  $\alpha,\beta$ -непредельных ароматических кетонов представляют большой интерес с точки зрения их функционализации и возможной дальнейшей гетероциклизации за счет взаимодействия 1,5-диоксофрагмента с различными азануклеофильными реагентами, приводящего к системам с потенциально высокой биологической активностью.

В связи с вышесказанным целью настоящей работы явился синтез 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов, а также исследование поведения 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона в реакциях с моно- и биазануклеофильными реагентами.

## Материалы и методы

Элементный анализ осуществлен на CHNS анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100 МГц), HSQC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian (Agilent), США) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ , внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан:этилацетат : хлороформ (3:2:1), проявляли в УФ.

*Методика синтеза 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов (5–7)*

В конической колбе растворяют 0,69 ммоль 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**1**) в 15 мл этилового спирта, при перемешивании добавляют 0,43 ммоль L-пролина и через 10 мин 0,69 ммоль 3-арил-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**2–4**). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции продукт отфильтровывают и сушат на воздухе и в эксикаторе.

*5-(1-(4-Бромфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (5)*

Выход 75%,  $T_{\text{пл.}} = 114\text{--}115^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.51 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.71 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55–3.62 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19–4.26 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (д., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 4.44–4.47 (м., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 7.34 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.42–7.51 м.д. (м., 4H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.58 (т., 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.98 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 27.58 ( $\text{CH}_3$ ), 28.14 ( $\text{CH}_3$ ), 38.95 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 40.58 ( $\text{CH}_2$ ), 49.20 ( $\text{C}^5$ ), 105.22 ( $\text{C}^2$ ), 121.76–138.89 (Ar), 164.85 (C=O), 165.19 (C=O), 198.80 (C=O).  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ . Найдено, %: C 58.62; H 4.61. Вычислено, %: C 58.48; H 4.44.

*5-(1-(4-Хлорфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (6)*

Выход 74%,  $T_{\text{пл.}} = 121\text{--}122^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.71 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55–3.62 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20–4.27 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (д., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 4.46–4.50 (м., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 7.38–7.61 (м., 7H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.97 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 27.59 ( $\text{CH}_3$ ), 28.12 ( $\text{CH}_3$ ), 38.95 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 40.59 ( $\text{CH}_2$ ), 49.20 ( $\text{C}^5$ ), 105.22 ( $\text{C}^2$ ), 128.69–136.98 (Ar), 164.84 (C=O), 165.19 (C=O), 198.81 (C=O).  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ . Найдено, %: C 65.54; H 5.13. Вычислено, %: C 65.20; H 4.95.

*5-(1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7)*

Выход 72%,  $T_{\text{пл.}} = 116\text{--}117^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 1.41 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81–3.87 (д.д., 1H,



$\text{CH}_2$ ), 4.01–4.07 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.48–4.52 (м., 2H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 6.84 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , 8 Гц), 7.34 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.52 (т., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.63 (т., 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 8.04 (д., 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 26.60 ( $\text{CH}_3$ ), 27.51 ( $\text{CH}_3$ ), 38.61 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 41.00 ( $\text{CH}_2$ ), 50.21 ( $\text{C}^5$ ), 54.55 ( $\text{OCH}_3$ ), 104.90 ( $\text{C}^2$ ), 130.11–137.10 (Ar), 165.19 (C=O), 165.27 (C=O), 198.08 (C=O).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ . Найдено, %: C 70.01; H 5.84. Вычислено, %: C 69.10; H 5.80.

**Взаимодействие 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона с N-нуклеофильными реагентами**

В конической колбе растворяют 0,26 ммоль 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (7) в 15 мл растворителя, при перемешивании добавляют 0,26 ммоль соответствующего N-нуклеофильного реагента. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции смесь упаривают на воздухе, промывают водой, фильтруют и сушат на воздухе и в эксикаторе.

