

*На правах рукописи*



БОРИСОВА ЮЛИАННА ГЕННАДЬЕВНА

**ХЛОРМЕТИЛ-ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНЫ И  
1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНЫ В РЕАКЦИЯХ *СН*-АЛКИЛИРОВАНИЯ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа-2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технической университет».

Научный руководитель	кандидат химических наук Раскильдина Гульнара Зинуровна
Официальные оппоненты:	Ахметова Внира Рахимовна доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт нефтехимии и катализа», лаборатория гетероатомных соединений, старший научный сотрудник  Ишмуратов Гумер Юсупович доктор химических наук, профессор, ФГБУН Уфимский институт химии РАН, лаборатория биорегуляторов насекомых, заведующий лабораторией
Ведущая организация	ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

Защита состоится «17» ноября 2017 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского государственного нефтяного технического университета и на сайте: [www.rusoil.net](http://www.rusoil.net).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Сыркин Алик Михайлович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы**\*. В ряду насыщенных карбо- и гетероциклов большое значение имеют *гем*-дихлорциклопропаны и 1,3-диоксациклоалканы. Это связано с доступностью исходных реагентов: олефины, диены, хлороформ, межфазные катализаторы – для карбоциклов и гликоли,  $\alpha$ -окиси, карбонильные соединения – для гетероциклов, а также с широким использованием этих классов соединений в синтезе растворителей, пластификаторов, ПАВ и других реагентов.

В этой связи, настоящая работа, направленная на получение полизамещенных циклопропанов, 1,3-диоксациклоалканов и их производных, алкилированием *CN*-кислот, важна и актуальна.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-10034).

### **Соответствие паспорту заявленной специальности.**

Тема и содержание диссертационной работы соответствует формуле специальности 02.00.03 – «Органическая химия» – «Выделение и очистка новых соединений» (п. 1), «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» (п. 3).

**Целью** представленной работы является изучение алкилирования *CN*-кислот галоидметилпроизводными *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксоланов, а также изучение строения, превращений и областей применения полученных соединений.

### **При этом решались следующие задачи:**

- улучшение известных путей алкилирования *CN*-кислот карбо- и гетероциклическими соединениями, содержащими галоидметильные группы;
- селективное декарбоксилирование полученных малоновых эфиров;

---

\* Выражаю глубокую благодарность зав. каф. ОАПХ УГНТУ С.С. Злотскому за постоянное внимание и интерес к работе.

- синтез спиро-*гем*-дихлорциклопропанов;
- определение областей и оценка эффективности практического применения полученных соединений.

**Научная новизна.** Впервые получены новые простые и сложные эфиры, содержащие *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты в условиях термического нагрева и микроволнового излучения.

Впервые установлено, что в условиях межфазного катализа при взаимодействии *цис*-1,4-дихлорбутена-2 с *CN*-кислотами различного строения образуются соединения циклопентенового ряда и *гем*-дизамещенные винилциклопропаны.

Впервые осуществлен синтез *CN*-кислот, содержащих 1,3-диоксолановый фрагмент в боковой цепи, и предложены высокоселективные методы получения этиловых эфиров замещенных 1,3-диоксациклоалканкарбоновых кислот.

Проведено дихлорциклопропанирование алкилиденмалонатов, с количественными выходами получены соответствующие спироциклопропаны. Последние конденсацией с мочевиной переведены в соответствующие барбитураты.

#### **Практическая ценность работы:**

- по результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены карбоциклические производные ацетилацетона, проявляющие гербицидные и ростостимулирующие свойства;
- показана возможность использования замещенных барбитуратов в качестве реагентов, способных подавлять генерацию активных форм кислорода и стимулировать процессы перекисного окисления в среде, содержащей липопротеиды;
- по результатам оценки антикоррозионной активности среди ряда полученных веществ выявлены этиловые эфиры полихлорциклопропанкарбоновых кислот, способствующие замедлению коррозионных процессов;

– показана возможность использования замещенных барбитуратов в качестве веществ, проявляющих специфическую цитотоксичность.

**Личный вклад автора.** Автор лично выполнял в работе все эксперименты, самостоятельно обрабатывал полученные данные, принимал участие в постановке задач, планировании эксперимента, а также обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа\*.

**Методология и методы исследования.** Методология исследований заключалась в поэтапном изучении алкилирования *CN*-кислот галоидметилпроизводными *gem*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксоланов; установлении строения выделенных соединений; изучении перспективных областей применения полученных соединений. При этом применялись следующие современные методы анализа: ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия и масс-спектрометрия.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Достоверность результатов работы обеспечивалась применением широко апробированных, а также оригинальных методов и методик. Экспериментальные исследования были осуществлены на оборудовании прошедшем государственную проверку. *Результаты исследований* представлены на II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2016), Международной научно-практической конференции «Химические проблемы современности» (Донецк, 2016), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Международном кластере конференций по органической химии «ОргХим – 2016» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием

---

\* Выражаю благодарность зав. лаб. «Физико-химические методы анализа» УФИХ РАН, к.х.н. Л.В. Спирихину за советы и участие в обсуждении спектров ЯМР.

«Современные достижения химических наук», посвященной 100-летию Пермского государственного университета (Пермь, 2016).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликованы 15 печатных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации, тезисы докладов на конференциях различного уровня, 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Материал диссертации изложен на 111 страницах формата А4 и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов, списка сокращений, а также списка цитируемой литературы, который включает 108 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность выбранной темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**Литературный обзор** состоит из пяти разделов. В первом разделе обсуждаются реакции алкилирования *CN*-кислот различными галогенсодержащими соединениями, во втором – синтез спиросоединений из *CN*-кислот и альдегидов, в третьем – реакции декарбоксилирования малоновых эфиров, в четвертом – синтез барбитуратов из малонатов и мочевины, в пятом – основные реакции донорно-акцепторных циклопропанов.

