

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Заведующий кафедрой

к.х.н, доцент

 Г. Н. Шигабаева

15 июня 2022 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Магистерская диссертация

ТЕМА РАБОТЫ

СМЕШАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН И
ТРИФЕНИЛФОСФИНА. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ

04.04.01 Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнил работу
студент 2 курса
очной формы обучения



Сидорков Михаил
Сергеевич

Научный руководитель
к.х.н., доцент



Кузовлев Андрей
Сергеевич

Рецензент
к.х.н, старший научный сотрудник
ИФХЭ РАН



Соловов Роман
Дмитриевич

Тюмень
2022

Реферат

с. 191, рис. 64, таб. 16, библи. 61.

В данной работе за основу взяты соединения, относящиеся к классу циклических тиомочевин. Пиримидин-2-тионы имеют несколько координационных центров, благодаря чему удается получать большое разнообразие комплексных соединений с различными конфигурациями и переменным количеством ядер. Пиримидинтионы и их координационные соединения с трифенилфосфином проявляют широкий спектр полезных химических и биологических свойств. Наличие молекул трифенилфосфина в смешанных комплексах циклических тиомочевин приводит к значительному увеличению их биологической активности. В качестве комплексообразователей для данного исследования были выбраны соли меди(I), цинка(II) и кадмия(II). Все полученные соединения исследовали с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Изучили их цитотоксичность по отношению к *HCT116* (клетки рака толстой кишки) и *ПФЧ* (постнатальные клетки фибробластов человека). Вся линейка комплексных соединений с галогенидами меди(I) выделена и структурно охарактеризована с помощью РСА монокристаллов.

Ключевые слова: смешанные координационные соединения, циклические тиомочевины, пиримидин-2-тион, трифенилфосфин, комплексы металлов d-ряда, биологическая активность.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ТИОМОЧЕВИНЫ

1.2. КОМПЛЕКСЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН С СОЛЯМИ D-ЭЛЕМЕНТОВ

1.3. СМЕШАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН С СОЛЯМИ D-ЭЛЕМЕНТОВ

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ И КОМПЛЕКСОВ

2.1. СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ

2.1.1. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L1)

2.1.2. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ 4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L2)

2.1.3. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ 4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L3)

2.1.4. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L4)

2.1.5. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L5)

2.1.6. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛ-4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L6)

2.1.7. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L7)

2.1.8. СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛ-4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L8)

2.2. СИНТЕЗ СМЕШАННЫХ КОМПЛЕКСОВ С 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-R)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-

ТИОНАМИ И ГАЛОГЕНИДАМИ МЕДИ (I)

- 2.2.1. СИНТЕЗ ХЛОРОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.2. СИНТЕЗ БРОМОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.3. СИНТЕЗ ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.4. СИНТЕЗ ХЛОРОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.5. СИНТЕЗ БРОМОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.6. СИНТЕЗ ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.7. СИНТЕЗ ХЛОРОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.8. СИНТЕЗ БРОМОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.9. СИНТЕЗ ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)
- 2.2.10. СИНТЕЗ ХЛОРОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-

ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-1,2,3,4-

ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)

2.2.11. СИНТЕЗ БРОМОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-

ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-1,2,3,4-

ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)

2.2.12. СИНТЕЗ ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-

ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-1,2,3,4

ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ (I)

2.3. СИНТЕЗ СМЕШАННЫХ КОМПЛЕКСОВ С 6-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛ-4-(4-R)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНАМИ И ГАЛОГЕНИДАМИ МЕДИ (I)

2.4. СИНТЕЗ СМЕШАННЫХ КОМПЛЕКСОВ С 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-R)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНАМИ И СОЛЯМИ ЦИНКА(II) И КАДМИЯ(II)

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2. ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ

2.3. ¹H ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

2.4. ¹³C ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

2.5. ³¹P ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

2.6. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ МОНОКРИСТАЛЛОВ

2.7. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.8. ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ

4.1.1. L1 И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С МЕДЬЮ(I)

4.1.2. L2 И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С МЕДЬЮ(I)

4.1.3. L3 И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С МЕДЬЮ(I)

4.1.4. L4 И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С МЕДЬЮ(I)

4.1.6. L5-L8 И ИХ КОМПЛЕКСЫ С МЕДЬЮ(I)

4.1.6. L3 И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С СОЛЯМИ ЦИНКА(II) И КАДМИЯ(II)

4.2. ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

4.2.1. ¹H ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

4.2.2. ¹³C ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

4.2.3. ³¹P ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

4.3. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

4.3.1. СТРУКТУРА 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ 4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L1)

