

*На правах рукописи*



**ВАЛИЕВ ВАДИМ ФИРДАВИСОВИЧ**

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ОКСИМЕТИЛ– И ХЛОРМЕТИЛ–1,3–  
ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНОВ И ГЕМ–ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа – 2017

Работа выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Научный руководитель: кандидат химических наук  
**Раскильдина Гульнара Зинуровна**

Официальные оппоненты: **Яковлева Марина Петровна**  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБУН «Уфимский институт химии» РАН/  
лаборатория биорегуляторов насекомых,  
старший научный сотрудник

**Ахмадиев Наиль Салаватович**  
кандидат химических наук,  
ФГБУН «Институт нефтехимии и катализа» РАН/  
лаборатория гетероатомных соединений,  
младший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет»

Защита состоится «9» февраля 2018 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 ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» 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 исследования

Поиск новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, остаётся одной из важнейших задач современной синтетической органической химии. Среди них особое место занимают производные *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов. Это очень распространённый класс карбо- и гетероциклических соединений, которые применяются в качестве ингибиторов коррозии, растворителей, пластификаторов, ПАВ и других реагентов. Не менее важным является разработка новых синтетических методов, особенно на основе коммерчески доступных исходных реагентов: алкены, диены, хлороформ, межфазные катализаторы – для карбоциклов и  $\alpha$ -окиси, гликоли, карбонильные соединения – для гетероциклов.

Однако существующие пути получения производных *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов в ряде случаев мало эффективны, поскольку требуют значительных затрат времени, при сравнительно небольших выходах целевых продуктов. В этой связи настоящая работа, направленная на усовершенствование способов синтеза карбо- и гетероциклических соединений с помощью реакций *O*- и *N*-алкилирования, важна и актуальна.

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

### Цель работы

Разработка и усовершенствование методов синтеза простых и сложных эфиров, аминов и аминоспиртов на основе реакций оксиметил- и хлорметил-1,3-диоксациклоалканов и *гем*-дихлорциклопропанов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- синтез новых веществ на основе оксиметил-1,3-диоксациклоалканов;
- получение ранее неизвестных вторичных и третичных аминов, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты, и реакции на их основе;
- разработка методов синтеза *гем*-дихлорциклопропановых и 1,3-диоксолановых производных 6-метилурацила;
- определение областей и оценка эффективности практического применения полученных соединений.

### **Научная новизна**

1 Впервые выполнено *O*-алкилирование и *O*-ацилирование гидроксильных групп циклических кеталей триолов, что позволило получить ранее неописанные соответствующие простые и сложные эфиры.

2 Впервые разработан метод каталитического расщепления алкоксиметил-1,3-диоксациклоалканов до полифункциональных 1,2- и 1,3-диолов. Установлена их относительная реакционная способность методом конкурентных реакций.

3 Получены ранее неизвестные вторичные и третичные амины, содержащие *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксацикловый фрагменты, в условиях термического нагрева и микроволнового излучения.

4 Разработан эффективный метод синтеза *гем*-дихлорциклопропановых и 1,3-диоксолановых производных 6-метилурацила. Получена смесь *N*<sup>1</sup>-, *N*<sup>3</sup>-монозамещенных 6-метилурацилов в условиях межфазного катализа, а на глубоких стадиях *N*-алкилирования синтезированы дважды замещенные урацилы.

### **Практическая значимость работы**

По результатам биологических испытаний на гербицидную активность на проростках пшеницы и гороха выявлены вторичные и третичные амины, содержащие *гем*-дихлорциклопропановый фрагмент, которые могут применяться в качестве химических средств защиты растений.

Показана возможность использования новых производных урацила, содержащих карбо- и гетероциклические фрагменты, в качестве реагентов, способных подавлять генерацию активных форм кислорода и стимулировать процессы перекисного окисления в среде, содержащей липопротеиды.

Согласно проведённым исследованиям определено, что синтезированные 1-бензил-4-[(2,2-дихлороциклопропил)метил]пиперазин и *N*-бензил-(1,3-диоксолан-4-ил)-метиламин обладают противомикробной активностью.

### **Методология и методы исследований**

Методология исследований заключалась в изучении способов получения разнообразных соединений на основе реакций оскиметил- и хлорметил-1,3-диоксациклоалканов и *гем*-дихлорциклопропанов. При этом использовались следующие методы исследований:

– количественный анализ реакционной смеси при проведении исследований осуществлялся методом газожидкостной хроматографии;

– для идентификации отдельных компонентов, образуемых в ходе реакции, применялась тонкослойная хроматография;

– установление структуры выделенных соединений осуществлялось на основании методов хроматомасс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно выполнял все эксперименты, лично обрабатывал полученные данные, принимал участие в постановке задач, планировании эксперимента, подготовке статей и тезисов докладов к публикациям, а также обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением широко апробированных, а также оригинальных методов и методик. Экспериментальные исследования были осуществлены на оборудовании, прошедшем государственную проверку. Материалы диссертационной работы представлены на Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Абзаково, 2015 г.); VIII Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2015 г.); I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016); Международном кластере конференций по органической химии «ОргХим – 2016» (Санкт-Петербург, 2016 г.); XXX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив – 2016» (Уфа, 2016 г.); X Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2016 г.); IV Международной научной конференции «Advances in synthesis and complexing» (Moscow, 2017 г.).

### **Соответствие паспорту заявленной специальности**

Тема и содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 02.00.03 - «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений...»; п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул...».

### **Публикации**

По результатам исследований диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, из которых 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 7 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

## Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав, основных выводов и рекомендаций; содержит 144 страницы машинописного текста, в том числе 16 таблиц, 2 рисунка, список использованной литературы, состоящий из 120 наименований, и 3 приложения.

*Выражаю глубокую благодарность зав. каф. «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «УГНТУ» С.С. Злотскому за постоянное внимание, интерес и неоценимую помощь в работе и зав. лаб. «Физико-химические методы анализа» УфИХ РАН, к.х.н. Л.В. Спирихину за советы и участие в обсуждении спектров ЯМР.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

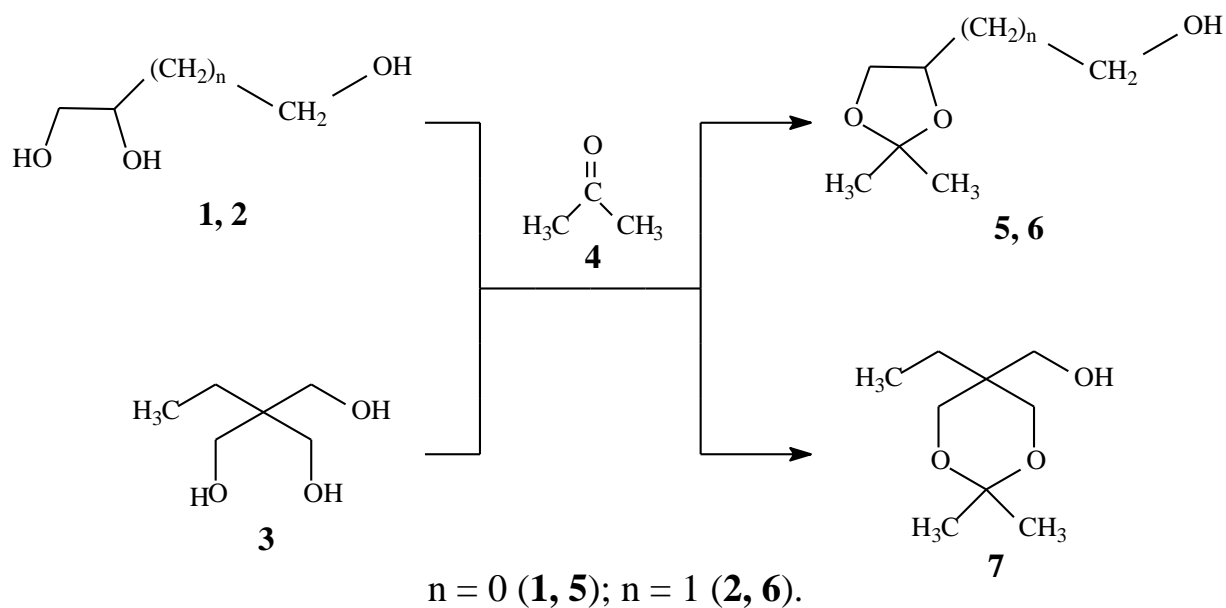
**Во введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**В первой главе** приведены результаты анализа литературных данных, который состоит из четырёх разделов. В первом разделе обсуждаются общие методы синтеза гидроксид-1,3-диоксациклоалканов и синтез простых и сложных эфиров на их основе, во втором – кислотнo-каталитическое расщепление циклических кеталей и ацеталей, в третьем – реакции *N*-алкилирования аминов галоидсодержащими гетероциклическими соединениями, в четвертом – взаимодействие замещённых *гем*-дихлорциклопропанов с *N*-нуклеофилами.