**5-(3-(Гидроксиимино)-1-(4-метоксифенил)-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (12)**

Реагент – солянокислый гидроксиламин, растворитель – этиловый спирт. Выход 58%,  $T_{\text{пл.}} = 86\text{--}88^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 1.41 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46–3.54 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62–3.68 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (д., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 4.08–4.14 (т., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 7.33 (с., 1H, OH), 6.77–7.94 (9H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 26.85 ( $\text{CH}_3$ ), 27.12 ( $\text{CH}_3$ ), 40.16 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 42.67 ( $\text{CH}_2$ ), 54.43 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.12 ( $\text{C}^5$ ), 105.83 ( $\text{C}^2$ ), 113.33–158.50 (Ar), 155.66 (C=N), 168.51 (C=O), 169.32 (C=O).  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ . Найдено, %: C 65.98; H 5.80; N 3.13. Вычислено, %: C 66.49; H 5.83; N 3.52.

**1-(3-(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропилиден) мочевины (13)**

Реагент – мочевины, растворитель – уксусная кислота. Выход 54%,  $T_{\text{пл.}} = 130\text{--}131^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 1.40 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43–3.50 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62–3.69 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (д., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 4.09–4.13 (м., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 5.37 (с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.76–7.95 (9H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 26.90 ( $\text{CH}_3$ ), 27.14 ( $\text{CH}_3$ ), 40.15 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 42.66 ( $\text{CH}_2$ ), 54.42 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.12 ( $\text{C}^5$ ), 104.70 ( $\text{C}^2$ ), 113.32–158.50 (Ar), 168.90 (C=N), 146.76 (C=O), 168.48 (C=O), 169.31 (C=O).  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ . Найдено, %: C 64.81; H 5.62; N 6.28. Вычислено, %: C 65.08; H 5.70; N 6.60.

**1-(3-(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропилиден) тиомочевина (14)**

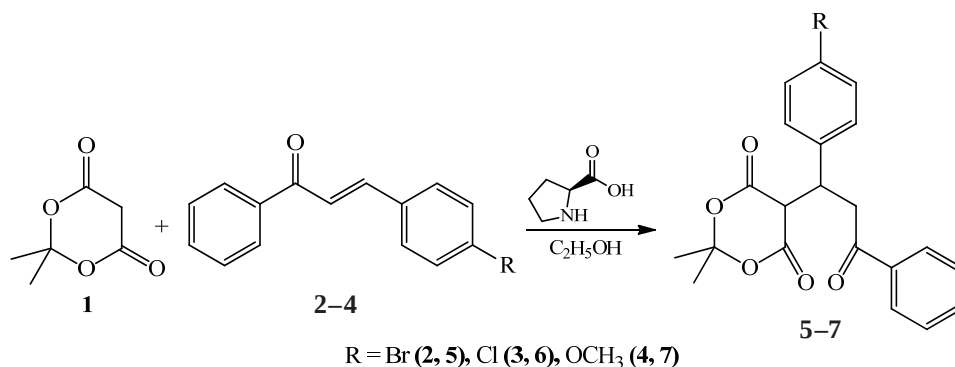
Реагент – тиомочевина, растворитель – уксусная кислота. Выход 58%,  $T_{\text{пл.}} = 141\text{--}142^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 1.42 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.48–3.53 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62–3.69 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (д., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 4.08–4.13 (м., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 5.82 (с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.76–7.95 (9H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 26.91 ( $\text{CH}_3$ ), 27.41 ( $\text{CH}_3$ ), 40.17 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 42.66 ( $\text{CH}_2$ ), 54.41 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.08 ( $\text{C}^5$ ), 104.71 ( $\text{C}^2$ ), 113.32–158.49 (Ar), 168.08 (C=N), 168.57 (C=O), 169.39 (C=O), 194.41 (C=S).  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Найдено, %: C 63.26; H 5.96; N 6.52. Вычислено, %: C 62.71; H 5.49; N 6.36.