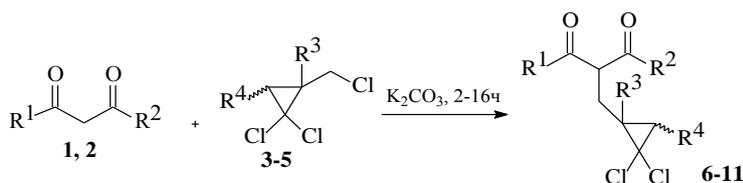
В главе **Экспериментальная часть** описаны методики алкилирования *CN*-кислот хлорметил-*гем*-дихлорциклопропанами и галоидалкил-1,3-диоксоланами, синтез этиловых эфиров полихлорциклопропанкарбоновых кислот, а также получение новых спиро-*гем*-дихлорциклопропилмалонатов и реакции на их основе.

## Обсуждение результатов.

### 2.1 Алкилирование *CH*-кислот хлорметил-гем-дихлорциклопропанами

Мы изучили взаимодействие диэтилмалоната **1** и ацетоуксусного эфира **2** с хлорметил-гем-дихлорциклопропанами **3-5**, образующимися при дихлоркарбенировании промышленных аллилхлоридов (схема 1).

Схема 1



$R^1=R^2=C_2H_5O$  (**1**),  $R^1=C_2H_5O$ ,  $R^2=CH_3$  (**2**),  $R^3=R^4=H$  (**3**),  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$  (**4**),  $R^3=H$ ,  $R^4=Cl$  (**5**),  
 $R^1=R^2=C_2H_5O$ ,  $R^3=R^4=H$  (**6**),  $R^1=R^2=C_2H_5O$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$  (**7**),  $R^1=R^2=C_2H_5O$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Cl$  (**8**),  
 $R^1=C_2H_5O$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=R^4=H$  (**9**),  $R^1=C_2H_5O$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$  (**10**),  $R^1=C_2H_5O$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Cl$  (**11**).

Образование эфиров **6-11** с выходами 20-35 % происходит в среде ацетонитрила в присутствии безводного  $K_2CO_3$  и катализатора-катамина АВ при  $T = 45-85^\circ C$  за 16-24 ч (табл. 1). Интенсификация процесса *C*-алкилирования эфиров **1, 2** микроволновым излучением позволила сократить продолжительность реакции в 6 раз.

Таблица 1

#### Взаимодействие *CH*-кислот **1, 2** с реагентами **3-5**

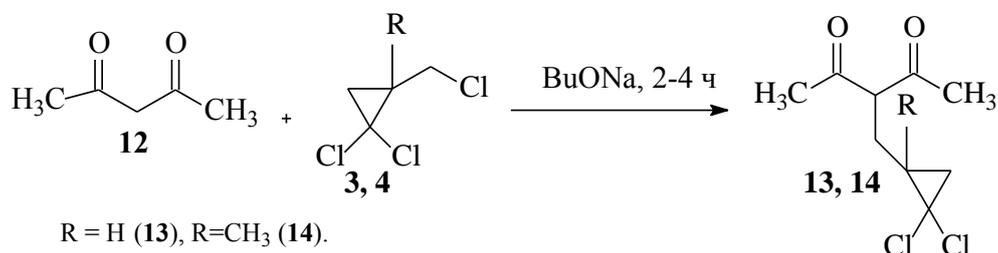
(мольное соотношение: А - **1, 2** : **3-5** :  $K_2CO_3$  : катамин АВ = 1 : 1.5 : 1 : 0.008,  
 $T = 45-85^\circ C$ ; В - **1, 2** : **3-5** :  $K_2CO_3$  : катамин АВ = 1 : 1.5 : 1 : 0.008, МВИ)

Реагенты		Условия реакции	Время реакции, ч	Продукты реакции	Выход, %
1	3	А	16	6	30
		В	2		32
	4	А	16	7	35
		В	2		35
	5	А	16	8	20
		В	2		20
2	3	А	24	9	25
		В	3		27
	4	А	24	10	30
		В	3		30
	5	А	24	11	20
		В	3		20

Синтез монозамещенных производных **6-11** осложняется протеканием реакций повторного *C*-алкилирования. Однако в подобранных нами условиях (соотношение исходных реагентов, природа и количество катализатора) происходит подавление этого процесса и увеличение выходов монозамещенных продуктов. Присутствие метильного заместителя в  $\alpha$ -положении в соединении **4** на выход соответствующих циклопропанов **7** и **10** не повлияло. Взаимодействие хлорида **5** с кислотами **1, 2** протекает без изменения конфигурации заместителя. На основании выходов продуктов реакции **6-11** можно сделать вывод, что реакционная способность 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропанов **3-5** зависит от природы заместителя и увеличивается в ряду  $5 \leq 3 \leq 4$ . Так, наличие хлорного заместителя уменьшает выход соединений **8** и **11**, следовательно хлорид **5** обладает наименьшей реакционной активностью в данном ряду.

Успешно получены *гем*-дихлорциклопропаны **13, 14**, содержащие ацетил-ацетиленовый фрагмент в боковой цепи при *CH*-алкилировании дикетона **12** реагентами **3, 4** (схема 2). В отличие от диэтилмалоната **1** и ацетоуксусного эфира **2**, производные дикетона **13, 14** синтезированы в более жестких условиях с использованием микроволнового излучения, в присутствии BuONa в ацетонитриле в течение 2-4 ч, при этом выходы целевых продуктов **13, 14** составили 65 % и 80 % соответственно.