**Во второй и третьей главе**, в которых представлены обсуждение результатов проведённых исследований и экспериментальная часть, описаны методики синтеза простых и сложных эфиров, аминов, аминспиртов и производных 6-метилурацила на основе реакций оскиметил- и хлорметил-1,3-диоксациклоалканов и *гем*-дихлорциклопропанов.

***Конденсация карбонильных соединений с триолами и реакции полученных оксиалкил-1,3-диоксациклоалканов.***

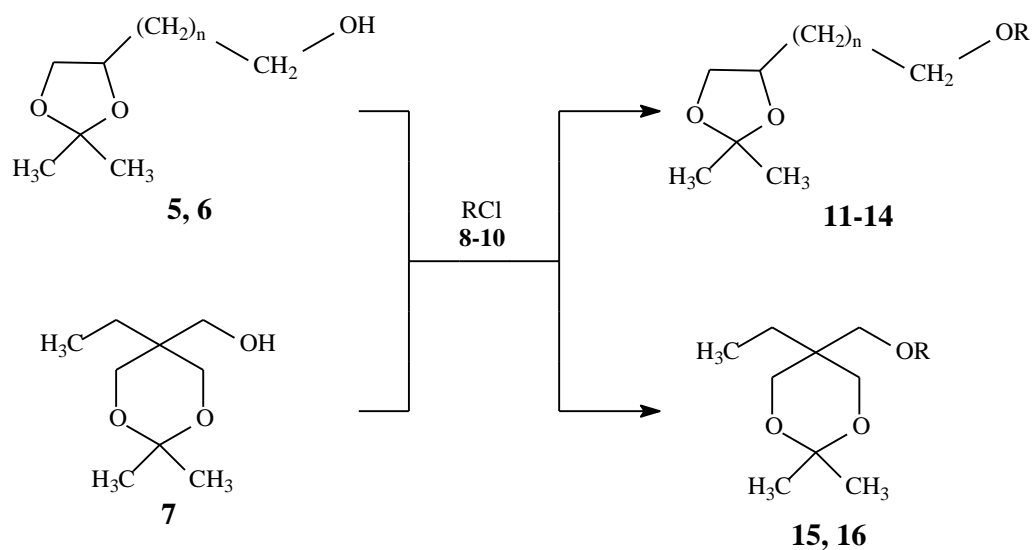
Конденсацией исследуемых триолов, в частности глицерина **1**, 1,2,4-бутантриола **2**, этриола **3** с ацетоном **4** были получены соответствующие оксиалкил-1,3-диоксоциклоалканы **5–7**.



Реакция осуществлялась десятикратным избытком ацетона при комнатной температуре в течение 18 часов. Использовался катализатор *para*-толуолсульфокислота (ПТСК). Выход соответствующих кеталей триолов **5–7** составил более 91 %.

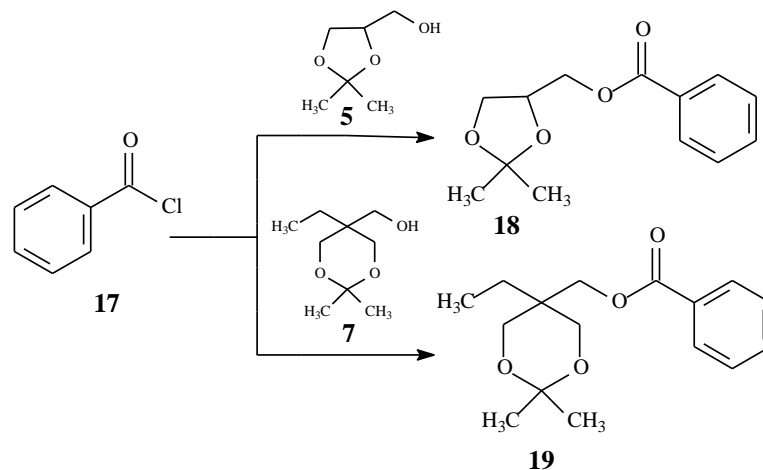
Полученные в ходе ацетализации гетероциклические спирты **5–7** подвергались дальнейшему *O*-алкилированию 1,4-дихлорбутеном-2 **8**, хлористым аллилом **9** и бензилхлоридом **10** в условиях межфазного катализа.

Алкилирование ацеталей **5–7** в присутствии Катамина-АБ протекает гладко в мягких условиях с сохранением 1,3-диоксоцикланового фрагмента. Образование соответствующих простых эфиров **11–16** наблюдалось с выходами более 77 %.



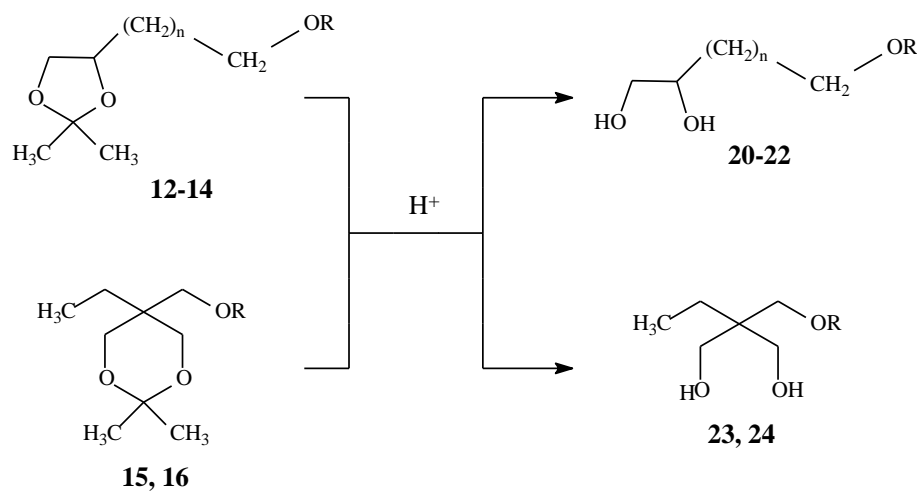
$R = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Cl})\text{CH}_2\text{Cl}$  (**8, 11**);  $R = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$  (**9, 12, 14, 15**);  $R = \text{Bn-}$  (**10, 13, 16**)  
 $n = 0$  (**5, 11-13**);  $n = 1$  (**6, 14**).

Также гетероциклические спирты **5**, **7** были вовлечены в реакцию *O*-ацилирования хлорангидридом бензойной кислоты **17** с образованием соответствующих сложных эфиров **18**, **19** с высокими выходами (80 % и 72 %).



Реакцию проводили при комнатной температуре, эквимолярном соотношении исходных реагентов, в качестве растворителя и акцептора соляной кислоты использовали пиридин. Следует отметить, что *O*-ацилирование 1,3-диоксанового производного **7** в изученных условиях протекает несколько хуже в сравнении с 4-[(окси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксоланом **5**.