**2-(3-(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропилиден) гидразинкарбоксамид (15)**

Реагент – солянокислый семикарбазид, растворитель – этиловый спирт. Выход 70%,  $T_{\text{пл.}} = 128\text{--}129^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.53–3.59 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.17–4.28 (д.д., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.31 (д., 1H,  $\text{C}^5\text{H}_{\text{метин}}$ ), 4.39–4.46 (м., 1H,  $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 6.83–8.01 (9H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.20 (с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.17 (с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 27.87 ( $\text{CH}_3$ ), 28.17 ( $\text{CH}_3$ ), 39.19 ( $\text{CH}_{\text{метин}}$ ), 40.99 ( $\text{CH}_2$ ), 49.46 ( $\text{C}^5$ ), 55.23 ( $\text{OCH}_3$ ), 105.14 ( $\text{C}^2$ ), 114.04–159.00 (Ar), 176.24 (C=N), 165.16 (C=O), 165.52 (C=O), 173.52 (C=O).  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ . Найдено, %: C 62.41; H 5.38; N 9.12. Вычислено, %: C 62.86; H 5.73; N 9.56.

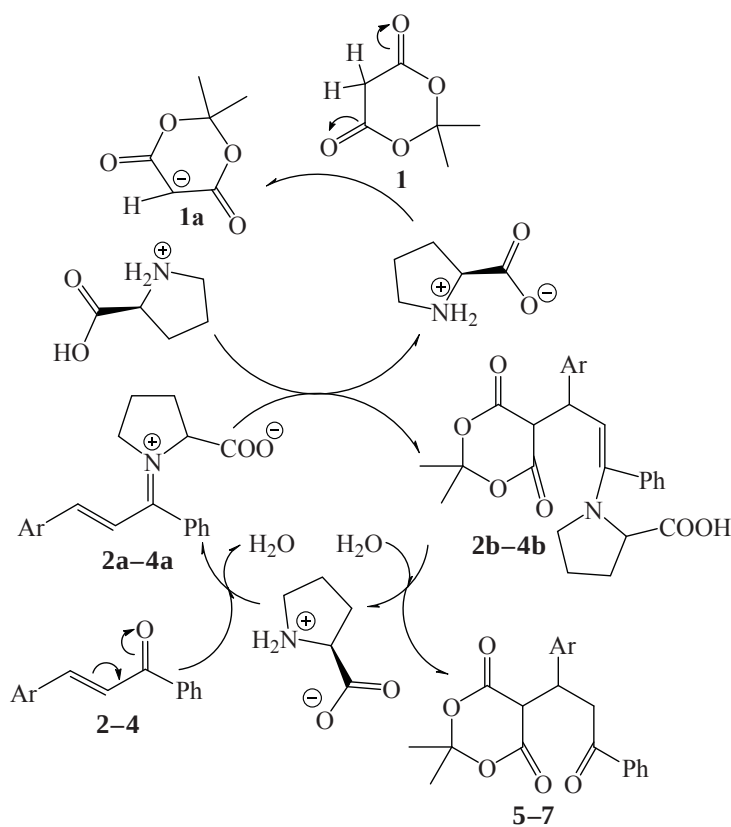
## Результаты и их обсуждение

Нами впервые осуществлено взаимодействие 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1) с 3-арил-1-фенилпроп-2-ен-1-онами (2–4) при перемешивании в этаноле в присутствии катализатора L-пролина, в результате которого получены соответствующие 5-(1-арил-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы (5–7):



В процессе реакции, вероятно, происходит депротонирование изопропилиденмалоната (**1**) и взаимодействие L-пролина с халконом (**2–4**) с образованием реакционноспособного иминового интермедиата **2a–4a**. Реакция последнего