Схема 2

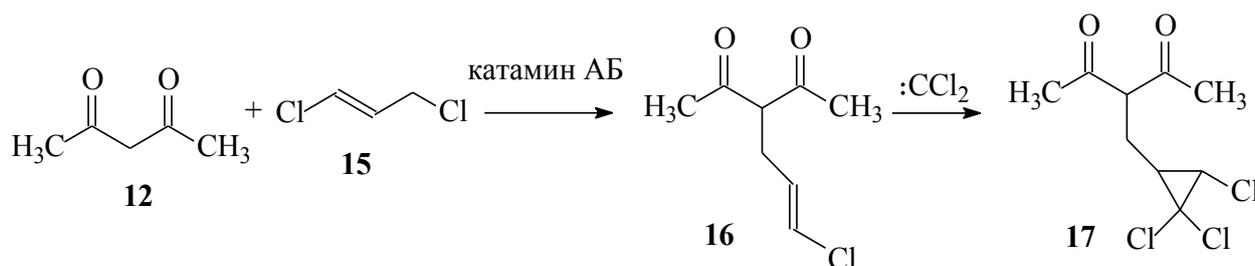


Селективность образования продуктов реакции **13, 14** составила более 95 %. Благодаря наличию метильного заместителя в соединении **4**, взаимодействие данного хлорида с дикетоном **12** протекает с большим

выходом, чем реакция этой же *СН*-кислоты **12** с реагентом **3**. С наименее активным хлоридом **5** в изученных условиях ацетилацетон **12** не реагирует.

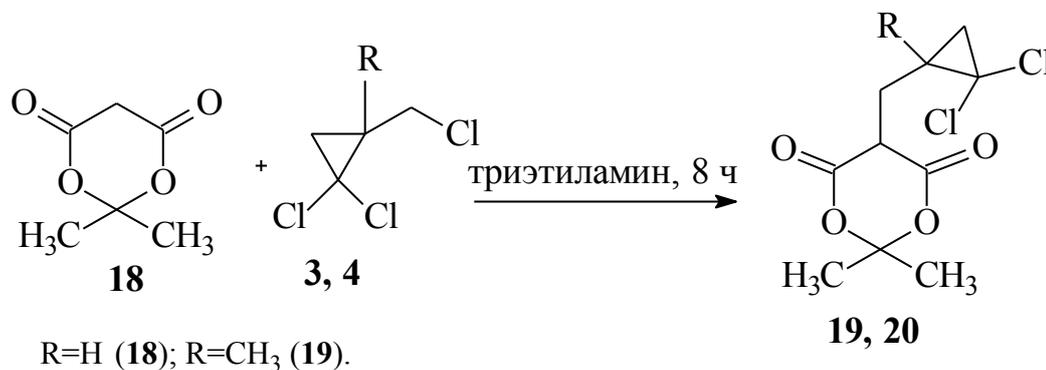
Диэтил [(2,2,3-трихлорциклопропил)метил]малонат **17** (схема 3) был получен с помощью карбенирования диэтил-2-[(2*Е*)-3-хлорпроп-2-енил]малоната. В свою очередь, соединение **16** синтезировано по реакции алкилирования ацетилацетона **12** *транс*-1,3-дихлорпропеном-1 **15** с выходом более 90 % за 2 ч с использованием BuONa в ацетонитриле в условиях микроволнового излучения. Дальнейшее дихлорциклопропанирование по реакции Макоши позволило получить целевой продукт **17** с выходом более 80 %.

Схема 3



Кислота Мельдрума, или 2,2-диметил-1,3-диоксан-2,4-дион **18**, успешно вступает в реакцию с 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропанами **3**, **4** при использовании в качестве основания триэтиламин (схема 4). При этом удалось получить целевые продукты **19**, **20** при  $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  за 8 ч с выходами 30 % и 35 % соответственно.

Схема 4

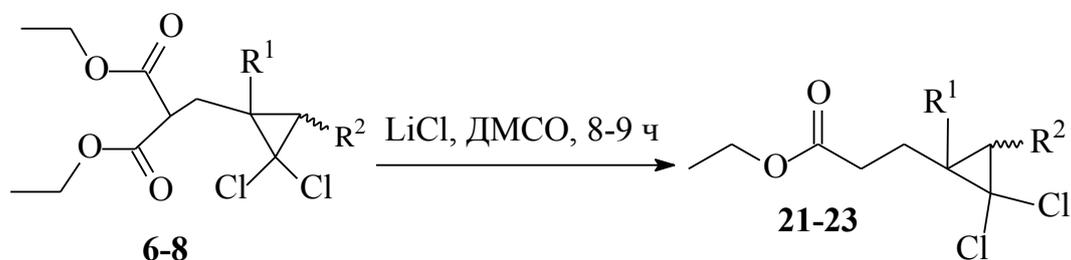


Таким образом, используя доступные *СН*-кислоты **1**, **2**, **12** и **18**, нам удалось получить эфиры, содержащие карбоциклические фрагменты. Экспериментально установлено, что целевые эфиры при алкилировании соединений **1**, **2**, **12**, **18** 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропанами **3-5** были выделены с выходами 30-35 %. Образование продуктов двойного алкилирования в изученных реакциях не обнаружено. На основании значений константы кислотности (*pKa*) можно предположить, что относительная реакционная способность *СН*-кислот снижается в ряду **18** > **12** > **2** > **1**. Ацетилацетон **12**, имеющий значение константы кислотности равное 9, реагирует с хлоридами **3**, **4** в более жестких условиях, чем эфиры **1**, **2**. Это позволяет утверждать об отсутствии прямой корреляции между *pKa* и ее влиянием на процесс алкилирования, поскольку есть другие факторы (наличие катализатора, температура и время реакции, способ нагрева и др.), влияющие на течение реакций алкилирования.

### Синтез этиловых эфиров полихлорциклопропанкарбоновых кислот

Многие производные циклопропанкарбоновых кислот являются биологически активными веществами, поэтому мы использовали соединения **6-8** для получения этиловых эфиров полихлорциклопропанкарбоновых кислот **21-23** (схема 5).

Схема 5



$R^1 = R^2 = \text{H}$  (**6**, **21**);  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**7**, **22**);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Cl}$  (**8**, **23**).