1,2- и 1,3-диолы, содержащие функциональные группы, широко используются в синтезе биологически активных и лекарственных препаратов. В связи с этим была проведена деацетализация полученных эфиров **12–16** 2 %-ным водным раствором серной кислоты, что привело к требуемым вицинальным диолам **20–24** с выходами 60 – 87 %.



R =  $-CH_2CHCH_2$  (**12**, **14**, **15**, **20**, **22**, **23**); R = Bn- (**13**, **16**, **21**, **24**)  
n = 0 (**12**, **13**, **20**, **21**); n = 1 (**14**, **22**).

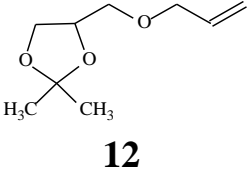
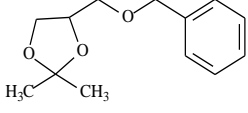
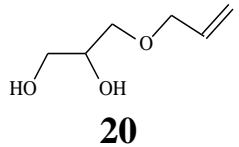
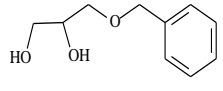
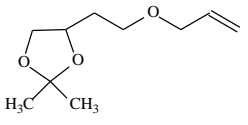
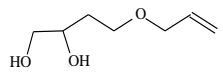
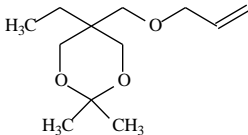
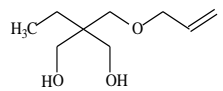


Однако, в этих условиях в соединениях **18, 19** одновременно с разрушением гетероцикла омыляется сложноэфирная группа, что не позволяет получить соответствующие сложные моноэфиры.

Для определения устойчивости кислородсодержащих циклов в полифункциональных циклических эфирах в условиях кислотного гидролиза в присутствии 2 %-ного раствора  $H_2SO_4$  и оценки их относительной реакционной способности методом конкурентных реакций исследовано каталитическое расщепление соединений **12–15**. Конверсия ацеталей не превышала 30 %. Расчёт относительной реакционной способности проводили методом ГЖХ.

Согласно полученным результатам (таблица 1), удаление аллилокси группы от 1,3-диоксаланового кольца не влияет на скорость расщепления, в то время как аллиловый эфир **12** в три раза активнее бензилового **13**, а 5-члененный цикл **12** разрушается в четыре раза легче, чем 6-члененный **15**. Этот факт, по-видимому, обусловлен стабилизирующим влиянием фенильного заместителя в случае **13** и большей устойчивостью диоксанового кольца **15** по сравнению с диоксолановым **12** в кислой среде.

Таблица 1 - Относительная реакционная способность полифункциональных циклических эфиров **12-15** при расщеплении 2 % раствором  $H_2SO_4$  (мольное соотношение реагентов = 1:1,  $T = 60\text{ }^\circ\text{C}$ )

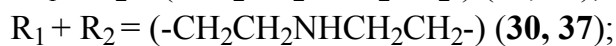
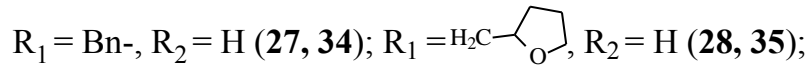
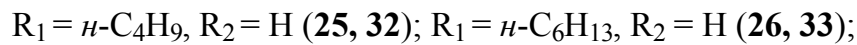
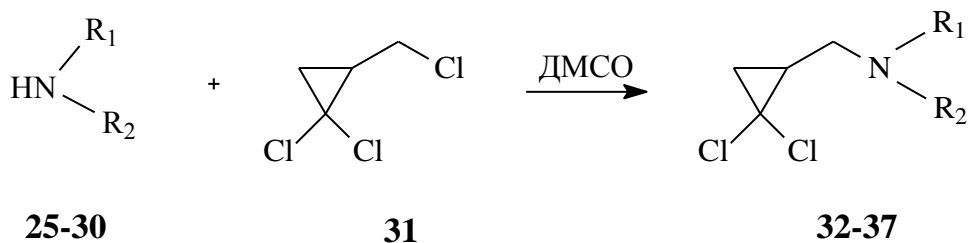
Исходные соединения		Продукты реакции		Относительная активность, C/D
A	B	C	D	
 <b>12</b>	 <b>13</b>	 <b>20</b>	 <b>21</b>	3/1
	 <b>14</b>		 <b>22</b>	1/1
	 <b>15</b>		 <b>23</b>	4/1

Разработанный метод позволяет с высокой селективностью получать простые эфиры триолов, которые являются ключевыми соединениями в

производстве ди- и полиэфиров, моноэфиров окси- и аминокислот гетероциклов с высокой биологической активностью.

**Синтез вторичных и третичных аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксациклановый фрагменты.**

Для получения аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент, были применены промышленно-доступные первичные (бутиламин **25**, гексиламин **26**, бензиламин **27**, тетрагидрофуруриламин **28**) и вторичные (морфолин **29**, пиперазин **30**) амины и исходный 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропан **31**. Взаимодействием карбоцикла **31** с трехкратным избытком **25–30** в среде ДМСО при температуре 70 - 75 °С с выходами 81 – 93 % получены соответствующие амино-гем-дихлорциклопропаны **32–37**.



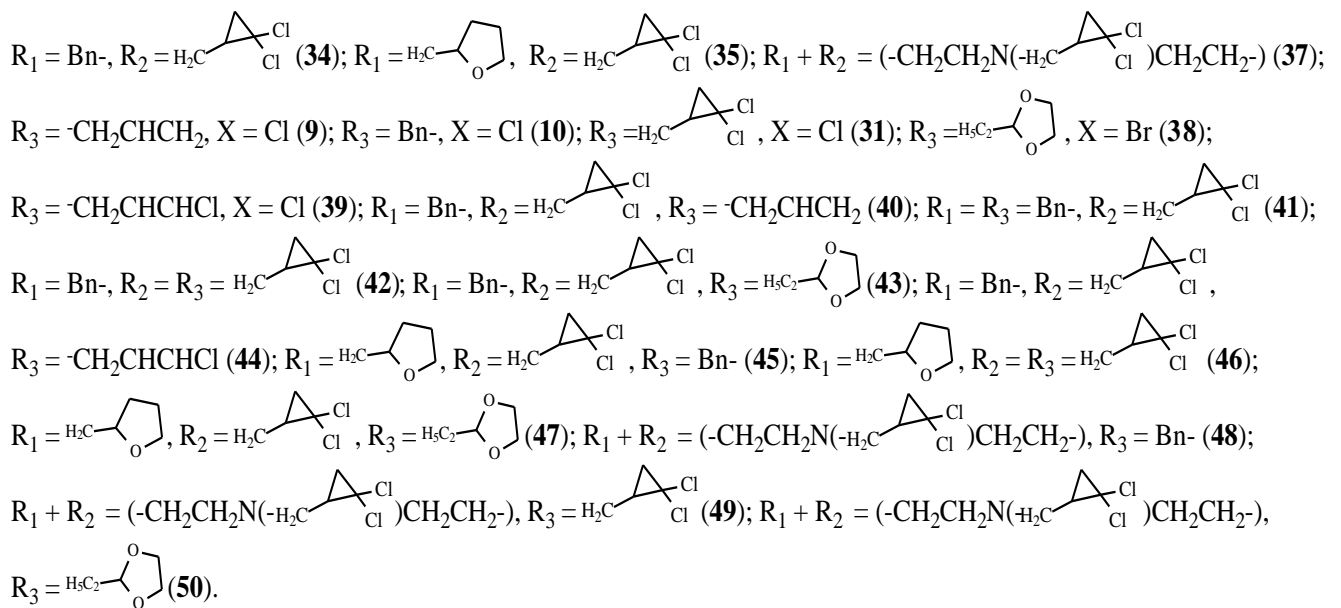
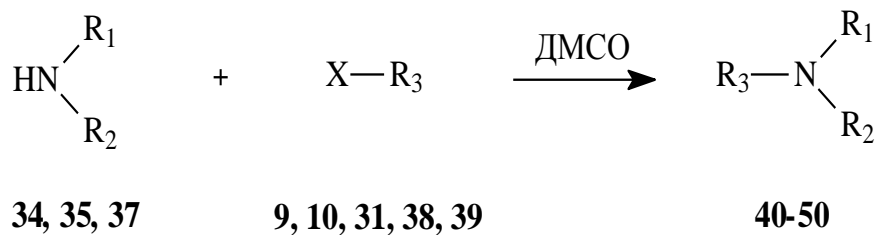
Существенное влияние на процесс *N*-алкилирования оказывает природа и структура заместителей при атоме азота. При взаимодействии 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропана **31** с линейными аминами **25**, **26** достигаются наибольшие выхода целевых продуктов (более 93 %) за наименьшее время реакции.