в качестве акцептора с карбанионом **1a** приводит к енамину **2b–4b**, при гидролизе которого высвобождается молекула катализатора, включающаяся в следующий каталитический цикл, и формируются продукты **5–7**:



В сильнополюной области ЯМР <sup>1</sup>H спектра соединения **5** наблюдаются два синглета при 1.51 и 1.71 м.д. метильных групп кольца кислоты Мельдрума. Протоны СН<sub>2</sub>-группы найдены в виде двух дублетов дублетов. Метинным звеньям диоксандионного и ациклического фрагмента молекулы данного продукта отвечают соответственно дублет при 4.36 м.д. и мультиплет в области 4.44–4.47 м.д.

Предложенное строение 5-(1-(4-бромфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**5**) также согласуется со спектральными данными ЯМР <sup>13</sup>C.

Спектральная картина продукта **6** аналогична вышепредставленной для соединения **5**.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7**) помимо вышеописанных сигналов

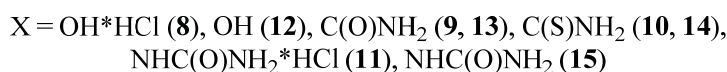
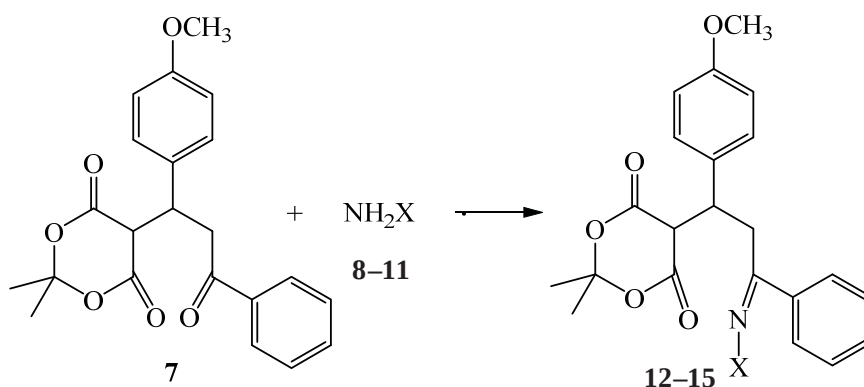


наблюдается также синглет протонов метоксигруппы при 3.75 м.д. Сигналы метиновых звеньев сливаются в мультиплет в области 4.48–4.52 м.д. с интегральной интенсивностью в два протона и идентифицированы в HSQC спектре отдельными кросс-пиками при 4.50/38.60 м.д. и 4.50/50.20 м.д.

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 перемешивании 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7**) с солянокислым гидроксиламином в этаноле при комнатной температуре происходит образование 6-(гидроксиимино)-5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-она (**12**) с выходом 58%:



В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения **12** 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, дублета при 3.90 м.д. и мультиплета в интервале 4.08–4.14 м.д. метиновых групп исключают возможность протекания внутримолекулярной N-гетероциклизации. В слабополюсной 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 <sup>13</sup>C спектре наблюдается исчезновение сигнала карбонильной группы ациклического фрагмента, а также зарегистрированы сигналы при 168.51 м.д. и 169.32 м.д. не участвовавших в реакции C=O групп диоксандионового цикла продукта **12**. Сигнал углерода C=N группы обнаружен при 155.66 м.д.

При проведении реакции с биазануклеофильными реагентами – мочевиной (**9**) и тиомочевиной (**10**) в ледяной уксусной кислоте полу-

чены 1-(3-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-(4-метокси-фенил)-1-фенилпропилиден) мочевины (**13**) и ее тиоаналог **14**.

ЯМР <sup>1</sup>H спектры продуктов **13** и **14** аналогичны спектру соединения **12**, за исключением отсутствия сигнала протона оксимного гидроксила и появлением сигналов первичных аминогрупп при 5.37 м.д. и 5.82 м.д. соответственно. Также в ЯМР <sup>13</sup>C спектре зарегистрированы сигналы C=O группы при 146.76 м.д. и C=S группы при 194.41 м.д., характерные для (тио)карбамидного фрагмента продуктов.