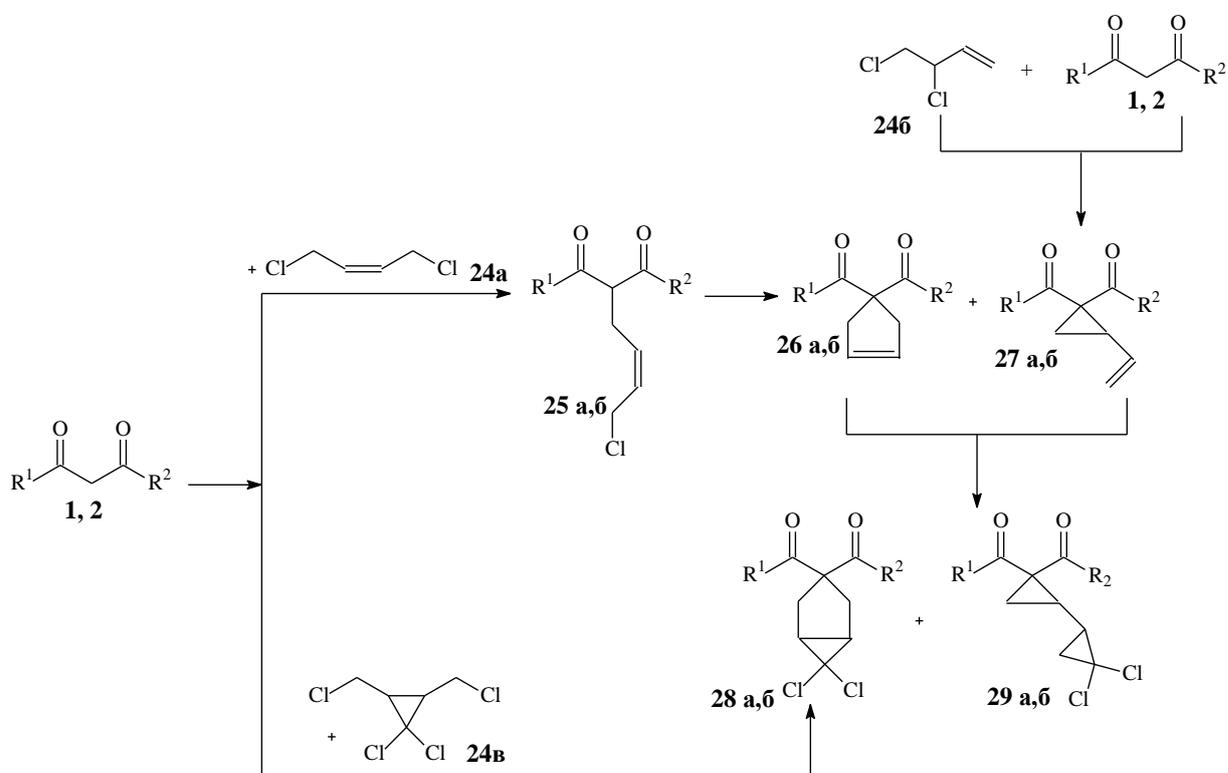
Декарбосилирование малонатов **6-8** осуществляли в ДМСО с использованием хлорида лития за 8-9 ч при 140-145 °С. Выходы целевых продуктов **21-23** составили 45-90 %.

В результате проведенных нами реакций получены этиловые эфиры полихлорциклопропанкарбоновых кислот с конверсией исходных субстратов более 98 % и селективностью образования целевых продуктов **21-23** более 90 %. Предложенный способ получения эфиров **21-23** может лечь в основу препаративного синтеза соединений, содержащих полихлоркарбоциклический фрагмент.

### Синтез функционально замещенных *гем*-дихлорциклопропанов

Известно, что взаимодействие *цис*-1,4-дихлорбутена-2 с *СН*-кислотами приводит к образованию смеси изомерных продуктов. Продолжая эти исследования, мы установили (схема 6), что малоновый **1** и ацетоуксусный **2** эфиры в щелочной среде в условиях межфазного катализа взаимодействуют с *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **24а** с образованием моно-**25 а,б** и *гем*-дизамещенных **26 а,б** и **27 а,б** соединений. Соединения **27 а,б** также были получены встречным путем через взаимодействие 2,3-дихлорбутена-1 **24б** с *СН*-кислотами **1, 2**.

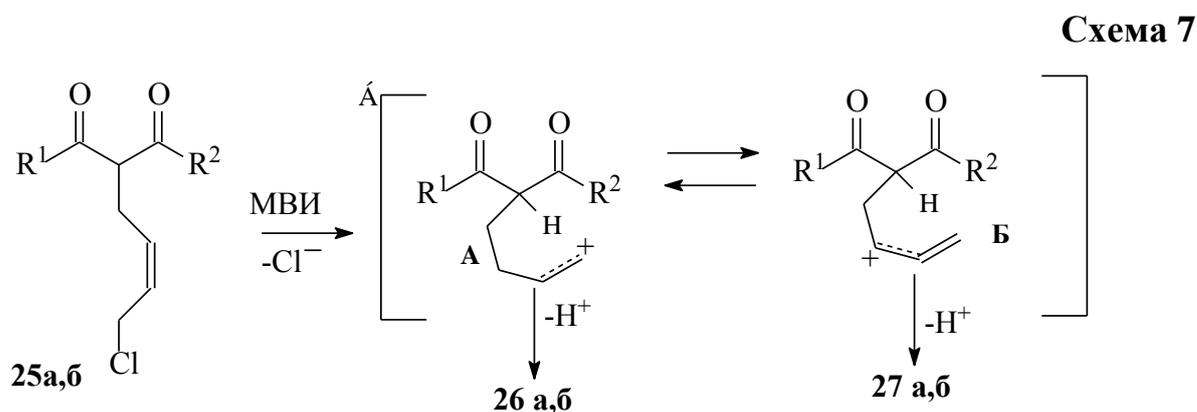
Схема 6



$R^1=R^2=C_2H_5O$  (**1, 25a, 26a, 27a, 28a, 29a**),  
 $R^1=C_2H_5O, R^2=CH_3$  (**2, 25b, 26b, 27b, 28b, 29b**).

При алкилировании диэтилмалоната **1** и ацетоуксусного эфира **2** *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **24a** наблюдается синтез монозамещенных эфиров **25 a,б** с выходами 10 % и 15 % соответственно. В этих же условиях образуются *гем*-дизамещенные **26 a,б** и **27 a,б** соединения с выходами 25-50 %.