Синтез монозамещенных производных **32–35**, **37** усложняется протеканием реакций повторного *N*-алкилирования. Однако в подобранных условиях (соотношение исходных реагентов, температура и продолжительность реакции) происходит подавление этого процесса и увеличение выходов монозамещенных продуктов.

В ходе исследования изучено *N*-алкилирование синтезированных вторичных аминов **34**, **35**, **37**, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент, различными галогеналкилпроизводными (в частности хлористым аллилом **9**, хлористым бензилом **10**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **31**,

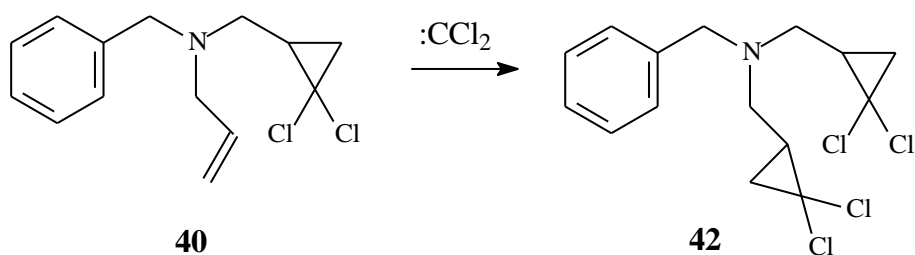
2-бромэтил-1,3-диоксоланом **38** и транс-1,3-дихлорпропеном **39**). Синтезы проводились в среде ДМСО при эквимольном соотношении исходных реагентов. Выход целевых продуктов **40–50** зависит от условий и находится в интервале 20 – 90 % .

Наиболее активно протекает взаимодействие вторичных аминов **34, 35, 37** с 2-бромэтил-1,3-диоксоланом **38**, а наименее активно – с 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **31**. В изученных условиях транс-1,3-дихлорпропен **39** оказался существенно менее активным, чем хлористый аллил **9**.



Также был осуществлён встречный синтез соединения **42**, который заключался в дихлоркарбенировании непредельного третичного амина **40** в условиях межфазного катализа.

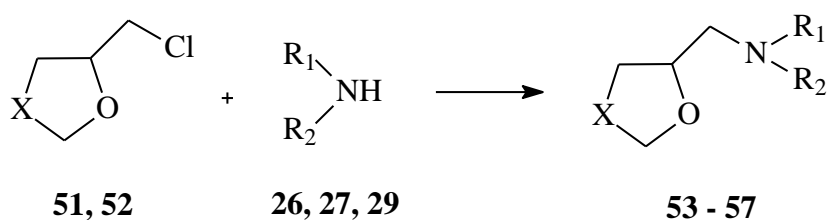
Дихлорциклопропанирование *N*-бензил-*N*-[(2,2-дихлорциклопропил)-метил]проп-2-ен-1-амин **40** проводили по реакции Макоши в условиях межфазного катализа при  $T = 45 - 50 \text{ }^\circ\text{C}$  в двухфазной системе: хлороформ – акцептор карбена, концентрированный раствор гидроксида натрия и катализатор.



Соответствующий целевой продукт **42** был получен с низким выходом (менее 20 %). Следует отметить, что замена катализатора катамина АВ на ТЭБАХ на ход реакции существенно не повлияла. Таким образом, данный метод не может рассматриваться как альтернатива исчерпывающему алкилированию бензиламина **27** 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном **31**, поэтому встречного синтеза соединений **46**, **49** не проводилось.

**Синтез вторичных и третичных аминов, содержащих гетероциклический фрагмент.**

Известно, что амины, содержащие гетероциклический фрагмент, широко используются в органическом синтезе и находят применение в различных областях науки и техники. Нами изучено взаимодействие 4-хлорметил-1,3-диоксолана **51** и 2-хлорметилтетрагидрофурана **52** с соответствующими промышленно-доступными аминами (гексиламин **26**, бензиламин **27** и морфолин **29**).



X = O (**51**); X = CH<sub>2</sub> (**52**); R<sub>1</sub> = n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sub>2</sub> = H (**26**); R<sub>1</sub> = Bn-, R<sub>2</sub> = H (**27**);  
 R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) (29); R<sub>1</sub> = n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = O (**53**);  
 R<sub>1</sub> = Bn-, R<sub>2</sub> = H, X = O (**54**); R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), X = O (**55**);  
 R<sub>1</sub> = n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>2</sub> (**56**); R<sub>1</sub> = Bn-, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>2</sub> (**57**).

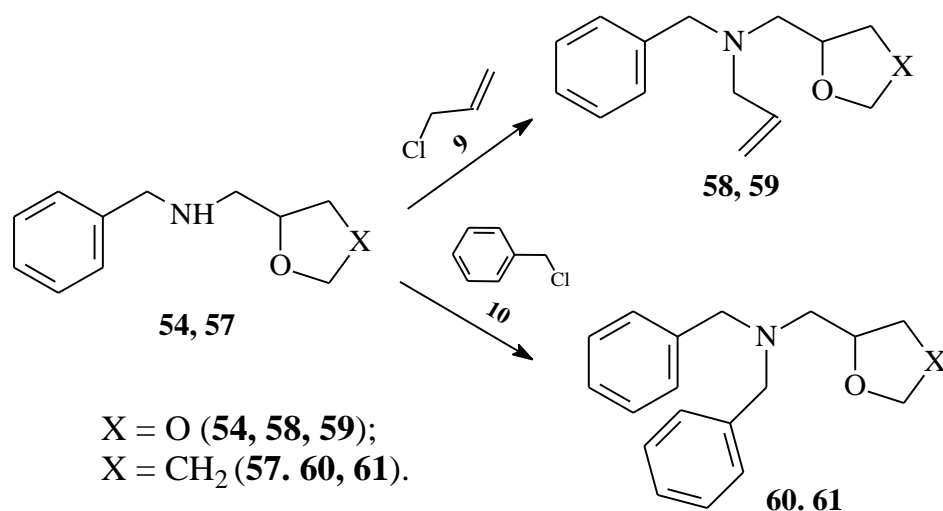
Амины **26**, **27**, **29** с приемлемыми выходами в среде ДМСО в условиях межфазного катализа замещают галоген в гетероциклах **51**, **52** с образованием соответствующих продуктов **53–57**.

4-хлорметил-1,3-диоксолан **51** и 2-хлорметилтетрагидрофуран **52** в реакциях с первичными и вторичными аминами малоактивны, и выход целевых продуктов **52–54** при проведении реакции в условиях межфазного катализа при T = 70-80 °C

за 6 часов не превышает 50 %. Интенсификация процесса микроволновым излучением позволяет сократить время реакции до 30 минут, а также повысить выход аминокеталей **53–55** до 75 – 88 % и аминов **56, 57** до 55 – 60 %. Существенное влияние на процесс *N*-алкилирования оказывает природа и структура заместителей при атоме азота.