Взаимодействие 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7**) с солянокислым семикарбазидом в этаноле также привело к получению продукта нуклеофильной атаки карбонильной группы нециклического фрагмента молекулы субстрата - 2-(5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-6-оксо-1,3-диоксан-4-илиден)гидразинкарбоксиамида (**15**) с 70% выходом.

Отличительной особенностью спектральных данных полученного соединения **15** в



сравнении с вышеупомянутыми сигналами продуктов **12–14** является наличие в слабopольной области ЯМР  $^1\text{H}$  спектра синглетов протона  $\text{NH}$ -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.

Состав и строение всех полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC.

### Заключение

Таким образом, нами осуществлен синтез ранее неизвестных несимметричных 1,5-дикарбонильных соединений на основе кислоты Мельдрума с использованием органокатализатора L-пролина. Также изучено поведение 5-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона в реакциях с моно- и биазануклеофильными реагентами. Показано, что независимо от природы нуклеофила атака осуществляется по карбонильной функции ациклического фрагмента субстрата. Все полученные соединения потенциально обладают биологической активностью и представляют интерес для дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Kumar S. S., Biju S., Sadasivan V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone, 5-(2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)hydrazono)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, and its transition metal complexes // *Journal of Molecular Structure*. 2018. Vol. 1156. P. 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.057>
2. Janković N., Muskinja J., Ratković Z., Bugarci Z., Ranković B., Kosanicband M., Stefanović S. Solvent-free synthesis of novel vanillidene derivatives of Meldrum's acid: Biological evaluation, DNA and BSA binding study // *RSC Advances*. 2016. Vol. 6, № 45. P. 39452–39459. <https://doi.org/10.1039/c6ra07711k>
3. Sandhu H. S., Sapra S., Gupta M., Nepali K., Gautam R., Yadav S., Kumar R., Jachak S. M., Chugh M., Gupta M. K., Suri O. P., Dhar K. L. Synthesis and biological evaluation of arylidene analogues of Meldrum's acid as a new class of antimalarial and antioxidant agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 18, № 15. P. 5626–5633. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.033>
4. Da Silva M. C., de Araújo-Neto J. B., de Araújo A. C. J., Freitas P. R., Oliveira-Tintino C. D. de M., Begnini I. M.,

Rebello R. A., da Silva L. E., Mireski S. L., Nasato M. C., Krautler M. I. L., Ribeiro-Filho J., Coutinho H. D. M., Tintino S. R. Potentiation of antibiotic activity by a Meldrum's acid arylamino methylene derivative against multidrug-resistant bacterial strains // *Indian Journal of Microbiology*. 2021. Vol. 61, № 1. P. 100–103. <https://doi.org/10.1007/s12088-020-00910-6>

5. Pakravan N., Shayani-Jam H., Beiginejad H., Tavafi H. A green and efficient synthesis of novel caffeic acid derivatives with Meldrum's acid moieties as potential antibacterial agents // *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2021. Vol. 18, № 10. P. 2679–2688. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02224-w>
6. Sampaio G. M. M., Teixeira A. M. R., Coutinho H. D. M., Sena J. D. M., Freire P. T. C., Bento R. R. F., Silva L. E. Synthesis and antibacterial activity of a new derivative of the Meldrum's acid: 2,2-dimethyl-5-(4H-1,2,4-triazol-4-ylaminomethylene)-1,3-dioxane-4,6-dione ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ ) // *EXCLI Journal*. 2014. Vol. 13. P. 1022. <http://dx.doi.org/10.17877/DE290R-7034>
7. Moosazadeh E., Sheikhsosseini E., Ghazanfari D., Soltaninejad S. Uncatalyzed synthesis of new antibacterial Bisarylidene Meldrum's acid derivatives functionalized with ether groups // *Letters in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16, № 10. P. 818–824. <http://dx.doi.org/10.2174/1570178616666181203145211>
8. Maatougui A. E., Azuaje J., Coelho A., Cano E., Yañez M., López C., Yaziji V., Carbajales C., Sotelo E. Discovery and preliminary SAR of 5-arylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones as platelet aggregation inhibitors // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2012. Vol. 15, № 7. P. 551–554. <https://doi.org/10.2174/138620712801619122>