4.3.2. СТРУКТУРА ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ(I)

4.3.3. СТРУКТУРА БРОМОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ(I)

4.3.4. СТРУКТУРА ХЛОРОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ(I)

4.3.5. СТРУКТУРА 6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ 4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНА (L2)

4.3.6. СТРУКТУРА ЙОДОБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)(6-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОН)МЕДИ(I)

4.4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ИК-СПЕКТРЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ¹H ЯМР-СПЕКТРЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ¹³C ЯМР-СПЕКТРЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ³¹P ЯМР-СПЕКТРЫ

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий, активно развивающейся областью исследований, является координационная химия циклических и ациклических тиомочевин (мочевин). Ключевой особенностью данных соединений является их способность связываться с металлическим центром, демонстрируя различные способы координации, что в свою очередь приводит к возникновению богатого разнообразия комплексов с переменными ядрами и разнообразной геометрией.

Интерес к изучению тиомочевин, а также координационных соединений на их основе обусловлен широким спектром их практически полезных свойств. Так, например, они проявляют иммуностимулирующую, радиопротекторную, антигипертензивную, противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую и прочие виды биологической активности, а также, могут быть использованы в качестве катализаторов органического синтеза.

Стоит обратить внимание на то, что научных работ, посвященных синтезу и изучению свойств подобных смешанных комплексов, имеющих в своем составе пиримидиновый цикл и трифенилфосфин, очень мало. Применение PPh_3 в качестве вспомогательного лиганда для комплексов циклических тиомочевин приводит к значительному увеличению их биологической активности. Благодаря этому подобные металлокомплексные соединения рассматриваются как перспективная отправная точка многих биологических исследований.

Кроме того, следует отметить роль металла-комплексообразователя. Медь – один из важнейших микроэлементов в человеческом организме. Она участвует в многочисленных биологических процессах, нарушение нормального протекания которых может вызвать у человека различные заболевания. Медь и ее соединения проявляют противовоспалительную, противомикробную и противоопухолевую активность, участвуют в процессах переноса кислорода и контроля свободных радикалов в организме человека.

Цинк – также относится к жизненно необходимым микроэлементам, он является кофактором более чем для 300 ферментов в организме человека, влияет

на рост клеток, особенно во время их репродукции и дифференциации, участвует в обмене белков и витаминов, повышает иммунитет.

Кадмий и его соединения отрицательно влияют на живые организмы, его токсичное воздействие основано на блокировке серосодержащих аминокислот в организме, что приводит к нарушению белкового обмена, способствует выводу кальция из костей и поражает нервную систему. Поэтому, кадмий не обладает особой надобностью принимать участие в функционировании живого организма, однако он участвует в некоторых жизненно важных процессах: активизирует металлозависимые ферменты, участвует в синтезе печени гиалоурановой кислоты, способствует ускорению метаболизма металлов: цинка, кальция, железа и т.д., влияет на обмен углеводов.

Целью нашей работы является изучение координации замещенных пиримидин-2-тионов и трифенилфосфина с галогенидами меди(I) и солями цинка(II) и кадмия(II) при получении смешанных комплексов, а также изучение их биологической активности (цитотоксичности).

В связи с этим данное исследование имеет следующие задачи:

1. Синтез лигандов на основе ацетоуксусного эфира / ацетилацетона, тиомочевины и монозамещенных ароматических альдегидов по реакции Биджинелли;
2. Синтез смешанных комплексов, полученных лигандов и трифенилфосфина с галогенидами меди(I), солями цинка(II) и кадмия(II);
3. Изучение состава и строения образовавшихся комплексов спектральными методами анализа (^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР-, ИК-спектроскопия);
4. Получение кристаллов для исследования с помощью РСА. Установление кристаллической структуры выделенных координационных соединений;
5. Изучение цитотоксичности по отношению к *НСТ116* (клетки рака толстой кишки) и *ПФЧ* (постнатальные клетки фибробластов человека).

Работа изъята автором.