Методом конкурентных реакций обнаружено, что 4-хлорметил-1,3-диоксолан **51** в 2 раза активнее 2-хлорметилтетрагидрофурана **52** в реакциях *N*-алкилирования первичных аминов **26, 27**.

В результате *N*-алкилирования *N*-бензил-(1,3-диоксолан-4-ил)-метиламина **54** и 1-фенил-*N*-(тетрагидрофуран-2-илметил)метанамина **57** хлористым аллилом **9** и хлористым бензилом **10** образуются соответствующие третичные гетероциклические амины **58–61**. Синтез проводился в среде ДМСО при эквимолярном соотношении исходных реагентов в условиях межфазного катализа. Интенсификация процесса микроволновым излучением позволяет получить соединения **58–61** с выходами 45 – 85 %.



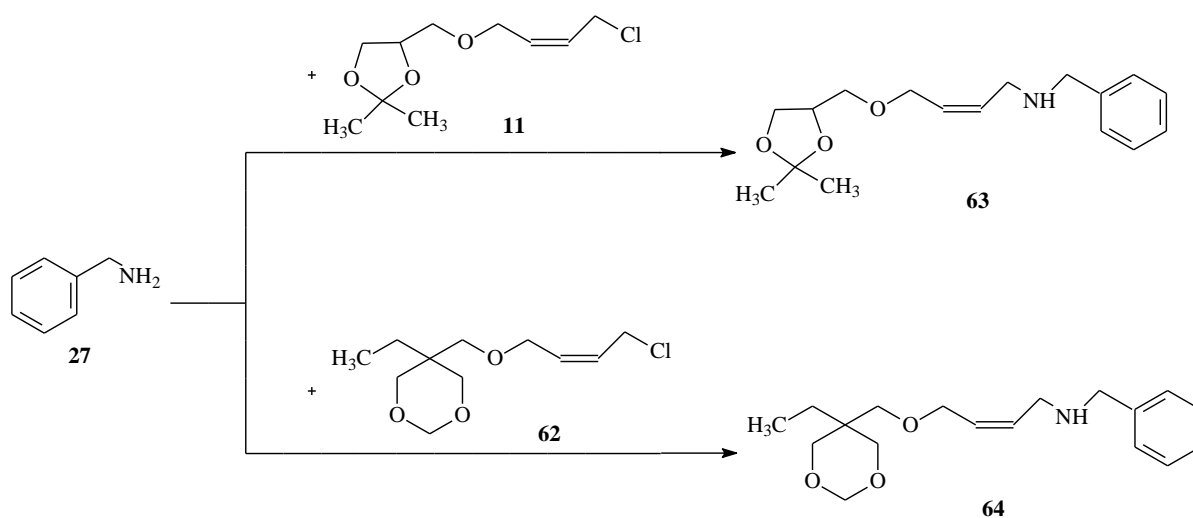
Отметим, что вторичные гетероциклические амины **54, 57** существенно менее активны, чем соответствующий карбоциклический **34**.

Методом конкурентных реакций установлено, что при данном синтезе соединение **54** с 1,3-диоксолановым кольцом и амин **57** с тетрагидрофурановым циклом являются равноактивными.

Конденсация кетали глицерина и формали этидиола с *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **8** приводит к образованию производных **11, 62** с аллильной группой  $CH_2Cl$ . Для синтеза хлоридов **11, 62** были подобраны оптимальные условия, которые позволяют практически к нулю свести образование дважды

замещённых производных **8**. *N*-алкилирование бензиламина **27** хлорметилпроизводными **11**, **62** протекает с количественным образованием вторичных аминов **63**, **64**.

Синтез соединений **63**, **64** проводился в среде ДМСО в условиях межфазного катализа при  $T = 70 - 75$  °С. Отметим, что *N*-алкилирование бензиламина **27** хлорметилпроизводными **11**, **62** протекает с образование целевых продуктов с приемлемыми выходами (более 75 %) без интенсификации процесса микроволновым излучением (в отличие от 4-хлорметил-1,3-диоксолана **51**).



Структура циклоацетального фрагмента в соединениях **11**, **62** существенного влияния на выход вторичных аминов **63**, **64** не оказывает, поскольку не наблюдается должного стерического эффекта на алкилирующий атом хлора.

Описанные реакции могут лечь в основу препаративного способа получения вторичных и третичных аминов, содержащих циклоацетальные фрагменты.

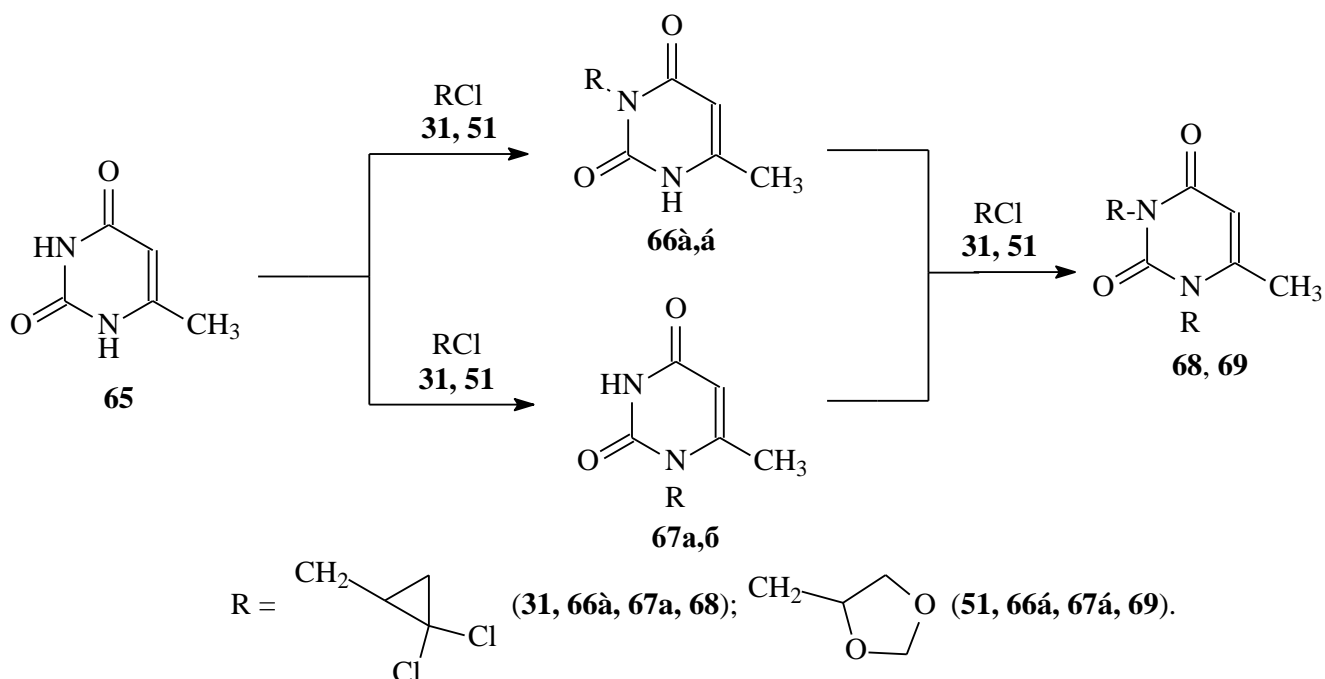
**Синтез производных 6-метилурацила, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты.**

6-метилурацил (6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион) **60** и его производные обладают широким спектром биологической и фармакологической активности и успешно используются в медицинской химии.