### References

1. Kumar S. S., Biju S., Sadasivan V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone, 5-(2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)hydrazono)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, and its transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 2018, vol. 1156, pp. 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.057>
2. Janković N., Muskinja J., Ratković Z., Bugarci Z., Ranković B., Kosanicband M., Stefanović S. Solvent-free synthesis of novel vanillidene derivatives of Meldrum's acid: Biological evaluation, DNA and BSA binding study. *RSC Advances*, 2016, vol. 6, no. 45, pp. 39452–39459. <https://doi.org/10.1039/c6ra07711k>
3. Sandhu H. S., Sapra S., Gupta M., Nepali K., Gautam R., Yadav S., Kumar R., Jachak S. M., Chugh M., Gupta M. K., Suri O. P., Dhar K. L. Synthesis and biological evaluation of arylidene analogues of Meldrum's acid as a new class of antimalarial and antioxidant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 18, no. 15, pp. 5626–5633. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.033>



4. Da Silva M. C., de Araújo-Neto J. B., de Araújo A. C. J., Freitas P. R., Oliveira-Tintino C. D. de M., Begnini I. M., Rebelo R. A., da Silva L. E., Mireski S. L., Nasato M. C., Krautler M. I. L., Ribeiro-Filho J., Coutinho H. D. M., Tintino S. R. Potentiation of antibiotic activity by a Meldrum's acid arylamino methylene derivative against multidrug-resistant bacterial strains. *Indian Journal of Microbiology*, 2021, vol. 61, no. 1, pp. 100–103. <https://doi.org/10.1007/s12088-020-00910-6>
5. Pakravan N., Shayani-Jam H., Beiginejad H., Tavafi H. A green and efficient synthesis of novel caffeic acid derivatives with Meldrum's acid moieties as potential antibacterial agents. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2021, vol. 18, no. 10, pp. 2679–2688. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02224-w>
6. Sampaio G. M. M., Teixeira A. M. R., Coutinho H. D. M., Sena J. D. M., Freire P. T. C., Bento R. R. F., Silva L. E. Synthesis and antibacterial activity of a new derivative of the Meldrum's acid: 2,2-dimethyl-5-(4H-1,2,4-triazol-4-ylaminomethylene)-1,3-dioxane-4,6-dione (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>). *EXCLI Journal*, 2014, vol. 13, pp. 1022. <http://dx.doi.org/10.17877/DE290R-7034>
7. Moosazadeh E., Sheikhhosseini E., Ghazanfari D., Soltaninejad S. Uncatalyzed synthesis of new antibacterial Bisarylidene Meldrum's acid derivatives functionalized with ether groups. *Letters in Organic Chemistry*, 2019, vol. 16, no. 10, pp. 818–824. <http://dx.doi.org/10.2174/1570178616666181203145211>
8. Maatougui A. E., Azuaje J., Coelho A., Cano E., Yañez M., López C., Yaziji V., Carbajales C., Sotelo E. Discovery and preliminary SAR of 5-arylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones as platelet aggregation inhibitors. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2012, vol. 15, no. 7, pp. 551–554. <https://doi.org/10.2174/138620712801619122>

Поступила в редакцию 07.09.2023; одобрена после рецензирования 21.09.2023; принята к публикации 25.09.2023  
The article was submitted 07.09.2023; approved after reviewing 21.09.2023; accepted for publication 25.09.2023