Вероятно (схема 7), что микроволновое излучение способствует удалению хлор-аниона из соединений **25 a,б** с образованием первичного катиона **A**, который в результате аллильной перегруппировки обратимо образует вторичный катион **Б**. В результате внутримолекулярной атаки катионов **A** и **Б** по полярной связи C–H образуются циклопентены **26 a,б** и винил-*гем*-дизамещенные циклопропаны **27 a,б**.



Дихлоркарбенированием циклических соединений **26a+27a** и **26б+27б** (схема 6) были получены соответствующие *гем*-дихлорциклопропаны **28a+29a** и **28б+29б** с суммарными выходами 60 % и 70 %.

К соединениям **28 a,б** (схема 6) мы пришли параллельно взаимодействием малонового **1** и ацетоуксусного эфиров **2** с *цис*-2,3-бис-дихлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном **24в** – продуктом циклопропанирования *цис*-1,4-дихлорбутена-2 **24a**. При это выходы производных диэтилмалонного **28a** и ацетоуксусного эфиров **28б** были одинаковы и составили 30 %.

Экспериментально установлено что, взаимодействие *цис*-1,4-дихлорбутена-2 **24a** с *CN*-кислотами **1**, **2** различного строения протекает с образованием моно- **25 a,б** и циклических **26 a,б** и **27 a,б** продуктов, которые были дихлорциклопропанированы в соединения **28 a,б** и **29 a,б** с выходом более



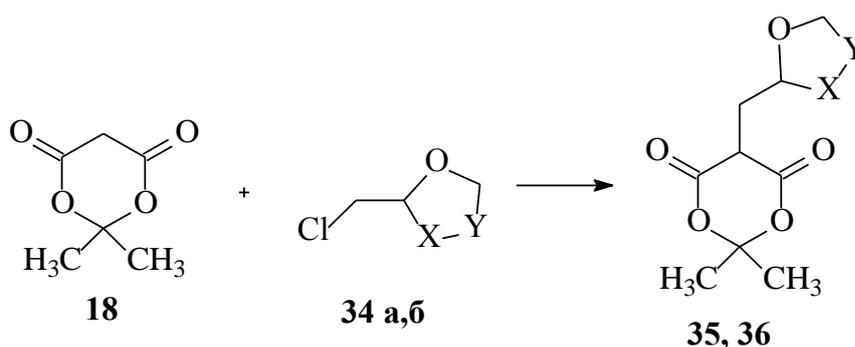
Количественное декарбоксилирование соединения **31** приводит к этиловому эфиру  $\gamma$ -1,3-диоксоланил-2-масляной кислоты **32**.

Известно, что барбитуровые кислоты обладают высокой биологической активностью, следовательно, их производные, содержащие диоксолановый фрагмент, могут представлять практический интерес. С этой целью мы осуществили конденсацию соединения **31** с мочевиной и получили соответствующий 1,3-диоксолановый барбитурат **33** с выходом 60 %.

2- и 4-хлорметил-1,3-диоксоланы **34 а,б** (схема 9) в изученных условиях с диэтилмалонатом **1** реагируют с крайне низкими выходами (< 3 %), однако при алкилировании кислоты Мельдрума **18** соединениями **34а,б** выход соответствующих циклоацеталей **35, 36** увеличивается (25 % и 30 %).

На основании выходов продуктов реакции **35** (25 %) и **36** (30 %) можно сделать вывод, что реакционная способность хлорметил-1,3-диоксоланов зависит от положения заместителя в цикле. Так, реагент **34а** менее активен, чем соединение **34б**.

Схема 9



X = O, Y = CH<sub>2</sub> (**34а, 35**);

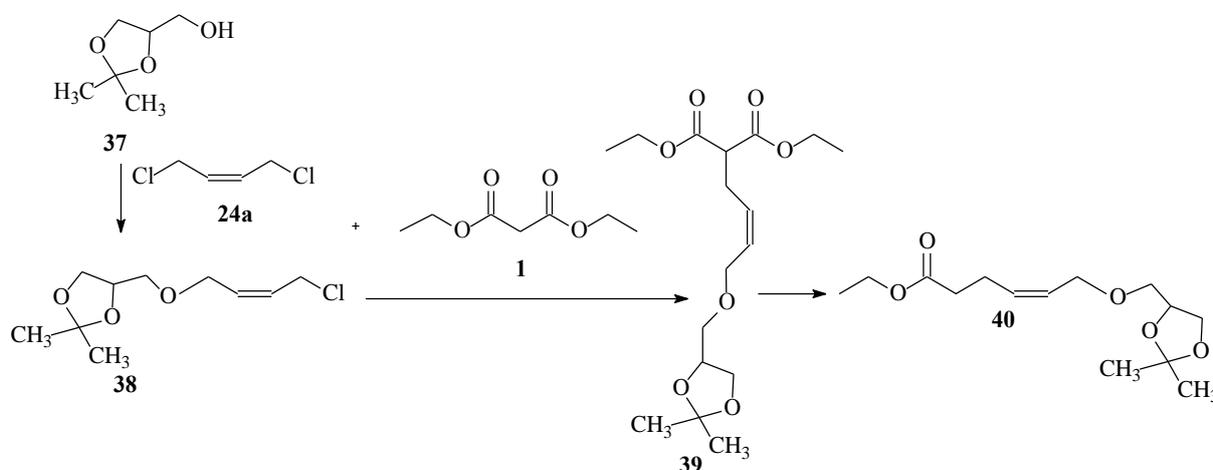
X = CH<sub>2</sub>, Y = O (**34б, 36**);

Нами получено ранее неописанное 1,3-диоксолановое производное **38** конденсацией кетала глицерина **37** с *цис*-1,4-дихлорбутеном **24а**. Для синтеза хлорида **38** были подобраны оптимальные условия реакции, позволяющие свести к нулю образование дважды замещенного производного **24а** (схема 10).

В результате алкилирования диэтилмалоната **1** хлорметилпроизводным **38** количественно образуется диэфир **39**, декарбоксилирование которого приводит к целевому производному 1,3-диоксоланкарбоновой кислоты **40** (схема 10).