При алкилировании 6-метилурацила **65** 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **31** и 4-хлорметил-1,3-диоксоланом **51** в среде диметилформаида в присутствии эквивалентного количества  $K_2CO_3$  и каталитических количеств ТЭБАХ образуются его *N*<sub>1</sub>-, *N*<sub>3</sub>-моно- и *N*<sub>1</sub>, *N*<sub>3</sub>-диалкилзамещённые производные. Существенное влияние на направление

протекания реакции и выход продуктов оказывает соотношение компонентов. При эквимольном соотношении реагентов наблюдается образование  $N_1$ - и  $N_3$ -монозамещённых продуктов (выход 30 - 35 %, где соотношение **66a** : **67a** = 6 : 1 и **66b** : **67b** = 4 : 1, соответственно).

При двукратном избытке реагентов относительно 6-метилурацила **65** происходит образование  $N_1, N_3$ -диалкилзамещённых производных **68, 69** (выходы 30 - 40 %).



Таким образом, при алкилировании 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **65** хлоридами **31, 51** происходит предпочтительное образование продуктов  $N_3$ -замещения, что обусловлено стерическим фактором метильной группы в положении  $C_6$ .

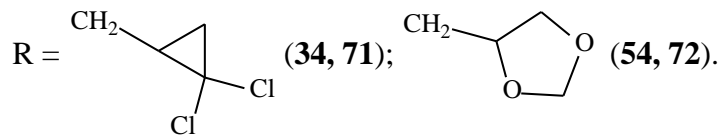
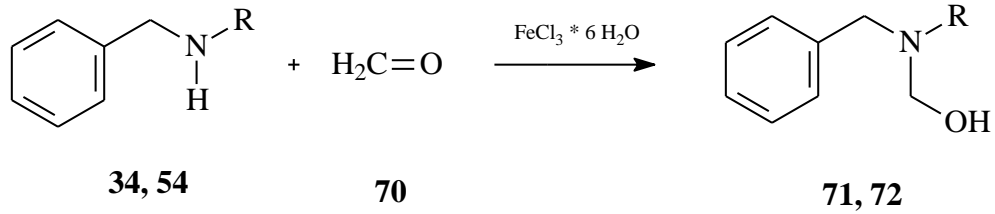
Строение полученных соединений **66a,б, 67a,б, 68** и **69** доказано спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (растворитель –  $\text{CDCl}_3$ ). Полное отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании корреляционных спектров COSY, HSQC и HMBC.

Описанные реакции могут лечь в основу препаративного способа синтеза производных урацила, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

**Получение и превращения третичных гидроксиметиламинов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты.**

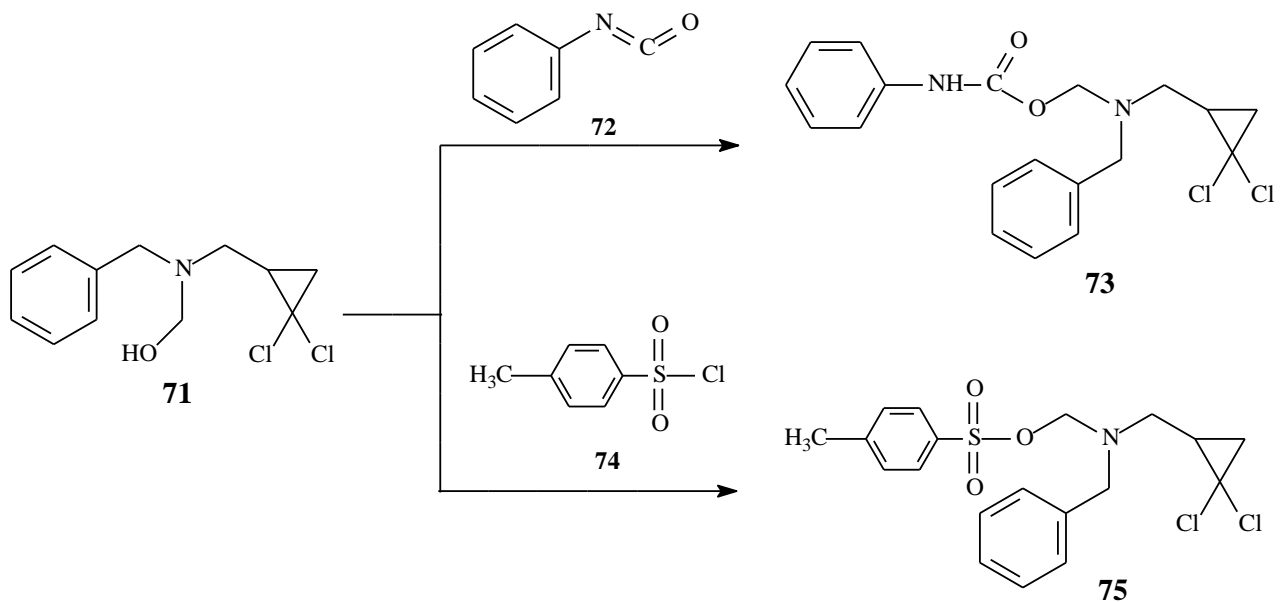
Многие аминоспирты широко используются в производстве моющих средств, эмульгаторов, косметических и лекарственных препаратов.

Была изучена конденсация вторичных аминов вторичных аминов **34** и **54** с формальдегидом **70** в присутствии катализатора  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , в ходе которого были получены соответствующие гидроксиметилпроизводные **71**, **72** с выходами 40 – 60 %.



В изученных условиях аминоспирты **71**, **72** с вторичными аминами не реагируют и перейти к бисаминам нам не удалось. Отметим, что гетероциклический амин **54** в данной реакции менее активен, чем карбоциклический **34**.

С целью введения карбоциклического фрагмента в ароматические структуры мы осуществили реакцию гидроксиметилпроизводного **71** с фенилизотиоцианатом **72** и *para*-толуолсульфохлаоридом **74**

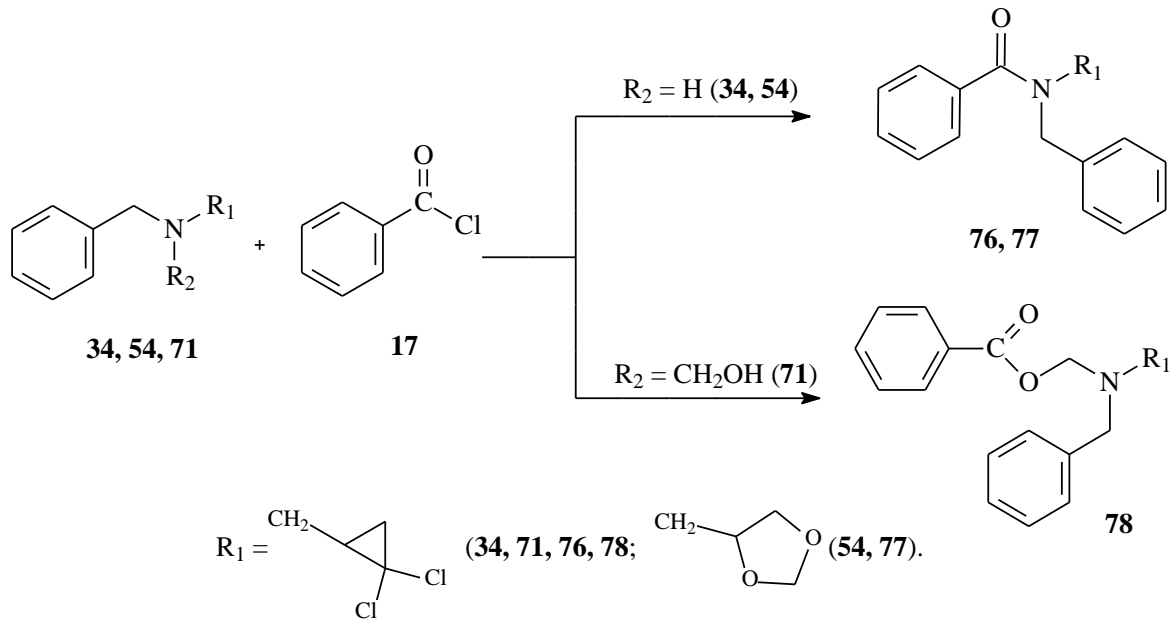


В результате, с выходом 43 % получен карбонат **73**. С хлорангидридом *para*-толуолсульфо кислоты **74** реакция протекает значительно труднее, и выход целевого продукта **75** не превышает 30 %.



Также было проведено *N*-ацилирование вторичных аминов **34**, **54**, а также гидроксиметиламина **71**, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты, с хлорангидридом бензойной кислоты **17** с образованием производных **76–78** с выходами 50 – 87 % .

Отметим, что *O*-ацилирование гидроксиметилпроизводного **66** в изученных условиях протекает хуже, чем *N*-ацилирование вторичных аминов **34** и **53**.



Полученные результаты свидетельствуют о широких возможностях использования в синтезе сложных карбо- и гетероциклических структур третичных гидроксиметиламинов, содержащих циклоацетальный и циклопропановый фрагменты.

#### *Исследование на гербицидную активность полученных веществ.*

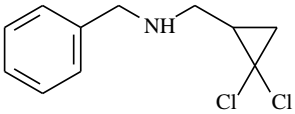
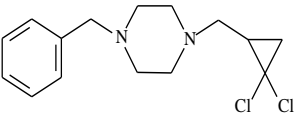
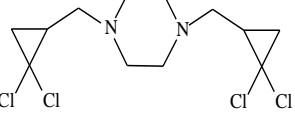
Оценена возможность использования ряда синтезированных соединений в качестве биоактивных препаратов<sup>1</sup>. Результаты испытаний веществ **34**, **48**, **49**, показавших наилучшие результаты гербицидной активности, представлены в таблице 2.

Полученные данные показали заметную гербицидную активность препаратов по ингибированию длины и массы проростков однодольных и двудольных растений. Отмечена ростстимулирующая активность образцов в

<sup>1</sup> Исследования проводились на базе лаборатории препаративных форм биологических испытаний ГБУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений» под руководством В.М. Кузнецова.

отношении гороха и пшеницы (ингибирование со знаком плюс), что представляет интерес для их применения в качестве регулятора роста растений.

Таблица 2 - Результаты первичного скрининга соединений

Препарат	Концентрация ДВ, мг/л	Длина побега, мм (ингибирование, %)	Масса побега, г (ингибирование, %)	Длина побега, мм (ингибирование, %)	Масса побега, г (ингибирование, %)
		Горох		Пшеница	
 <b>34</b>	5	8,7 (69,0)	0,67 (+ 8,6)	–	–
	10	25,3 (10,0)	0,66 (+ 7,1)	–	–
	50	–	–	47,7 (+ 2,6)	0,12 (+ 5,1)
	100	–	–	29,6 (36,3)	0,10 (15,3)
 <b>48</b>	5	37,3 (+32,6)	0,62 (0,7)	–	–
	10	37,7 (+34,2)	0,65 (+ 4,4)	–	–
	50	–	–	32,2 (30,7)	0,10 (20,6)
	100	–	–	25,0 (46,2)	0,10 (19,9)
 <b>49</b>	5	31,2 (+10,9)	0,56 (10,1)	–	–
	10	27,2 (3,2)	0,46 (25,8)	–	–
	50	–	–	24,7 (46,8)	0,09 (22,7)
	100	–	–	19,7 (57,8)	0,08 (34,0)
Эталон	5	8,7 (69,0)	0,53 (14,0)	–	–
	10	7,4 (73,7)	0,50 (18,8)	–	–
	50	–	–	22,0 (52,7)	0,08 (33,1)
	100	–	–	16,2 (65,3)	0,07 (38,1)
Контроль	–	28,1	0,62	46,5	0,12

### Оценка противомикробной активности соединений.

Определение противомикробной активности вторичных и третичных аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксалановый фрагменты, осуществляли методом «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне<sup>2</sup>.

В качестве тест-культур были использованы депонированные штаммы микроорганизмов, такие как *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *St. aureus*,

<sup>2</sup> Исследования проводились на базе кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ под руководством д.м.н., проф. А.К. Булгакова.

*Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Str.pyogenes*, *E.cloace*, *Str.pneumoniae* и низших грибов – *C. albicans*.

Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 часов. О противомикробной активности химических соединений судили по отсутствию роста культур (отсутствие роста оценивали визуально). В качестве препаратов сравнения использованы цефтриаксон и пимафуцин.

Результаты испытаний веществ, показавших наилучшие результаты противомикробной и противогрибковой активности, представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Противомикробная и противогрибковая активность новых химических веществ

Противомикробная активность	Минимальная подавляющая концентрация, мг/мл							
	Соединения							
	48	49	50	53	66a + 67a	68	Цефтриаксон	Пимафуцин
<i>E. coli</i>	0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,02	> 0,05	0,005	–
<i>P. vulgaris</i>	0,005	0,05	0,005	0,005	0,002	0,05	0,0005	–
<i>K. pneumoniae</i>	0,0005	0,05	0,005	0,005	0,02	0,05	0,0005	–
<i>St. aureus</i>	0,00005	> 0,05	0,0005	0,0005	0,02	> 0,05	0,005	–
<i>Ent. aerogenes</i>	0,00005	0,0005	0,0005	0,005	> 0,02	> 0,05	0,0005	–
<i>Ps. aeruginosa</i>	0,00005	0,05	0,0005	0,00005	0,0002	0,05	0,0005	–
<i>E. cloace</i>	0,00005	0,005	0,005	0,005	0,02	0,05	0,0005	–
<i>Str. pyogenes</i>	0,0005	> 0,05	> 0,05	0,00005	> 0,02	0,0005	0,0005	–
<i>Str. pneumoniae</i>	0,00005	> 0,05	> 0,05	0,00005	0,0002	0,0005	0,0005	–
<i>C. albicans</i>	0,0005	0,005	> 0,05	0,005	> 0,02	0,0005	0,0005	0,0005

Полученные исследования показали, что наибольшей противомикробной активностью обладают соединения **48** и **53**.

#### ***Оценка антиокислительной активности новых производных урацила in vitro.***

Проведено изучение влияния синтезированных производных урацила, содержащих карбо- и гетероциклические фрагменты, на процессы свободнорадикального окисления (СРО) в модельных системах (МС) *in vitro* с использованием экспресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемиллюминесценции (ХЛ) – свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов (таблица 4).

Таблица 4 – Антиокислительная активность производных 6-метилурацила

Соединение	Добавляемый объем, мл	Светосумма, у.е.	Спонт. светимость, у.е.	Вспышка, у.е.	Макс. светимость, у.е.
Влияние производных урацила на ХЛ в МС, генерирующей АФК					
Контроль	–	44,62	0,70	17,30	23,96
<b>66a + 67a</b>	0,01	36,74	0,59	15,52	20,00
	0,1	24,07*	0,53*	14,36*	13,59*
<b>66b + 67b</b>	0,01	27,84	0,81	18,61	15,36
	0,1	53,63	1,47	36,24	21,77
<b>68</b>	0,01	27,84	1,24	13,96	15,74
	0,1	28,06*	4,24*	15,15*	14,53*
<b>69</b>	0,01	10,90	1,22	10,95	10,14
	0,1	14,54*	2,21*	16,22*	10,88*
Влияние производных урацила на ХЛ в МС перекисного окисления липидов					
Контроль	–	22,27	0,27	4,50	7,95
<b>66a + 67a</b>	0,01	20,11	0,25	4,42	6,81
	0,1	22,26	0,34	5,57	6,69
<b>66b + 67b</b>	0,01	33,67	1,02	6,45	9,76
	0,1	74,27*	5,11*	18,48*	17,38*
<b>68</b>	0,01	17,27	0,96	4,20	5,47
	0,1	26,01	3,10	8,32	6,40
<b>69</b>	0,01	19,33	0,42	3,83	6,94
	0,1	25,59	0,44	6,09	7,47

ХЛ регистрировали на установке ХЛМ-003 (Россия)<sup>3</sup>. ХЛ МС характеризовалась спонтанным свечением, быстрой вспышкой и развивающейся затем медленной вспышкой. Основными наиболее информативными характеристиками ХЛ служили светосумма свечения, определяющаяся по интенсивности излучения, и амплитуда максимального свечения.