Методом конкурентных реакций, оценив реакционную способность диэтилмалоната **1** в реакциях с замещенными галоидалкил-1,3-диоксоланами, мы установили, что 2-бром-этил-1,3-диоксолан **30** в 3 раза активнее соединения **38**.

Схема 10



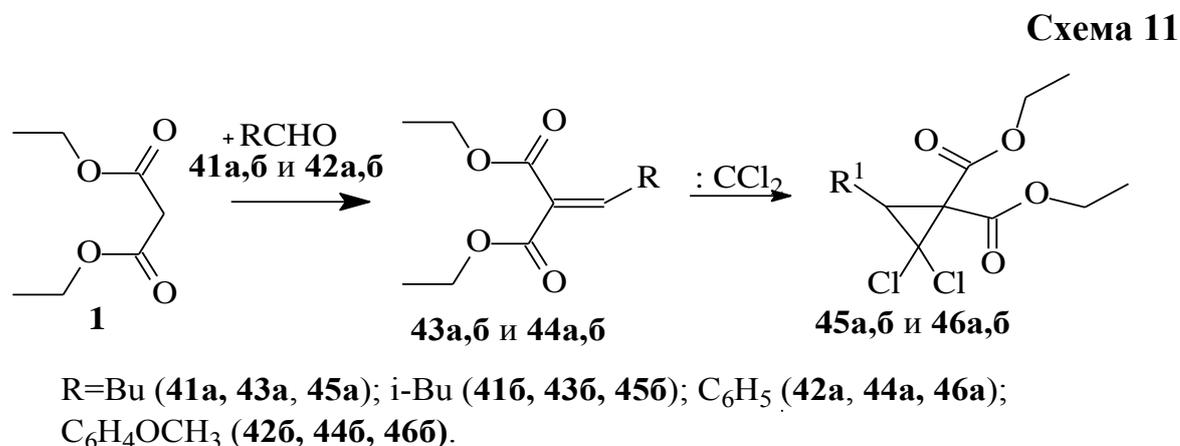
Итак, в результате проведенных высокоселективных реакций *C*-алкилирования диэтилмалоната **1** и кислоты Мельдрума **18** с высокой селективностью нам удалось получить целевые соединения, содержащие 1,3-диоксолановый фрагмент. Экспериментально подтверждено, что реакционная способность галоидалкил-1,3-диоксоланов зависит от природы галогена и алкильного остатка, а для галогенов уменьшается от брома к хлора.

### 2.3 Синтез и превращения спиро-*гем*-дихлорциклопропанов

Замещенные малонаты и барбитураты (пиримидин-2,4,6-трионы) обладают высокой биологической и фармакологической активностью и успешно используются в медицинской химии.

Нами были успешно синтезированы алкилиденмалонаты **43 а,б** и **44 а,б** конденсацией малонового эфира **1** с альдегидами **41 а,б** и **42 а,б**, которые

дихлоркарбенированы в спиро-*гем*-дихлорциклопропилмалонаты **45 а,б** и **46 а,б** (схема 11).



Установлено, что диэтилмалонат **1** вступает в реакцию Кневенагеля в присутствии ацетата пиридиния в бензоле с алифатическими **41 а,б** и ароматическими альдегидами **42 а,б** с выходами целевых соединений 82 % и 96 %. На основании выходов продуктов **43а** (82 %), **43б** (96 %), **44а** (90 %), **44б** (92 %) в реакции конденсации можно сделать вывод: реакционная способность алифатических альдегидов несколько ниже, чем активность ароматических соединений. В свою очередь, бутаналь **41а** менее активен, чем изобутаналь **41б**. Очевидно, это объясняется устойчивостью третичных карбанионов относительно первичных. Наличие метоксигруппы в соединении **44б** способствует повышению активности альдегида по сравнению с бензальдегидом **44а**.

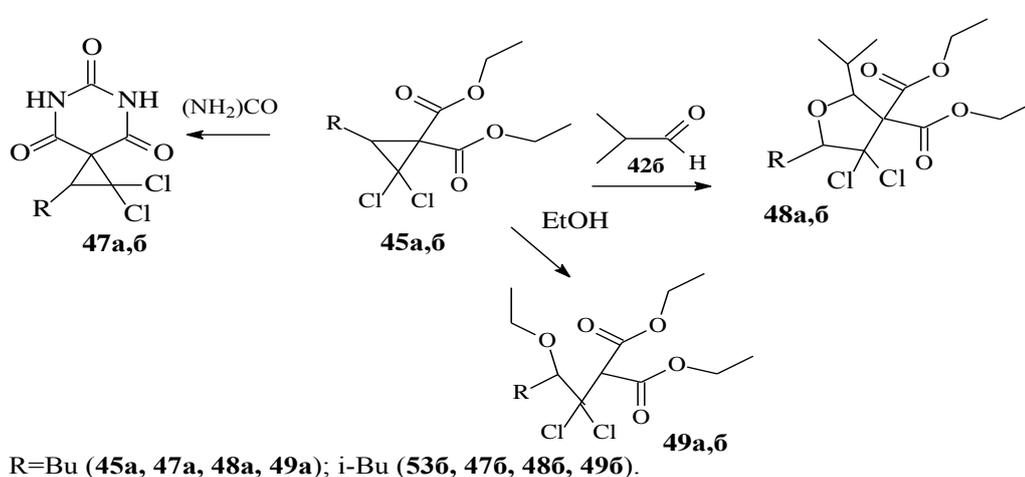
Полученные соединения **43 а,б** и **44 а,б** были дихлорциклопропанированы в спиросоединения **45 а,б** и **46 а,б**. Установлено, что алкилденмалонаты реагируют с дихлоркарбеном с выходом более 80 %. Арилиденмалонаты **44 а,б**, в отличие от алкилденмалонатов **43 а,б**, реагируют с карбеном при охлаждении с конверсией не более 30 % вследствие нежелательного осмоления реакционной массы.

Методом конкурентных реакций мы оценили относительную активность алкилденмалоната **43б** и арилиденмалонатов **44 а,б** в реакциях

дихлоркарбенирования и установили, что изобутилиденмалонат **436** в 4 раза активнее бензилиденмалоната **44a** и в 5 раз активнее метоксибензилиденмалоната **446**. Мы объясняем это тем, что в соединениях **44 a,б** стерически затруднено присоединение дихлоркарбена по двойной связи.

Дальнейшая трансформация спиродихлорциклопропан-диэтилмалоновых соединений **45 a,б** заключалась в синтезе замещенных барбитуратов **47 a,б** и разрушении циклопропанового фрагмента при действии кислот Льюиса – безводных хлоридов алюминия или титана IV (схема 12).

Схема 12



Установлено, что спиродихлорциклопропаны **45 a,б** конденсируются с мочевиной в производные барбитуровой кислоты **47 a,б** с выходом, близким к количественному.

Расщепление циклических систем в соединениях **45 a,б** проводили с помощью этанола **50** и изобутанала **416** в присутствии кислот Льюиса. Так, при взаимодействии спиросоединений **45 a,б** с альдегидом **416** наблюдаются фурановые производные **48 a,б** (выход 20-30 %), а при действии этанола на соединения **45 a,б** образовались эфиры **49 a,б** (выход 30 %).

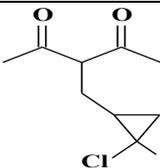
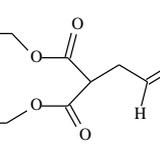
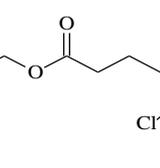
Таким образом, при алкилировании *CH*-кислот **1**, **2**, **12**, **18** карбо- и гетероциклическими реагентами были выделены ранее неописанные в литературе соединения, содержащие карбо- и гетероциклический фрагмент.

### 2.3 Области практического использования некоторых синтезированных соединений

Изучена возможность использования ряда синтезированных соединений в качестве биоактивных препаратов\*. Результаты испытаний веществ **13**, **16**, **21**, показавших наилучшие результаты гербицидной активности, представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Результаты первичного скрининга соединений

Препарат	Концентрация, мг/л	Длина побега, мм (ингибирование, %)	Масса побега, г (ингибирование, %)	Длина побега, мм (ингибирование, %)	
				Горох	Пшеница
 13	5	12 (56 %)	0,6 (+1 %)	-	-
	10	27 (4 %)	0,7 (+12 %)	-	-
	50	-	-	25 (42 %)	0,1 (20 %)
	100	-	-	26 (42 %)	0,1 (20 %)
 16	5	40 (3 %)	0,6 (0 %)	-	-
	10	34 (18 %)	0,5 (2 %)	-	-
	50	-	-	93 (23 %)	0,2 (0 %)
	100	-	-	57 (53 %)	0,1 (45 %)
 21	5	34 (+20 %)	0,7 (+20 %)	-	-
	10	23 (18 %)	0,6 (+0 %)	-	-
	50	-	-	16 (65,6 %)	0,08 (25,4 %)
	100	-	-	22 (51 %)	0,08 (25,3 %)
Эталон	5	15 (63 %)	0,5 (12 %)	-	-
	10	11 (72 %)	0,5 (12 %)	-	-
	50	-	-	35 (71 %)	0,1 (44 %)
	100	-	-	32 (74 %)	0,1 (50 %)
Контроль (без гербицидов)	-	41	0,6	20	-

Результаты испытаний на пшенице показали заметную гербицидную активность препарата **16** по ингибированию длины и массы проростков.

\* Исследования проводились в лаборатории препаративных форм биологических испытаний ГБУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений» под руководством В.М. Кузнецова.

Отмечена ростостимулирующая активность препаратов **13** и **21** при их действии на побеги гороха.

### **Оценка антиоксидантной активности соединений **33** и **476** *in vitro* \***

Исследования ряда веществ были проведены *in vitro* на модельных системах, генерирующих активные формы кислорода (АФК), и системах, модулирующих реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) с использованием экспресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилюминесценции – свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов. В качестве контроля использовали модельные системы, в которые вместо исследуемых веществ добавляли 0,9 % физиологического раствора в том же объеме.

Результаты свидетельствуют о том, что соединение **33** обладает антиокислительными свойствами. Полученные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения производных барбитуратов.

### **Оценка антикоррозионной активности соединений **21** и **22****

Испытания химических соединений на степень защиты от коррозии проводились на приборе Монитор-2М по известной ранее методике (табл. 3). В электрохимических ячейках искусственно создавались условия водооборотных систем. Используемые в качестве электродов образцы были изготовлены из стали 20.

Среда для исследований: 1 М раствор HCl. Концентрация активного вещества на 1 л раствора: 50 ppm. Исследуемые вещества были растворены в 1,4-диоксане. Продолжительность исследования для каждого вещества составляла 8 ч, а количество повторений исследования – 3, после чего результаты усредняли. Температура помещения и среды составляла 23-25 °С.

---

\* Исследования проводились в Центральной научной лаборатории ГБОУ ВО БГМУ под руководством д.м.н., проф. Р.Р. Фахрутдинова.

Таблица 3

**Защитный эффект исследуемых соединений**

<b>Исследуемое вещество</b>	<b>Скорость коррозии, мм/год</b>	<b>Степень защиты, %</b>
Контроль (без ингибитора)	1,05	-
С ингибитором ИНК-1	0,29	72
С ингибитором ИНК-1 и <b>21</b>	0,20	81
С ингибитором ИНК-1 и <b>22</b>	0,16	85

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые вещества обладают защитной способностью, что подтверждает перспективность их дальнейшего изучения.

**Исследования соединений 33 и 476 на цитотоксичность \***

В качестве тест-системы выбраны клеточная линия Т-лимфоцитов человека (Jurkat) и условно-нормальные клетки почки человека (HEK293). Исследуемые вещества добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1 % ДМСО) на следующий день после посева и инкубировали 48 ч. По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire Multimode Plate Readers («Perkin Elmer», США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100 %, где клетки инкубировали при отсутствии соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0,1 %). Эксперименты проводились в двух биологических повторностях.