<sup>3</sup> Исследования проводились в Центральной научной лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ под руководством д.м.н., проф. Р.Р. Фахрутдинова.

Данные, полученные с помощью метода регистрации ХЛ, свидетельствуют о том, что новые производные урацила, содержащие карбо- и гетероциклические фрагменты, могут влиять на процессы СРО в МС, в частности, подавлять генерацию активных форм кислорода (наибольшей антиоксидантной активностью из изучаемых соединений обладают соединения **66а**, **67а**, **68**, **69**) и стимулировать процессы перекисного окисления в МС, содержащей липопротеиды (соединения **66б**, **67б**) (таблица 4).

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1 Разработан метод *O*-алкилирования оксиалкил-1,3-диоксациклоалканов различными алкилхлоридами в условиях межфазного катализа с близкими к количественным выходами соответствующих эфиров без разрушения гетероциклического фрагмента. Расщепление оксиалкил-1,3-диоксациклоалканов разбавленным водным раствором  $H_2SO_4$  приводит к простым моноэфиром триолов с выходом 60 – 80 %.

2 Методом конкурентных реакций установлено, что деацетализация диоксоланов протекает в 3 раза быстрее, чем диоксанов. Расщепление аллилоксипроизводных оксиалкил-1,3-диоксациклоалканов протекает активнее в 4 раза, чем соответствующих бензилоксипроизводных.

3 В условиях термического нагрева и микроволнового излучения (МВИ) получены ранее неописанные вторичные и третичные амины, содержащие карбо- и гетероциклический фрагменты. Показано, что *N*-алкилирование вторичных аминов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксалановый фрагменты, хлорметилпроизводными протекает без разрушения карбо- и гетероцикла и приводит к соответствующим третичным аминам с выходами 20 – 95 %.

4 Разработан метод синтеза *гем*-дихлорциклопропановых и 1,3-диоксолановых производных 6-метилурацила. Обнаружено, что в условиях межфазного катализа *N*-алкилирование 6-метилурацила хлорметилпроизводными приводит к смеси  $N^1$ -,  $N^3$ -монозамещенных продуктов, а на глубоких стадиях образуются дважды замещенные урацилы.

5 В изученных условиях межфазного катализа при интенсификации процесса микроволновым излучением строение гетероцикла влияет на активность

$\beta$ - $\text{CH}_2\text{Cl}$ -группы и не влияет на скорость *N*-алкилирования соответствующих вторичных аминов.

6 По результатам биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие гербицидной и противомикробной активностью, антиоксидантными свойствами, что дает основание рекомендовать полученные вещества для дальнейшего изучения областей их эффективного использования.

**Основные результаты диссертационной работы опубликованы в следующих научных трудах:**

*Ведущие рецензируемые научные журналы*

1 Валиев, В.Ф. Синтез полифункциональных вицинальных гликолей / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, Т.П. Мудрик, А. А. Богомазова, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 25 - 27.

2 Валиев, В.Ф. Селективная функционализация первичной гидроксильной группы в триолах / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, Р. М. Султанова, С.С. Злотский // Журнал прикладной химии. – 2015. – Т. 88. – Вып. 10. – С. 1414 - 1419.

3 Валиев, В.Ф. Получение, строение и превращения циклических формалей глицерина / В. Ф. Валиев, Г. З. Раскильдина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 9. – С. 2095 – 2099.

4 Валиев, В.Ф. Синтез третичных аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагменты / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский // Журнал прикладной химии. – 2016. – Т. 89. – Вып. 5. – С. 619 - 623.

5 Валиев, В.Ф. Производные спиртов и аминов, содержащих циклопропановый и циклоацетальный фрагмент / В.Ф. Валиев, Е.А. Яковенко, Ю.И. Булатова, М.С. Миракян, Ю.Г. Борисова, Н.Н. Михайлова, Г.З. Раскильдина // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23. – № 4. – С. 94 - 98.

6 Валиев, В.Ф. Производные циклических ацеталей и циклопропанов как компоненты антиокислительных присадок к маслам и полимерам / В.Ф. Валиев, И.А. Куликова, Н.Н. Михайлова, А.А. Богомазова // Башкирский химический журнал. – 2017. – Т. 24. – № 1. – С. 40 - 43.

7 Валиев, В.Ф. Синтез производных пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионов, содержащих *N*-алкильные заместители / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, И.В. Озден, С.А. Мещерякова, Л.В. Спирихин, С.С. Злотский // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – Вып. 8. – С. 1386 - 1389.

8 Валиев, В.Ф. Получение и превращения третичных гидроксиметиламинов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагменты / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, С.М. Миракян, С.С. Злотский // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. – 2017. – Т. 60. – Вып. 10. – С. 16 - 21.

### *Другие статьи и материалы конференций*

9 Валиев, В.Ф. Синтез полизамещенных вицинальных диолов / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, Н.Н. Михайлова, А.А. Богомазова, Т.П. Мудрик, С.С. Злотский // Химия и медицина: тез. докл. X Всеросс. конф. с молодёжной научной школой. – Абзаково, 2015. – С. 103.

10 Валиев, В.Ф. Определение относительной активности образования 1,2- и 1,3-диолов каталитическим расщеплением полифункциональных циклических эфиров / В.Ф. Валиев, Р.Р. Мавлеткулова, Ф.Х. Мукминов, Г.З. Раскильдина // Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании: тез. докл. VIII Междунар. школы-конф. для студентов, аспирантов и молодых учёных. – Уфа, 2015. – С. 190 - 191.

11 Валиев, В.Ф. Синтезы полифункциональных 1,3-диоксациклоалканов / В.Ф. Валиев, Г.З. Раскильдина, Н.Н. Михайлова, С.С. Злотский // Успехи синтеза и комплексообразования: тез. докл. I Всеросс. молодёжн. школы-конф. – Москва, 2016. – С. 174.

12 Валиев, В.Ф. О-ацилирование гидроксидов 1,3-диоксациклоалканов / В.Ф. Валиев, Н.Н. Михайлова, А.А. Богомазова // ОргХим–2016: тез. докл. Кластера конф. по органической химии. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 396 - 397.

13 Валиев, В.Ф. Синтез вторичного амина на основе 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксана / В.Ф. Валиев, А.В. Байбуртли, А.Р. Хисматуллина, Г.З. Раскильдина // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив–2016: материалы XXX Междунар. научн.-техн. конф. – Уфа, 2016. – С. 88 - 89.

14 Валиев, В.Ф. Синтез вторичного амина на основе 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана / В.Ф. Валиев, А.А. Мухамедьянова, А.Р. Хисматуллина, Г.З. Раскильдина // Интеграция науки и высшего образования

в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы X Всеросс. научн. интернет-конф. – Уфа, 2016. – С. 21-22.

15 Valiev, V.F. Synthesis of tertiary amines with inhibitory activity / V.F. Valiev, A.R. Khismatullina, A.A. Mukhamedyanova, S.M. Mirakyan, G.Z. Raskildina // Advances in synthesis and complexing: The book of abstracts of the Fourth International scientific conference. – Moscow, 2017. – P. 220.