---

\* Исследования проводились в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН под руководством д.б.н. Ю.В. Вахитовой

Результаты свидетельствуют о том, что соединение **33** обладает цитотоксичной способностью, что дает основание рекомендовать данный реагент для дальнейших исследований.

По результатам биологических испытаний среди впервые синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие гербицидной активностью (**13, 16, 21**), антиоксидантными и цитотоксичными свойствами (**33, 476**), антикоррозионной способностью (**21, 22**). Полученные данные дают основание рекомендовать эти вещества для дальнейших биологических испытаний.

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые эфиры алкилированием *СН*-кислот (диэтилмалоната, этилацетоацетата, ацетилацетона, кислоты Мельдрума) 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропанами. Найдено, что использование микроволнового излучения при *С*-алкилировании малонового и ацетоуксусного эфиров, в отличие от термического нагрева, позволяет сократить время реакции в 6 раз.

2. Декарбоксилированием *гем*-дихлорциклопропилмалонатов с высокими выходами и селективностью получены соответствующие этиловые эфиры полихлорциклопропанкарбоновых кислот.

3. Алкилированием диэтилмалоната, ацетоуксусного эфира и кислоты Мельдрума галоидалкил-1,3-диоксоланами в присутствии карбоната калия в ацетонитриле синтезированы соответствующие сложные эфиры *СН*-кислот.

4. Впервые осуществлен селективный синтез спиро-*гем*-дихлорциклопропанов. Установлено, что при расщеплении их карбоцикла этанолом образуются простые этиловые эфиры, а при конденсации с альдегидом – полизамещенные тетрагидрофураны.

5. Показано, что конденсация замещенных диэтилмалонатов с мочевиной в присутствии этилата натрия протекает с образованием соответствующих барбитуратов с выходом 70-90 %.

6. По результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие гербицидной активностью, антиоксидантными и цитотоксичными свойствами, а также антикоррозионной способностью, что дает основание рекомендовать синтезированные соединения для дальнейшего изучения областей их эффективного использования.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Борисова, Ю. Г. Синтез *гем*-дихлорциклопропилметилмалонатов / Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, А. Н. Казакова, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, Вып. 1. – С. 156-158.

2. Раскильдина, Г. З. Получение этиловых эфиров полихлорциклопропанкарбоновых кислот / Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, Вып. 8. – С. 1381-1383.

3. Борисова Ю.Г. Новые пути получения производных *гем*-циклопентендикарбоновых кислот / Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, В. М. Яныбин, Р. М. Султанова, Л. В. Спирихин, С. С. Злотский // Доклады академии наук. – М.: Наука, 2016. – Т. 466, № 2. – 174-176.

4. Borisova, Yu. G. Synthesis of *gem*-dichlorocyclopropylmethylmalonates and decarboxylation / Yu. G. Borisova, G. Z. Raskildina, S. S. Zlotsky // Roumanian Journal of Chemistry. – 2016. – 61 (1). – С. 29-33.

5. Борисова, Ю. Г. *Гем*-дихлорциклопропаны, содержащие ацетилацетиленовый фрагмент в боковой цепи / Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, Вып. 9. – С. 1564-1566.

6. Раскильдина, Г. З. Конденсация *CN*-кислот с *цис*-1,4-дихлорбут-2-еном / Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова, Е. А. Яковенко, Л. В. Спирихин, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, Вып. 1. – С. 157-159.

7. Раскильдина, Г. З. Регуляторы роста растений на основе циклических кеталей и их производных / Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова, Н. Н. Михайлова, Л. М. Мрясова, В. М. Кузнецов, С. С. Злотский // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. – 2017. – Т. 60, Вып. 1. – С. 95-101.

8. Борисова, Ю. Г. Алкилирование *CN*-кислот галоидалкил-1,3-диоксоланами / Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, Л. В. Спирихин, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, Вып. 2. – С. 161-168.

9. Борисова, Ю. Г. Синтез новых спироциклопропилмалонатов и барбитуратов / Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Доклады академии наук. – М.: Наука, 2017. – Т. 476, № 1. – 177-182.

10. Патент на полезную модель. № 2615765 от 11.04.16. Способ получения диалкилциклопент-3-ен-1,1-дикарбоксилата / С. С. Злотский, С. А. Красько, Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова.

11. Борисова, Ю. Г. Синтез *гем*-дихлорциклопропанкарбоксилатов / Ю. Г. Борисова, Е. А. Яковенко, Ю. Э. Булатова, Г. З. Раскильдина // Достижения молодых ученых: Химические науки: тез. докл. II Всеросс. молодежн. конф. – Уфа, 2016. – С. 70.

12. Борисова, Ю. Г. Конденсация диэтилмалоната с замещенными ароматическими альдегидами / Ю. Г. Борисова, Е. А. Яковенко, Ю. Э. Булатова, Г. З. Раскильдина // Химические проблемы современности: тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. – Донецк, 2016. – С. 107.

13. Хисматуллина, А. Р. Синтез диэтил-2,2-дихлоро-3-пропилциклопропан-1,1-дикарбоксилата / А. Р. Хисматуллина, Ю. Э. Булатова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина // Успехи синтеза и

комплексообразования: тез. докл. I Всеросс. молодёжн. школы-конф. – М., 2016. – С. 191.

14. Борисова, Ю. Г. Синтез этиловых эфиров, содержащих полихлорциклопропановый фрагмент / Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова // ОргХим-2016: сб. тез. докл. Кластера конф. по органической химии. – СПб.: ООО «Изд-во ВВМ», 2016. – С. 5.

15. Борисова, Ю. Г. Синтезы на основе диэтил-2-алкилиденмалонатов / Ю. Г. Борисова, Ю. И. Булатова, Е. А. Яковенко, Г. З. Раскильдина // Современные достижения химических наук: сб. тр. Всеросс. юбилейн. конф. с междунар. участием, посвященной 100-летию Пермского государственного университета. – Пермь, 2016. – С. 47.